



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PEDRO FRANÇA DA COSTA SOARES

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, VIAS DE ENCAMINHAMENTO E
ACURÁCIA DA DETECÇÃO DE COLANGITE AGUDA EM
INDIVÍDUOS COM ICTERÍCIA OBSTRUTIVA ATENDIDOS EM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA**

ELABORAÇÃO DE UM MANUAL INSTITUCIONAL DE CONDUTAS

UNICAMP

2020

PEDRO FRANÇA DA COSTA SOARES

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, VIAS DE ENCAMINHAMENTO E
ACURÁCIA DA DETECÇÃO DE COLANGITE AGUDA EM
INDIVÍDUOS COM ICTERÍCIA OBSTRUTIVA ATENDIDOS EM
SERVIÇO DE REFERÊNCIA**

ELABORAÇÃO DE UM MANUAL INSTITUCIONAL DE CONDUTAS

*Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte
dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em
Ciências na área de Qualificação dos Processos Assistenciais..*

Orientador: Prof. Dr. Everton Cazzo

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO PEDRO FRANÇA DA COSTA SOARES], E ORIENTADA PELO
PROF. DR. EVERTON CAZZO.

UNICAMP

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

So11p Soares, Pedro França da Costa, 1988-
Perfil epidemiológico, vias de encaminhamento e acurácia da detecção de colangite aguda em indivíduos com icterícia obstrutiva atendidos em serviço de referência : elaboração de um manual institucional de condutas / Pedro França da Costa Soares. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Everton Cazzo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colangite. 2. Icterícia. 3. Colestase. 4. Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica. 5. Coledocolitíase. I. Cazzo, Everton, 1979-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Epidemiological profile, routes of referral and accuracy of acute cholangitis diagnosis in individuals with obstructive jaundice admitted at a tertiary university hospital : development of an institutional guideline

Palavras-chave em inglês:

Cholangitis
Jaundice
Cholestasis
Cholangiopancreatography, Endoscopic retrograde
Choledocholithiasis

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Everton Cazzo [Orientador]
Wilson Rodrigues de Freitas Júnior
Daniela Oliveira Magro

Data de defesa: 16-01-2020

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-5368-0252>
- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7253052963893211>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO/DOCTORADO

PEDRO FRANÇA DA COSTA SOARES

ORIENTADOR: EVERTON CAZZO

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. EVERTON CAZZO**
 - 2. PROF^a. DR^a. DANIELA OLIVEIRA MAGRO**
 - 3. PROF. DR. WILSON RODRIGUES DE FREITAS JÚNIOR**
-

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 16/01/2020

**Dedico aos meus amados pais, Eurípedes e Ana
Lúcia pelo amor e exemplo ao trabalho sério e
honesto;**

Aos meus irmãos queridos pela cumplicidade;

**À Luíza, minha esposa e companheira,
motivação maior e incentivo para sempre
buscar mais;**

**Aos meus pequenos, Davi e Gabriel, meu amor
maior e incondicional;**

Muito Obrigado.

Agradecimentos

À **Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)**, agradeço a oportunidade de aprendizado de excelência na área de cirurgia do aparelho digestivo, ao incentivo a pesquisa e ao ensino, à graduação profissional.

Ao **Prof. Dr. Everton Cazzo**, Docente do Departamento de Cirurgia, Grupo de Cirurgia de Obesidade, Pâncreas e Vias Biliares da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo (FCM-UNICAMP), orientador, mestre amigo, pelos ensinamentos e orientações, bem como, o exemplo de dedicação e propedêutica em pesquisa. Orgulho-me enormemente de ser seu orientando.

Ao **Prof. Dr. Elinton Adami Chaim**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia, Chefe do Grupo de Cirurgia de Obesidade, Pâncreas e Vias Biliares da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo (FCM-UNICAMP), pela oportunidade de desenvolver o trabalho junto à disciplina, bem como acrescentar expertise ao trabalho.

À **Profª. Drª. Elaine Cristina Ataíde**, Docente do Departamento de Cirurgia, do Grupo de Fígado, Hipertensão Portal e Transplante Hepático da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo (FCM-UNICAMP), que tanto me apoiou neste período, oferecendo-me sempre oportunidade de crescimento e aprendizado.

Ao corpo discente desta faculdade e todos os assistentes que muito me ensinaram, estimularam-me a crescer e operar em especial: **Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo, Profª Drª Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin, Prof. Dr. Cláudio Saddy Rodrigues Coy, Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes, Profª Drª Maria de Lourdes S. Ayrizono, Prof. Dra. Daniéla Oliveira Magro, Msc. Simone Reges Perales, Msc. Martinho Antonio Gestic, Dr. José Antonio Possatto Ferrer e Dr. Murillo Pimentel Utrini**, manifesto meu mais sincero agradecimento.

Aos meu contemporâneos amigos, **Achiles Queiroz Monteiro de Rezende, Tiago Bezerra de Freitas Diniz e Laísa Simakawa Jimenez**, com os quais desenvolvi dentro da especialidade em que pude enxergar seus crescimentos e me estimular para melhorar.

Ao **Complexo Hospitalar Heliópolis**, pelo início da minha formação em cirurgia onde pude experimentar o apresso por essa ciência e pelos pacientes, em especial ao Prof. Dr. Luis Fernando Paes Leme.

À **Universidade Federal do Piauí (UFPI)**, pela pedra fundamental na minha formação médica, permitindo-me experimentar o ensino, a pesquisa e a extensão. Destaco os **Prof. Dr. Eurípedes Soares Filho** e **Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia França da Costa**, meus maiores mestres.

No fim tu hás de ver que as coisas mais leves são as
únicas

que o vento não conseguiu levar:

um estribilho antigo

um carinho no momento preciso

o folhear de um livro de poemas

o cheiro que tinha um dia o próprio vento.

Mário Quintana

Resumo

Introdução: O sinal clínico de icterícia apresenta um amplo espectro de etiologias, bem como de gravidade, sendo um grupo heterogêneo de pacientes, incluindo desde assintomáticos sem necessidade de intervenção até outros com risco de morte iminente.

Objetivo: Analisar criticamente os encaminhamentos de pacientes com icterícia obstrutiva tratados por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) ou cirurgia no Hospital de Clínicas da Unicamp. Criar Manual de Condutas para condução destes casos.

Metodologia: Estudo transversal, retrospectivo e descritivo, avaliando os pacientes com icterícia obstrutiva atendidos no Hospital de Clínicas – Unicamp tratados posteriormente por CPRE ou cirurgias de ressecção e/ou derivações biliares entre os períodos de setembro de 2017 a julho de 2018. Produção de Manual de condutas com revisão não sistemática da literatura e baseado em protocolo institucional vigente.

Resultados: A presente casuística, 91 pacientes, apresentou predominância de pacientes do sexo feminino (58%), com idade a partir da quinta década (média de 56 anos $\pm$ 16,3 anos), sendo as etiologias benignas discretamente mais prevalentes (52% dos casos). O nível de bilirrubina média dos pacientes encaminhados foi de 15,8 mg/dL. Houve o registro em prontuário de 9,9% de colangite nos casos de icterícia obstrutiva, contudo a revisão dos casos com aplicação dos critérios de Tóquio 2018 mostrou uma prevalência de, aproximadamente, 43%. A acurácia global do diagnóstico clínico de colangite à admissão foi estimada em 67%, com sensibilidade de 23% e especificidade de 100%. Quanto às vias de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva, a principal via foi o contato direto (31,8%) e a UER (29,7%). O encaminhamento via regulação CROSS/DRS representou 17,6% dos casos e o encaminhamento interno de outras especialidades, 20%. A via de encaminhamento extraoficial por contato direto foi a mais importante para os casos de etiologia neoplásica ($p < 0,01$) e a mais rápida ($p < 0,01$), contudo não houve diferença estatística nos níveis de bilirrubina entre as vias de encaminhamento. O Manual de condutas firma definições e cria algoritmos para condução e priorização

de paciente com icterícia obstrutiva em atendimentos pré-hospitalar, Pronto Atendimento e em ambulatório da especialidade.

Conclusões: Há uma deficiência nas vias oficiais de encaminhamento de pacientes com icterícia obstrutiva, uma vez que apenas 17% dos pacientes chegam através do sistema de regulação. Essa deficiência não impacta significativamente sobre o tempo e os níveis de bilirrubina dos pacientes devido à existência de vias alternativas e atendimentos de urgência. A frequência de encaminhamento por causas neoplásicas e não-neoplásicas é similar. A acurácia do diagnóstico clínico de Colangite Aguda é precária e a maior difusão dos critérios do Protocolo de Tóquio é essencial. A elaboração de um manual institucional de condutas foi efetivada baseada nos achados do presente estudo.

Palavras Chaves: Colangite; Icterícia; Colestase; Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica; Ampola de Vater; Coledocolitíase.

Abstract

Background: The clinical sign of jaundice presents a broad spectrum of etiologies, as well as severity, being a heterogeneous group of patients, ranging from asymptomatic ones without intervention to others even imminent death risk.

Objective: To critically analyze the referrals of patients with obstructive jaundice treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) or surgery at Unicamp Hospital de Clínicas.

Methods: Cross-sectional, retrospective and descriptive study evaluating patients with obstructive jaundice treated at Hospital de Clínicas - Unicamp, who were treated by ERCP or resection and/or surgical biliary drainage from September 2017 through July 2018.

Results: There was 91 patients, a predominance of female patients (58%), with an average age of $56 \pm 16,3$ years; benign etiologies were slightly more prevalent (52% of cases). The mean bilirubin level of patients referred was 15.8 mg/dL. Acute cholangitis was detected in 9.9% of the individuals, but the review of the cases with the application of the Tokyo criteria showed a real prevalence of approximately 43%. Regarding the routes of referral of patients with obstructive jaundice, the main route was direct contact (31.8%) and urgency (29.7%). Routing via the official regulation represented 17.6% of the cases and internal referral from other specialties, 20%. The direct route of unofficial referral was the most important for cases of neoplastic etiology ($p < 0.01$) and the fastest route ($p < 0.01$); however, there was no statistical difference in bilirubin levels between the routing.

Conclusions: There is a deficiency in the official routes of referral of patients with obstructive jaundice, since only 17% of patients arrive through the regulation system. This deficiency does not significantly impact the time and bilirubin levels of patients due to the existence of alternative routes and emergency care. The frequency of referral for neoplastic and non-neoplastic causes is close. The accuracy of the clinical diagnosis of Acute Cholangitis is precarious and a greater diffusion of the criteria of the Tokyo protocol is essential. An institutional guideline was created based on the findings of the current study.

Keywords: Jaundice; Cholangitis; Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde; Ampulla of Vater; Choledocholithiasis.

Lista de Figura e Tabelas

FIGURA 1: Diagrama de Fluxo da População de Estudo.

FIGURA 2: Distribuição por sexo dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 3: Distribuição da idade média em anos de acordo com etiologia dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 4: Distribuição da etiologia da icterícia obstrutiva dos pacientes encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 5: Distribuição quanto ao sexo e etiologia da icterícia obstrutiva dos pacientes encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 6: Descrição de diagnóstico de colangite registrado em prontuário e revisão do diagnóstico de colangite em pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 7: Distribuição das vias de Encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 8: Tempo entre início dos sintomas e atendimento no HC-Unicamp (meses) dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 9: Diagrama de caixas com o tempo entre início dos sintomas e atendimento no HC-Unicamp (meses) dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

Nível de bilirrubina por via de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

FIGURA 10: Diagrama de caixas do nível de bilirrubina segundo a via de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

QUADRO 1: Critério diagnóstico de colangite segundo Protocolo de Tóquio 2018

TABELA 1: Diagnóstico de colangite registrado em prontuário e revisão do diagnóstico de colangite em pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

Lista de Abreviaturas

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

BT: Bilirrubina Total

CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

CROSS: Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde

DRS: Departamentos Regionais de Saúde

EUA: Estados Unidos da América

FALC: Fosfatase Alcalina

GGT: Gama-Glutamiltransferase

HC: Hospital de Clínicas

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%

PCR: Proteína C reativa

SUS: Sistema Único de Saúde

TAX: Temperatura axilar

UER: Unidade de Emergência Referenciada

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

VR: Limite superior do valor de referência

Sumário

Introdução e Revisão da Literatura	17
Objetivos	21
Métodos	22
Resultados	26
Discussão.....	33
Conclusões.....	36
Referência Bibliográfica	37
Apêndice I	41
Apêndice II	64
Apêndice III	84
Anexo	87

1. Introdução e Revisão da Literatura

A icterícia é um sinal clínico caracterizado pela cor amarela da pele, das mucosas e da esclera, sendo determinada pelo aumento das bilirrubinas no sangue, geralmente acima de 2,5 a 3 mg/dl¹. A maior parte da bilirrubina é produzida quando a hemoglobina é metabolizada em bilirrubina indireta, que então se liga à albumina e transportada no plasma para o fígado, onde é conjugada com ácido glicurônico para se tornar hidrossolúvel, passando a ser denominada bilirrubina direta. Esta é excretada pela bile no duodeno. No intestino, bactérias metabolizam a bilirrubina para formar urobilinogênio. Parte deste urobilinogênio é eliminada nas fezes e parte é reabsorvida, reprocessada e excretada na bile (ciclo entero-hepático). Assim, o metabolismo da bilirrubina ocorre em três fases - pré-hepática, hepática e pós-hepática – e a alteração em qualquer uma dessas fases pode resultar em icterícia⁴. A hiperbilirrubinemia e a icterícia podem ocorrer por meio de dois mecanismos: o aumento da produção de bilirrubina (hemólise, talassemia, reabsorção de hematoma, transfusão) e a diminuição da depuração da bilirrubina, que pode ocorrer por defeitos hereditários ou por colestase (icterícia obstrutiva)^{1,5,6}. A colestase é a situação em que a bile conjugada no fígado encontra obstáculo para eliminação no duodeno por problemas de excreção como em insultos hepatocelulares (hepatite medicamentosa ou viral, gravidez e sepse) ou por distúrbios do fluxo existente entre o hepatócito e a ampola de Vater, como na litíase da via biliar principal, na neoplasia periampular ou na pancreatite⁴.

O sinal clínico de icterícia apresenta um amplo espectro de etiologias, bem como de gravidade, sendo um grupo heterogêneo de pacientes, incluindo desde assintomáticos sem necessidade de intervenção até com risco de morte iminente⁴. Pacientes com icterícia podem se apresentar sem outros sintomas ou com uma condição com risco de morte. Pacientes ictericos sem sinais infecciosos podem apresentar perda de peso ou prurido. A causa, na maioria dos casos, pode ser estabelecida por testes simples e não-invasivos, mas muitos pacientes necessitarão da avaliação especializada para o manejo. Pacientes com doenças agudas, frequentemente de causas infecciosas, podem buscar assistência médica por febre, calafrios, dor abdominal ou sintomas gripais^{4,7}.

Quanto aos métodos de imagem no contexto da icterícia obstrutiva, a ultrassonografia de abdômen apresenta sensibilidade de 46% e 96% para dilatação do ducto biliar comum; 38% de sensibilidade e 100% de especificidade para cálculos biliar. Tem como vantagens ser um exame barato e acessível, contudo é operador dependente e prejudicado por distensão de alças intestinais, agitação e obesidade, achados comuns nesses pacientes⁸. A tomografia computadorizada apresenta baixa sensibilidade para detecção de cálculos, variando de 25 – 90% a depender das características deste cálculo, contudo é ideal para avaliação de dilatação de vias biliares e complicações locais, como estenoses, tumores, abscessos ou perfurações⁹. A Ressonância magnética é o exame com melhora acurácia de avaliação das vias biliares, tanto para doenças benignas, quanto para doenças malignas com sensibilidade e especificidade de até 98%¹⁰.

A contaminação com infecção da bile estagnada e inflamação das vias biliares caracteriza a colangite, uma emergência médica. A obstrução da via biliar ocorre por estenoses benignas (pós-operatória, pancreatites crônicas ou aguda, colangite), estenoses malignas (neoplasias de pâncreas, via biliar, vesícula biliar), obstrução de stents biliares, hemobilia ou infecção parasitária. A principal causa de obstrução da via biliar é a coledocolitíase¹¹. A bile é estéril e a infecção bacteriana é resultado da migração ascendente de patógenos ou bacteremia portal. A pressão normal em que a bile é secretada é de 12-15 cm H₂O, e a pressão normal do ducto biliar extra-hepático é de 10–15 cm H₂O. Estas pressões são reguladas pelo relaxamento e contração do esfíncter de Odi, que mantém o fluxo do ducto biliar comum para o duodeno, mantendo a bile estéril. Se a pressão excede 30 cm H₂O, a secreção de bile pelo fígado é inibida¹¹. O diagnóstico de colangite aguda foi estabelecido, em 1877, por Charcot como dor abdominal em hipocôndrio direito, febre e icterícia (tríade de Charcot)¹². A pêntade de Reynold, em 1959, acrescenta alteração mental e choque séptico ao diagnóstico de colangite aguda¹³. Apesar de clássicos, a apresentação da tríade de Charcot é incomum e a pêntade de Reynold é rara^{14,15,16,17,18}. Assim, em 2007, desenvolveu-se o Tokyo Guidelines para o diagnóstico e gradação da colangite aguda, este revisado em 2013 e em 2018, em sua terceira revisão¹⁷.

O pilar do tratamento dessa grave complicação é o uso do antibiótico e a descompressão da via biliar¹⁹. A terapia de escolha para drenagem da via biliar é a

colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, sendo a urgência do procedimento de acordo com a gravidade da colangite pelo Tokyo Guideline¹⁹. A colangiografia percutânea transhepática e a ultrassonografia endoscópica podem ser utilizadas para a drenagem de via biliar. A drenagem cirúrgica, no contexto da colangite, é realizada em caso de falha ou contraindicação dos procedimentos menos invasivos citados²⁰.

Nos casos de icterícia obstrutivas por causas neoplásicas, quando factível, a ressecção do tumor à R0 é o tratamento ideal^{21,22}, sendo a drenagem da via biliar pré-operatória ainda motivo de discordância na literatura^{23,24,25}.

De acordo com a hierarquização dos serviços de saúde proposta pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, a adequada triagem dos indivíduos com doenças que exijam tratamento especializado em serviços terciários de atenção à saúde, em contraposição aqueles cujo tratamento pode ser apropriadamente conduzido na rede básica de saúde, é essencial para evitar o desperdício de recursos. De acordo com Santos et al., ocorrem com grande frequência no Brasil equívocos na condução de pacientes com icterícia obstrutiva, que vão desde diagnósticos imprecisos nos serviços de origem até dificuldade na identificação do melhor tratamento disponível para esses pacientes nos serviços terciários de referência²⁶.

Os serviços terciários são o topo da pirâmide da hierarquização do cuidado ao paciente no SUS. Assim, os pacientes terão acesso a eles após avaliação em níveis mais básicos de atendimento ou após avaliação de urgência. Assim, quanto as vias de encaminhamento para estes serviços terciários, esta ocorrerá por encaminhamento (1) via Unidades Básicas de Saúde pela regulação das Divisões Regionais de Saúde; (2) pelo atendimento em Unidade de Pronto Atendimento em caso de urgências ou emergências. As vias de encaminhamento fora deste protocolo são vias de encaminhamento extra-oficiais, podendo citar o direcionamento de pacientes com relatórios manuais e exames aos ambulatórios especializado dos Hospitais Terciários.

Dessa forma, uma análise do perfil de encaminhamentos dos pacientes com icterícia obstrutiva atendidos em um serviço de referência é essencial para delinear as principais fragilidades observadas na condução inicial dos mesmos bem como o tempo médio até o atendimento de referência, além de definir formas de otimizar o atendimento especializado dos mesmos, baseado nas etiologias mais

prevalentes e no estado clínico em que esses pacientes se encontram ao ser atendidos no serviço especializado.

2. Objetivos

2.1. Geral

Analisar criticamente os encaminhamentos de pacientes com icterícia obstrutiva tratados por CPRE ou cirurgia no Hospital de Clínicas da Unicamp.

2.2. Específicos

1. Identificar as principais vias de encaminhamento de pacientes com icterícia obstrutiva ao Hospital de Clínicas da Unicamp tratados por CPRE ou cirurgia.

2. Identificar as principais causas de encaminhamento e o tempo decorrido entre o atendimento inicial e a chegada ao Hospital de Clínicas da Unicamp de pacientes com icterícia obstrutiva tratados por CPRE ou cirurgia.

3. Revisar o diagnóstico dos casos de Colangite aguda dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao Hospital de Clínicas da Unicamp tratados por CPRE ou cirurgia.

4. Produzir um manual de definições e condutas sobre icterícia obstrutiva com algoritmos de fluxo Pré-hospitalar, no Pronto Atendimento e nos Ambulatórios Especializados, estipulando prioridades e universalizando conhecimento sobre o tema.

3. Métodos

Realizou-se um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, avaliando os pacientes com icterícia obstrutiva atendidos no Hospital de Clínicas – Unicamp tratados posteriormente por CPRE ou cirurgias de ressecção ou de derivações biliares.

Os participantes do estudo foram identificados e selecionados através do sistema eletrônico de agendamento do Ambulatório de Gastrocirurgia – Vias Biliares, do Serviço de Endoscopia Digestiva e do Centro Cirúrgico Central do HC-Unicamp. Foram selecionados pacientes submetidos à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), cirurgias de ressecção pancreática ou biliar, e derivações biliares no período entre 01/09/2017 e 24/07/2018.

Os critérios de inclusão foram:

1. Obstrução biliar com comprovação radiológica (TC, RNM ou CPRE).
2. Icterícia definida pela presença de bilirrubina total $\geq 2,5$ mg/dL.

Os critérios de exclusão foram:

1. Ausência de icterícia laboratorial nesse serviço ou registrada em prontuário.
2. Indicação de CPRE ou derivação biliar por outras causas não obstrutivas (trocas de próteses, Colangite esclerosante primária, Transplante hepático).

As variáveis analisadas foram:

1. Idade (expressa em anos);
2. Sexo (masculino ou feminino);
3. Etiologia neoplásica ou não-neoplásica;
4. Vias de encaminhamento, sendo:

- Regulação SUS: Departamentos Regionais de Saúde (DRS) ou Central de Regulação de Ofertas de Serviços de Saúde (CROSS);

- Unidade de Emergência Referenciada do Hospital de Clínicas (UER – Unicamp);

- Contato Direto com equipe da Via Biliar – Vaga médica;

- Encaminhamento Interno – Intercosultas.

5. Tempo entre início dos sintomas e atendimento no HC-Unicamp;

6. Nível de bilirrubina total e direta máximos até o tratamento definitivo (CPRE ou cirurgia);

7. Registro em prontuário do diagnóstico de colangite aguda.

Os critérios diagnósticos considerados para colangite aguda foram os da Tríade de Charcot (icterícia, febre e dor abdominal relatados em prontuário) e os do protocolo de Tóquio de 2018 (Quadro 1). Realizou-se a revisão dos prontuários e avaliação do registro do diagnóstico de colangite. Procedeu-se ainda a revisão dos exames laboratoriais e radiológicos de todos os casos de icterícia obstrutiva para identificação do diagnóstico de colangite conforme os critérios do protocolo de Tóquio.

Quadro 1 Critérios diagnósticos de colangite aguda segundo Protocolo de Tóquio 2018¹⁹

A. Inflamação Sistêmica	
A-1. Febre e ou calafrios	A-1. TAX >38°
A-2 Laboratorial com evidencia de resposta inflamatória	A-2. Leucócitos (x1000/ μ L) <4 ou >10 A-2. PCR (mg/dL) > 1
B. Colestase	
B-1. Icterícia	BT > 2 (mg/dL)
B-2. Enzimas hepáticas e/ou canaliculares alteradas	AST, ALT, FALC ou GGT >1,5x valor de referência
C. Imagem	
C-1. Dilatação de via biliar	
C-2. Evidência de Etiologia na imagem	Estenose, cálculos, stent, etc.

Diagnóstico suspeito: Um item do A + Um item do B ou C

Diagnóstico definitivo: Um item do A + um item do B + um item de C.

TAX – Temperatura axilar; PCR – Proteína C reativa; BT – Bilirrubina Total; AST – Aspartato Aminotransferase; ALT – Alanina Aminotransferase; FALC – Fosfatase Alcalina; GGT – Gama-Glutamiltransferase; VR – Limite superior do valor de referência

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/UNICAMP segundo o parecer 2.924.828/2018 (Anexo 1). O diagrama de fluxo da população em estudo está representado na Figura x

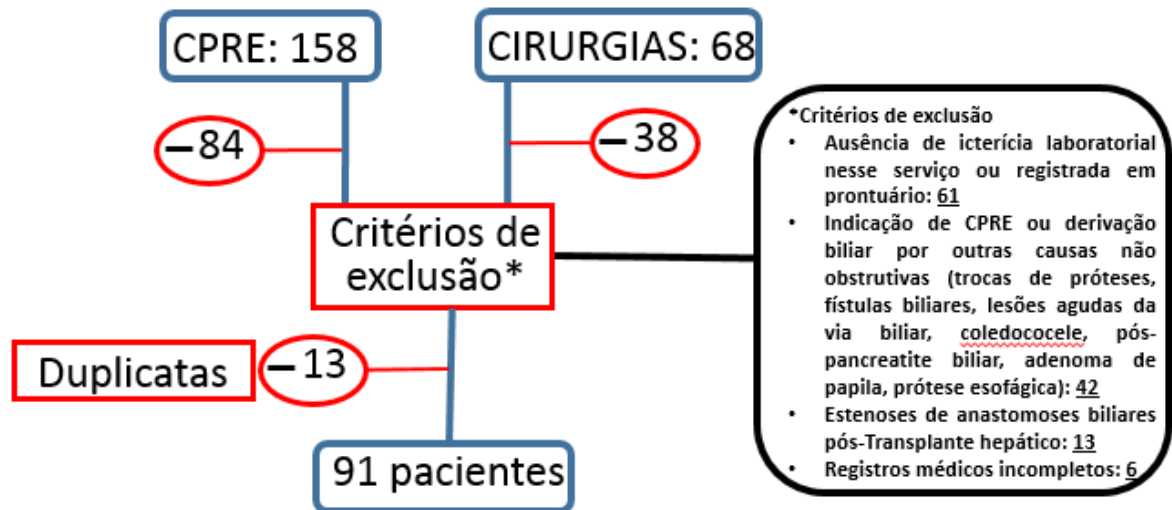


Figura 1. Diagrama de Fluxo da População de Estudo.

Análise Estatística

Para comparação de proporções, utilizou-se o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para avaliação dos métodos diagnósticos, foram utilizados os testes de acurácia diagnóstica (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia global); o diagnóstico de colangite segundo o Protocolo de Tóquio foi considerado o padrão-ouro. A avaliação de normalidade foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação de medidas contínuas, utilizou-se ANOVA para variáveis com distribuição normal e Mann-Whitney para distribuição não-Gaussiana. Para comparação de medidas contínuas entre três ou mais grupos, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis e, quando houve significância, foi utilizado o pós-teste de Tukey para determinar entre quais grupos foi significativa a diferença. O nível de significância adotado foi 5% ($p < 0,05$). Para análise estatística,

utilizou-se o software *SAS System for Windows (Statistic Analysis System)*, versão 9.2; SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA.

Elaboração do Manual

Foi realizada uma revisão extensa da literatura por 03 autores e, baseado nos achados do presente do estudo e nas rotinas deste serviço, produziu-se um manual de condutas e definições para o atendimento dos casos de icterícia obstrutiva nos diferentes níveis de atenção (rede básica, urgência e atendimento ambulatorial especializado). A esquematização deste manual seguiu as normativas das séries de manuais do Hospital de Clínicas da Unicamp.

4. Resultados

A presente casuística apresentou predominância de pacientes do sexo feminino (58%), com idade a partir da quinta década (média de $56 \pm 16,3$ anos), sendo as etiologias benignas discretamente mais prevalentes (52% dos casos) (Figuras 1 a 4).

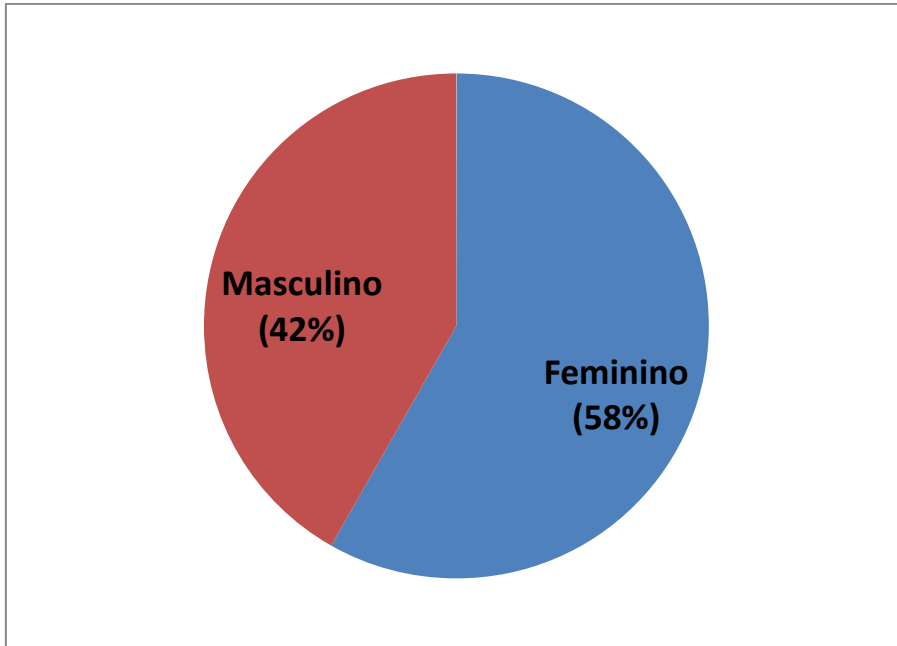


Figura 2. Distribuição por sexo dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

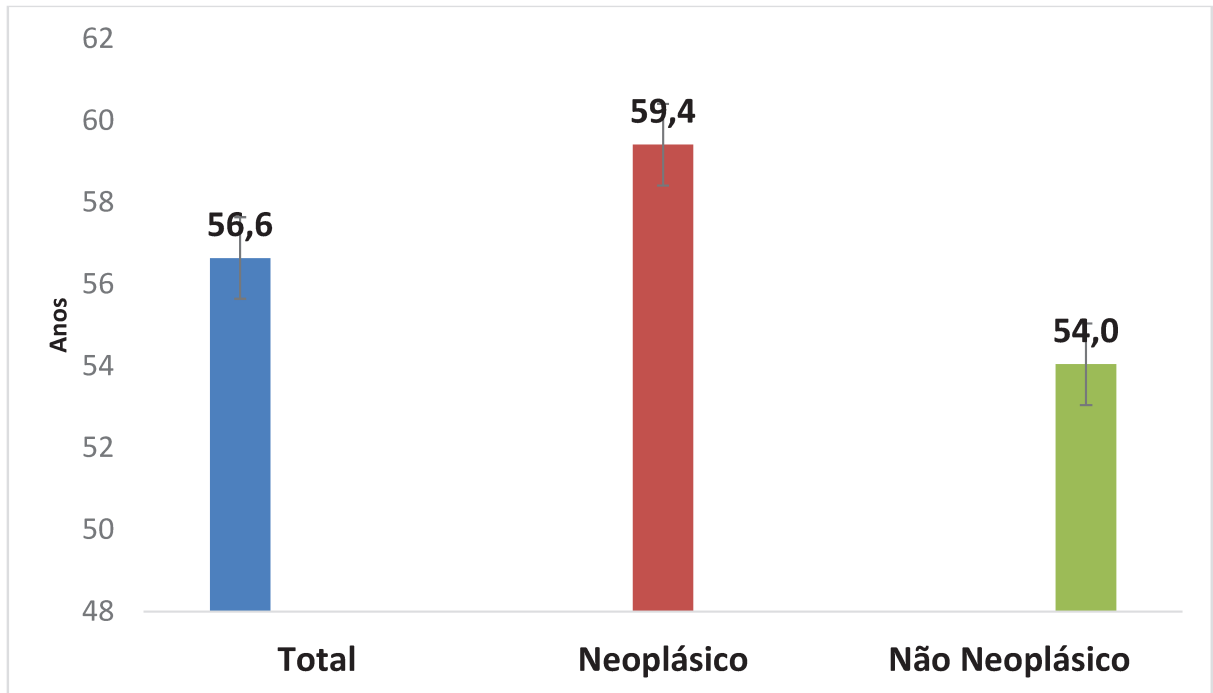


Figura 3. Distribuição da Idade média em anos de acordo com etiologia dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

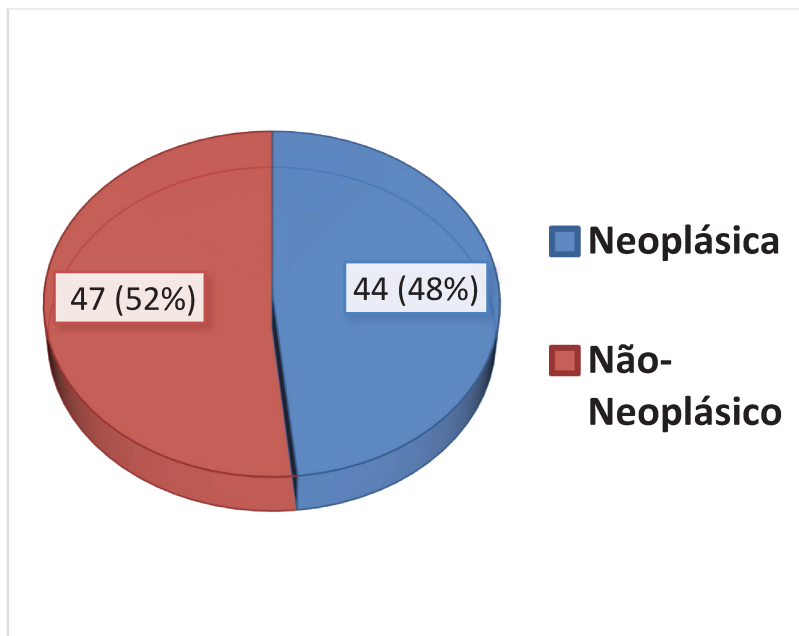


Figura 4. Distribuição da etiologia da icterícia obstrutiva dos pacientes encaminhados ao HC-UNICAMP.

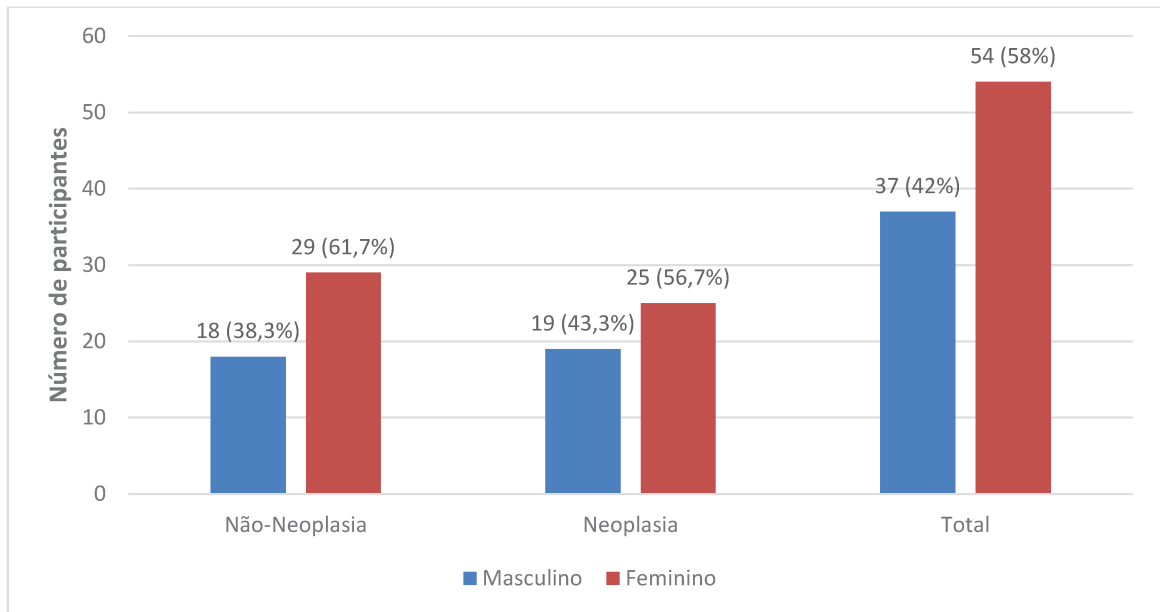


Figura 5. Distribuição quanto ao sexo e etiologia da icterícia obstrutiva dos pacientes encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

Houve o registro em prontuário de 9,9% de colangite nos casos de icterícia obstrutiva, contudo a revisão dos casos com aplicação dos critérios de Tóquio 2018 mostrou uma prevalência de, aproximadamente, 43% (Figura 5). A acurácia global do diagnóstico clínico de colangite à admissão foi estimada em 67% (56,4% a 76,6% - IC95%), com sensibilidade de 23% (11,1% a 39,3% - IC95%) e especificidade de 100% (Tabela 1).

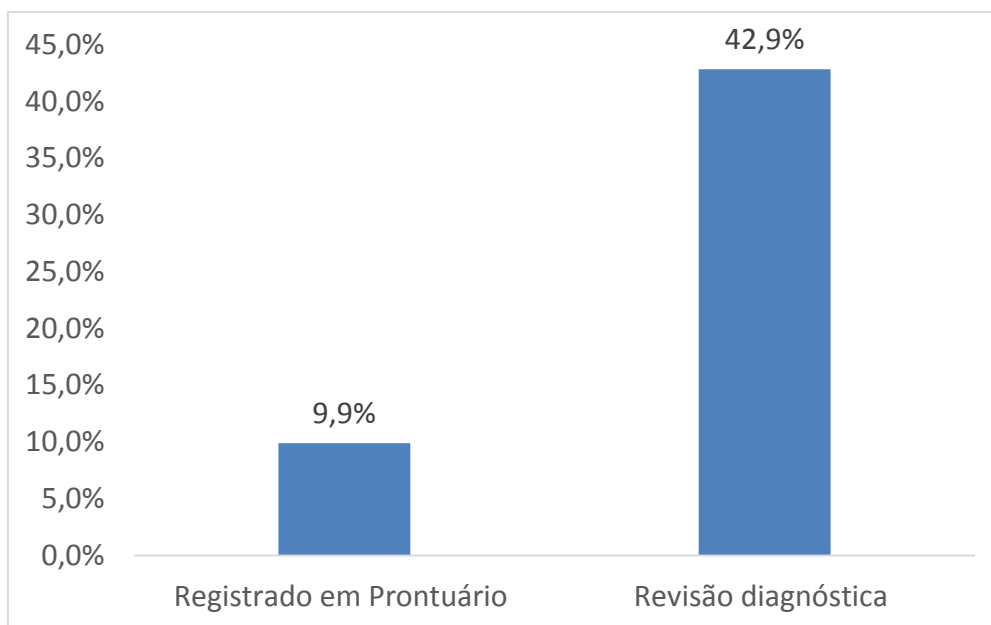


Figura 6. Descrição de diagnóstico de colangite registrado em prontuário e revisão do diagnóstico de colangite em pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

Tabela 1. Descrição do diagnóstico de colangite registrado em prontuário e revisão do diagnóstico de colangite em pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP.

Estatística	Valor	Intervalo de Confiança 95%
Sensibilidade	23%	11,1% a 39,3%
Especificidade	100%	93,1% a 100%
Valor Preditivo Positivo	100%	Não aplicável.
Valor Preditivo Negativo	63,4%	59,3% a 67,3%
Acurácia	67%	56,4% a 76,6%

O nível de bilirrubina média dos pacientes encaminhados foi de 15,8 mg/dL. Quanto às vias de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva, a principal via foi o contato direto (31,8%) e a UER (29,7%). O encaminhamento via regulação CROSS/DRS representou 17,6% dos casos e o encaminhamento interno de outras especialidades, 20%. A via de encaminhamento extraoficial por contato direto foi a mais importante para os casos de etiologia neoplásica ($p < 0,01$) e a mais rápida

($p < 0,01$), contudo não houve diferença estatística nos níveis de bilirrubina entre as vias de encaminhamento (Figuras 6 a 10).

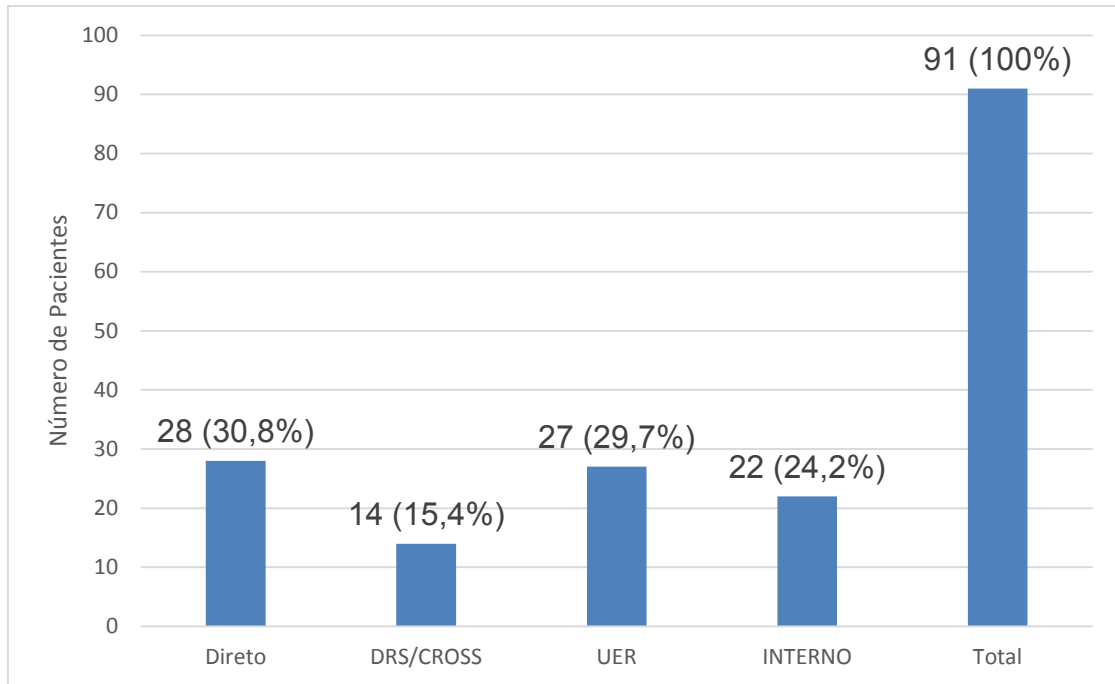


Figura 7. Distribuição das vias de Encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

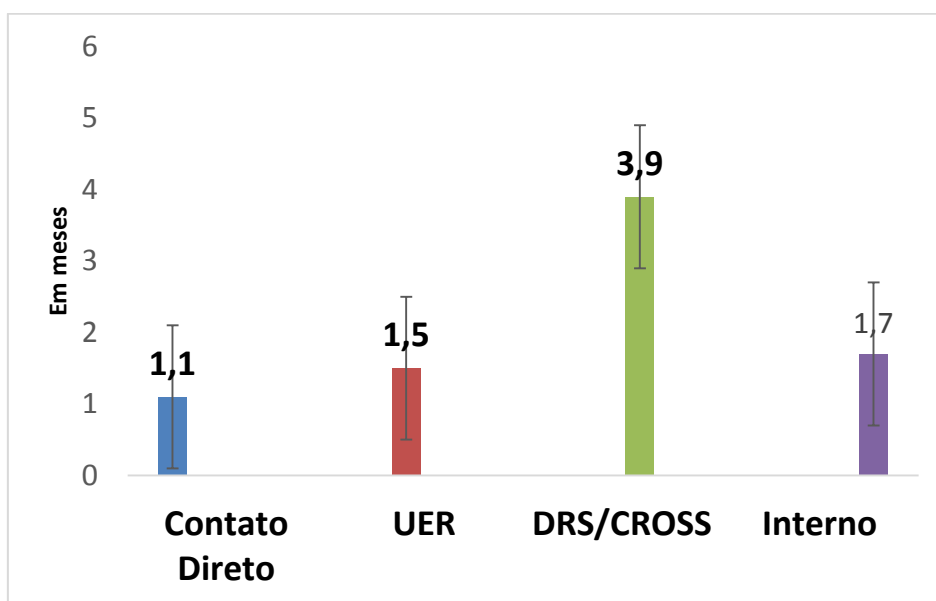
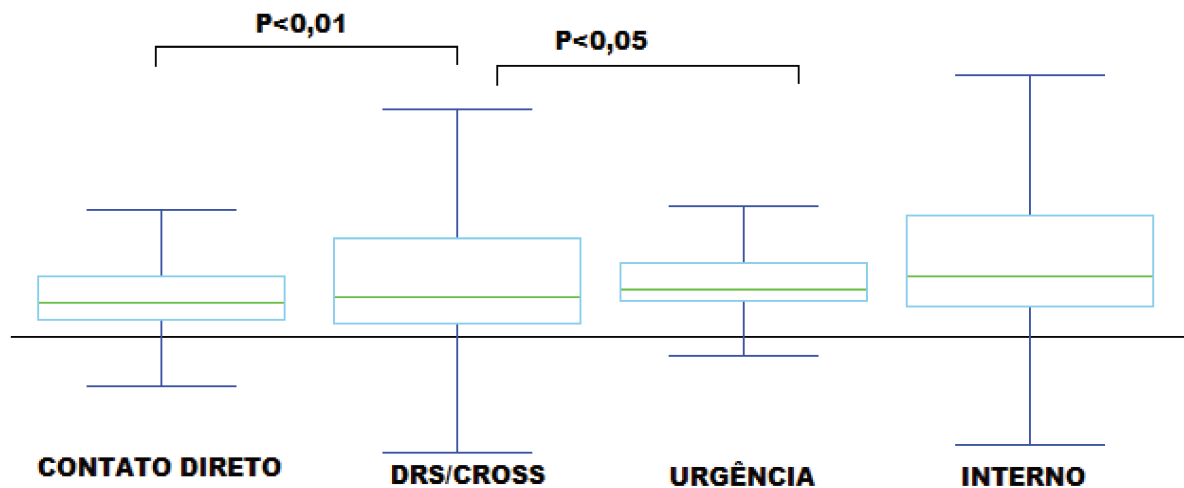


Figura 8. Tempo entre início dos sintomas e atendimento no HC-Unicamp (meses) dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).



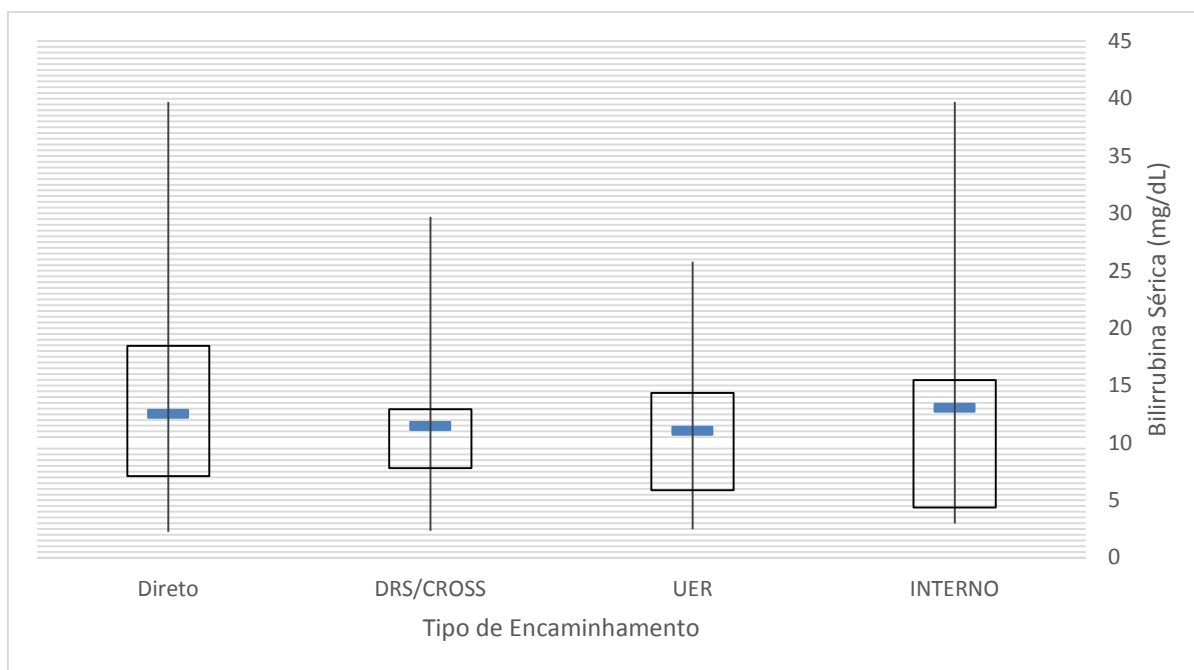
Kruskal-Wallis: $P < 0,01$

Pós teste Tukey:

Contato direto < Regulação ($P < 0,01$)

UER < Regulação ($P < 0,05$)

Figura 9. Diagrama de caixas com o tempo entre início dos sintomas e atendimento no HC-Unicamp (meses) dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).



KRUSKAL-WALLIS: $P=0,5$

Figura 10. Diagrama de caixas do nível de bilirrubina segundo a via de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva encaminhados ao HC-UNICAMP (N = 91 pacientes).

O Manual (Apêndice I) foi produzido tendo por público-alvo alunos de medicina, médicos residentes e profissionais de saúde em diversos níveis de atendimento que participam da assistência ao paciente com icterícia obstrutiva, com objetivos acadêmicos, normativos e de padronização no atendimento destes casos.

5. Discussão

A casuística apresentou predominância de pacientes do sexo feminino (58%), com idade a partir da quinta década (média de $56 \pm 16,3$ anos), sendo as etiologias benignas discretamente mais prevalentes (52% dos casos).

Em relação às evidências prévias na literatura, Whitehead et al. avaliaram 121 pacientes com icterícia no País de Gales, excetuando os neonatos, e observaram a etiologia maligna como mais prevalente, sendo a topografia mais comum a pancreatobiliar; apenas 13% apresentavam etiologia por cálculos biliares²⁷. Vuppalanchi et al., nos EUA, avaliaram 732 novos casos de icterícia, sendo observado, quanto a etiologia, que 14% foram ocasionados por coledocolitíase e em 6% por neoplasia. Nos casos de coledocolitíase, a idade média dos pacientes foi de 43 anos e bilirrubina total de 5,9 mg/dL; quando etiologia maligna, a idade média foi de 55 anos e bilirrubina total de 11,5 mg/dL²⁸. Björnsson et al., na Suécia, avaliaram 241 paciente com icterícia obstrutiva, com 53% dos casos sendo mulheres; 36% das icterícias obstrutivas foram de etiologia benigna, tendo idade média de 69 anos e bilirrubina média de 7,1 mg/dL. Em 64% dos casos, a etiologia foi maligna com pacientes com idade média de 74 anos e nível de bilirrubina total média de 13,8 mg/dL²⁹. Em nossa casuística, houve uma maior prevalência de icterícia ocasionada com cálculos, fato que provavelmente se relaciona à maior dificuldade de acesso dos pacientes em nosso meio a exames diagnósticos que poderiam detectar mais precocemente a colecistolitíase e, dessa forma, evitar a migração de cálculos para a via biliar principal. Da mesma forma, observou-se que os níveis de bilirrubina em nosso meio eram maiores à admissão, fato esse também relacionado à dificuldade de acesso ao serviço de saúde e aos exames complementares, levando a maior demora para o diagnóstico e consequente tratamento.

O diagnóstico de colangite, em 9,9% dos casos desta casuística, foi registrado em prontuário. Após revisão laboratorial e radiológica de todos os casos de icterícia obstrutiva, observou-se que 42,9% dos pacientes apresentavam critérios para diagnóstico de colangite conforme o protocolo de Tóquio (2018). Este resultado provavelmente se deve à pouca difusão dos critérios diagnóstico de Tóquio e ainda ao uso disseminado dos critérios clínicos diagnósticos da tríade de Charcot e pêntade de Reynolds, que, contudo, apesar de específicos, são ineficazes devido à baixa

sensibilidade^{14,15,16,17,18}. A comparação entre os critérios diagnósticos na presente casuística demonstra resultado condizente com as evidências prévias, que apontam os critérios de Charcot com grande especificidade e baixa sensibilidade, e acurácia aquém da necessária para esta complicação de alta morbimortalidade, sendo mais importante para os casos de maior gravidade imediata. Karvellas et al. mostraram que o retardo da introdução de antibioticoterapia no choque séptico por colangite aumenta a mortalidade 1,15 vezes a cada hora de atraso; outro fator também relacionado ao aumento da mortalidade é o retardo em mais de 12 horas na realização da descompressão da via biliar³⁰. De acordo com Khashab et al., o retardo de 3 dias para a realização da CPRE na colangite resulta em aumentos do tempo de internação, custo da internação e piora do desfecho clínico (morte, persistência de falência orgânica e tempo de internação intensiva)³¹. Navaneethan et al. associaram o retardo do tempo entre admissão e CPRE em mais de 48 horas como fator independente para reinternação em até 30 dias, sendo a principal causa do retardo a falha em diagnosticar a colangite³².

Quanto às vias de encaminhamento dos pacientes com icterícia obstrutiva, a principal via foi o contato direto (31,8%) e a UER (29,7%), ambos considerados como vias extraoficiais de encaminhamento. O encaminhamento via regulação CROSS/DRS representou apenas 17,6% dos casos e o encaminhamento interno de outras especialidades, 20%. O encaminhamento direto foi significativamente mais frequente entre os pacientes com doenças neoplásicas, representando 62% dos encaminhamentos diretos. Nas demais vias de encaminhamento, a doença não-neoplásica foi a principal etiologia. Não houve diferença estatística entre os níveis de bilirrubina entre as vias de encaminhamento. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o atendimento neste serviço de referência foi estatisticamente menor para as vias extraoficiais, sendo o contato direto significativamente menor que todos os demais. O grande volume e demanda do serviço decorre da estruturação do serviço de saúde e da escassez de serviços especializados em cirurgia biliopancreática de alta complexidade nesta região. A divisão regional de saúde da Região Metropolitana de Campinas pertence à DRS VII, com uma população estimada em 3 milhões habitantes³³. Quanto aos métodos de imagem para diagnóstico, para esta DRS, estima-se que haja 8,3 tomógrafos e 3,8 ressonâncias magnéticas no serviço público por milhão de habitantes, algo pouco

superior à média do Estado que é de 7,9 tomógrafos e 3,4 ressonâncias por milhão de habitante³⁴. No contexto mundial, este índice chega à 107 tomógrafos e 56 ressonâncias por milhão de habitante no Japão. Em países emergentes da América do Sul como o Chile (14 tomógrafos/milhão e 9,43 ressonâncias/milhão), este índice é superior ao desta região³⁶. Quanto a principal terapêutica, a CPRE, estima-se que no Brasil há em média 2,98 procedimentos por 100 mil habitantes, índice muito aquém do ideal³⁵. Nos EUA, por exemplo, esse índice é de 74 procedimentos por 100 mil habitantes³⁷, e na China, país emergente com população numerosa, esse índice é de 14 por 100 mil habitantes³⁸. Quanto a cirurgias de ressecção de neoplasias, a principal causa das vias de encaminhamentos extraoficiais, este serviço é o único nesta macrorregião que possui fluxo periódico suficiente para a realização de tais procedimentos. Assim, a baixa disponibilidade de exames diagnósticos e procedimentos terapêuticos, sejam cirúrgicos ou endoscópicos, acaba por criar um fluxo de encaminhamento destes pacientes. Ainda, o sinal clínico estigmatizante da icterícia, a rápida evolução das neoplasias peri-ampulares, a já discutida baixa disponibilidade de centros referenciados na região para resolução dos casos, aliados à morosidade e ineficiências das vias de encaminhamento oficiais acabam por potencializar o encaminhamento por vias alternativas que, em vista do exposto, são importantes para o rápido atendimento desses pacientes, porém atestam a falência da organização do sistema regional de saúde em relação a possibilitar o acesso dos indivíduos aos recursos necessários em tempo hábil através de vias oficiais. Neste contexto, a definição de condutas e universalização do conhecimento é importante para alocação racional de recursos, sendo a produção deste Manual (Apêndice I) um ponto chave para isso.

6. Conclusões

1. Há uma deficiência nas vias oficiais de encaminhamento de pacientes com icterícia obstrutiva, uma vez que apenas 17% dos pacientes chegam através do sistema de regulação.

2. Essa deficiência não impacta significativamente sobre o tempo e os níveis de bilirrubina dos pacientes devido à existência de vias alternativas e atendimentos de urgência.

3. A frequência de encaminhamento por causas neoplásicas e não-neoplásicas é próxima.

4. A acurácia do diagnóstico clínico de Colangite Aguda é precária e a maior difusão dos critérios do Protocolo de Tóquio é essencial.

5. O Manual de Condutas em Icterícia Obstrutiva foi elaborado com o objetivo de padronizar as condutas e universalizar o conhecimento para promover uma alocação racional de recursos.

7. Referências Bibliográficas

1. Lidofsky SD, Kobos R. Jaundice. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p 301-16.
2. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. Clin Exp. Gastroenterol. 2014; 7: 307-328.
3. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology. 2014; 146(7): 1625-1638.
4. Roche S. P., Kobos R. (2004). Jaundice in the adult patient. Am. Fam. Phys. 69, 299–304. 10.1016/B978-0-323-05611-3/00019-7.
5. Beckingham IJ, Ryder SD: ABC of diseases of the liver, pancreas and biliary system: investigation of liver and biliary disease. BMJ. 2001; 322:33-36.
6. Ryder SD, Beckingham IJ: ABC of diseases of the liver, pancreas and biliary system: other causes of parenchymal liver disease. BMJ. 2001; 322:290-292.
7. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. Prim Care. 2011; 38(3): 469-482, viii.
8. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA et al (1996) Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 44(4):450–455.
9. Patel NB, Oto A, Thomas S. Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions. Radiographics. 2013;33:1867–1888.
10. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A et al (2007) MR imaging of acute biliary disorders. Radiographics 27:477–495.
11. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and herapeutic value of ERCP in acute cholangitis. ISRN Gastroenterol.2013; 2013: 4.
12. Charcot M. De la fièvre hépatique symptomatique. Comparaison avec la fièvre uroseptique. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. Paris. Bourneville et Sevestre. 1877; 176–85 (in French).
13. Reynolds BM, Dragan EL. Acute obstructive cholangitis. A distinct syndrome. Ann. Surg. 1959; 150: 299–303.
14. Thompson JE, Tompkins RK, Longmire WP. Factors in the management of acute cholangitis. Ann. Surg. 1982; 195: 137–45.

15. Gigot JF, Leese T, Dereme T, Coutinho J, Castaing D, Bismuth H. Acute cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Ann. Surg.* 1989; 209: 435–8.
16. Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann. Surg.* 1980; 191: 264–70.
17. Wada K, Takada T, Kawarada Y et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2007; 14: 52–8.
18. Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1976; 142: 369–72.
19. Miura f, Okamoto k, Takada T et al., Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis, *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, vol. 25, no. 1, pp. 31–40, 2018.
20. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017;87:554–9.
21. Balcom JAHT, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C, Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization *Arch.Surg*, 136 (2001), pp. 391-398.
22. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA, One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies *Ann Surg*, 244 (2006), pp. 10-15.
23. Sepideh Gholami, Murray F. Brennan, Preoperative Stenting for Benign and Malignant Periapillary Diseases: Unnecessary if Not Harmful, *Surgical Clinics of North America*, Volume 98, Issue 1, 2018, Pages 37-47, ISSN 0039-6109, ISBN 9780323570022, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.005>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S003961091730141X>)
24. Mazen E. Iskandar, Michael G. Wayne, Justin G. Steele, Avram M. Cooperman, A Tale of 2 Techniques: Preoperative Biliary Drainage and Routine Surgical Drainage with Pancreaticoduodenectomy, *Surgical Clinics of North America*, Volume 98, Issue 1, 2018, Pages 49-55, ISSN 0039-6109, ISBN 9780323570022, <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.09.004>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610917301408>)
25. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9):CD005444. Published 2012 Sep 12. doi:10.1002/14651858.CD005444.pub3

26. Santos, JS dos et al,. Clinical and regulatory protocol for the treatment of jaundice in adults and elderly subjects: a support for the health care network and regulatory system. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo , v. 23, supl. 1, p. 133-142, 2008 . Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502008000700022&lng=en&nrm=iso>. access on 23 Jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502008000700022>.
27. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JGC. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* (2001) 48:409–13. [10.1136/gut.48.3.409](https://doi.org/10.1136/gut.48.3.409).
28. Vuppalanchi R, Chalasani N. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N and DeLeve LD (eds) *Drug-Induced Liver Disease*, 3rd edn, Academic press: Waltham, MA, 2013, pp. 265–274.
29. Bjornsson E, Gustafsson J, Borkman J, Kilander A. Fate of patients with obstructive jaundice. *Journal of Hospital Medicine*. 2008;3(2):117–23.
30. Karvellas, C. J., Abraldes, J. G., Zepeda-Gomez, S. , Moffat, D. C., Mirzanejad, Y. , Vazquez-Grande, G. , Esfahani, E. K., Kumar, A. and , (2016), The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*, 44: 755-766. [doi:10.1111/apt.13764](https://doi.org/10.1111/apt.13764).
31. Khashab, M.A., Tariq, A., Tariq, U. et al, Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1157–1161.
32. Navaneethan, U, Gutierrez, NG, Jegadeesan, R, Venkatesh, PGK, Butt, M., Sanaka, MR, Vargo, JJ, Parsi, MA. Delay in performing ERCP and adverse events increase the 30-day readmission risk in patients with acute cholangitis, *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 78, Issue 1, 2013, Pages 81-90, ISSN 0016-5107, <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.02.003>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510713001077>).
33. Indicadores da Região Metropolitana de Campinas, Observatório Metropolitano, 2010. Disponível em: http://www.observatoriometropolitano.agemcamp.sp.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=5>. Acesso em: 11 nov. 2018.

34. De Araújo, PNB, Colenci, R, Rodrigues, SA. Mapeamento dos equipamentos e exames de diagnóstico por imagem no estado de São Paulo, *Tekhnê e Logos*, v. 7, n.2, p.121-135 (2016).
35. Statista. Disponível em: < <https://www.statista.com/statistics/282401/density-of-magnetic-resonance-imaging-units-by-country/#0>> Acesso em: 10/11/2018.
36. :Ministério da Saúde, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), 2017. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/qauf.def>> Acesso em 23/01/2019.
37. Yachimski, PS, Ross, A. The future of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 153 (2017), pp. 338-344.
38. Hu, L.H., Xin, L., Liao, Z. et al, ERCP development in the largest developing country: a national survey from China in 2013. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:659–666.

8. APÊNDICE I



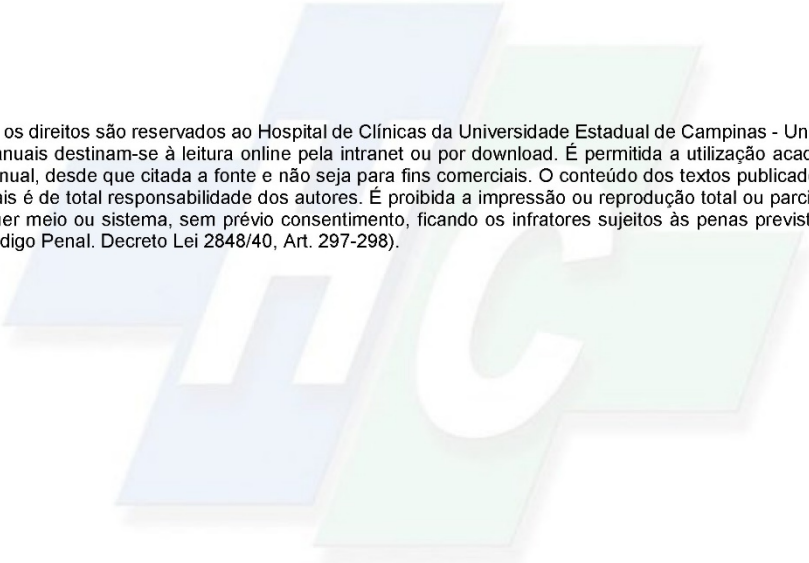
Série
Manuais do
HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP
Manual de Processos de Trabalho da
SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO
Icterícia Obstrutiva

1ª edição

**Campinas
2019**

ISBN XXXXXXXXXXXXXXXXXX

FICHA CATALOGRÁFICA



Todos os direitos são reservados ao Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp. Os manuais destinam-se à leitura online pela intranet ou por download. É permitida a utilização acadêmica do manual, desde que citada a fonte e não seja para fins comerciais. O conteúdo dos textos publicados nos manuais é de total responsabilidade dos autores. É proibida a impressão ou reprodução total ou parcial, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei (Código Penal. Decreto Lei 2848/40, Art. 297-298).

ISBN XXXXXXXXXXXXXXXXXX

ÍNDICE

PROCESSOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA	5
CXDIG.P1 – ICTERÍCIA OBSTRUTIVA	5
FINALIDADE	5
PRINCÍPIOS GERAIS	5
FISIOLOGIA E ETIOPATOGENIA	6
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	7
ETIOLOGIA	8
HISTÓRIA CLÍNICA PRÉVIA	8
EXAME FÍSICO	10
Sinais de alarme	10
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE COLANGITE SEGUNDO PROTOCOLO DE TÓQUIO 2018	11
EXAMES LABORATORIAIS	11
EXAMES DE IMAGEM	13
ESTRATIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO	13
TRATAMENTO	15
Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva na Atenção Primária	18
Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva no Pronto Atendimento	19
Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva no Ambulatório de Especialidades Cirúrgicas	20
Pontos-chave	21
Referências	22

MANUAIS DE PROCESSOS DE TRABALHO E TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DE OUTRAS ÁREAS

- Anatomia Patológica – [anatomia_patologica.pdf](#)
- Arquivo Médico – [sam.pdf](#)
- Centro Cirúrgico – [centro_cirurgico.pdf](#)
- Central de Materiais e Esterilização – [cme.pdf](#)
- DAMPE – [dampe.pdf](#)
- DSG - Hotelaria - Higiene e Limpeza / Hotelaria – [hotelaria.pdf](#)
- Divisão de Patologia Clínica – [patologia_clinica.pdf](#)
- Epidemiologia Hospitalar – Centro de Referência em Imunobiológicos Especiais – [crie.pdf](#)
- Epidemiologia Hospitalar – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – [ccih.pdf](#)
- Epidemiologia Hospitalar – Hospital Sentinela – [hs.pdf](#)
- Epidemiologia Hospitalar – Núcleo de Vigilância Epidemiológica – [nve.pdf](#)
- Emergência Referenciada – [emergencia.pdf](#)
- Enfermagem
 - Processos da Enfermagem - [enfermagem_processos.pdf](#)
- Enfermarias – [enfermarias.pdf](#)
- Engenharia e Manutenção – [engenharia.pdf](#)
- Farmácia – [farmacia.pdf](#)
- Imaginologia – [imagem.pdf](#)
- Nutrição e Dietética – [nutricao.pdf](#)
- Recursos Humanos – [recursos_humanos.pdf](#)
- Serviço Social – [s_social.pdf](#)
- Suprimentos – [suprimentos.pdf](#)
- Unidade de Terapia Intensiva – [uti.pdf](#)

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

PROCESSOS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA

CXDIG.P1 – ICTERÍCIA OBSTRUTIVA

FINALIDADE

Este manual destina-se aos profissionais de saúde e busca uniformizar a assistência prestado aos casos de **Icterícia Obstrutiva** atendidos neste serviço de saúde, por meio da consolidação de conceitos, critérios diagnósticos e exames complementares necessários para este grupo de pacientes, de forma a promover um planejamento terapêutico racional e um algoritmo de fluxo do paciente após a sua admissão.

PRINCÍPIOS GERAIS

Icterícia é a pigmentação amarelada de pele, escleras e mucosas, decorrente do aumento da bilirrubina sérica. É clinicamente perceptível quando o nível sérico é maior que 2 mg/dL. A icterícia incipiente (valor inferior a 5 mg/dL) é de difícil percepção, sendo normalmente mais visível nas escleras.

Colestase é a síndrome em que a bile produzida pelo fígado encontra obstáculo para sua eliminação no duodeno, ocasionada por problemas de excreção como em insultos hepatocelulares (hepatite medicamentosa ou viral, gravidez e sepse) ou por obstruções mecânicas ao fluxo existente entre o hepatócito e a ampola duodenal.

Icterícia obstrutiva é a icterícia por distúrbios do fluxo existente entre o hepatócito e a ampola duodenal na via biliar extra-hepática.

Colelitíase é a denominação genérica dada à presença de cálculos na via biliar (hepatocolédoco ou vesícula biliar).

Colecistolitíase é a presença de cálculos na vesícula biliar.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo					
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019	SST	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso		Nome: Leandro Alves	
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

Coledocolitíase é a presença de cálculo(s) no hepatocolédoco.

Colecistite é a inflamação da vesícula biliar.

Colangite é a inflamação da via biliar cujo diagnóstico clínico é estabelecido pelos critérios de Tóquio de 2018.

FISIOLOGIA E ETIOPATOGENIA

A colestase extra-hepática é também denominada icterícia obstrutiva e é decorrente de obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos, tanto hilares (ducto hepático direito e ducto hepático esquerdo) quanto os ductos hepático comum ou colédoco.

Esta obstrução ocorre em decorrência de conteúdo intraluminal (coledocolitíase, colangiocarcinomas), extramural extrínseco (neoplasia de pâncreas), da papila duodenal (neoplasia de papila duodenal) ou obliteração dos ductos biliares (atresia de via biliar).

Quadros colestatícos com estase de via biliar podem resultar na colonização bacteriana da bile, que é estéril em condições normais, o que intensifica o aumento da pressão intraluminal e pode levar a quadro séptico grave, a colangite. A colangite supurativa aguda leva a elevadas morbidade e mortalidade.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Icterícia: coloração amarelada de pele, mucosas e escleras causada pela deposição de bilirrubina.
- Colúria (urina escurecida): excreção urinária aumentada de bilirrubina devido ao aumento de seus níveis séricos.
- Acolia fecal (fezes esbranquiçadas): diminuição do conteúdo de bile no trato digestivo devido à interrupção de seu fluxo normal.
- Náusea, vômitos e inapetência.
- Prurido: decorrente da precipitação dos sais biliares na pele; pode ser intenso e deve ser valorizado, sendo, por muitas vezes, o sintoma mais intolerável para o paciente, gerando lesões de coçadura na pele, distúrbios do sono e até ideações suicidas.
- Esteatorreia (presença gordura e sobrenadante nas fezes): causada pela restrição ao fluxo de bile no trato digestivo e consequente má absorção de gorduras.
- Eventos hemorrágicos: causados pela coagulopatia secundária à diminuição da absorção de vitamina K lipossolúveis e à possível insuficiência hepatocítica causada pela colestase prolongada.
- Desnutrição: comumente encontrada em pacientes com quadros de maior duração, com carências nutricionais importantes devido à má absorção.
- Insuficiência renal aguda: , principalmente, não-oligúrica. A fisiopatologia é complexa e multifatorial, sendo a hidratação venosa com correção do déficit de volemia importante para prevenção e correção deste distúrbio.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

- Sintomas cardiovasculares: pode ocorrer hiporresponsividade vascular, diminuição da resposta a aminas vasoativas, depleção miocárdica e hipovolemia em situações de infecção grave associada à obstrução biliar.

ETIOLOGIA

As causas de icterícia obstrutiva mais frequentes são doença benignas, principalmente em pacientes jovens. O tempo de duração da icterícia, bem como a gradação de sua intensidade são características importantes (Quadro 1).

Doenças benignas, como a coledocolitíase, comumente apresentam evolução mais aguda e geralmente associadas a sintomas dolorosos proeminentes.

Doenças neoplásicas, de modo geral, desenvolvem-se de forma mais lenta e insidiosa com piora progressiva da icterícia associada à perda de peso e, habitualmente, sem quadro doloroso significativo (icterícia silenciosa). As principais neoplasias primárias associadas à icterícia obstrutiva são os tumores de cabeça de pâncreas, hepatocolédoco e papila duodenal.

HISTÓRIA CLÍNICA PRÉVIA

- Cirurgias e procedimentos invasivos prévias (colectomias oncológicas, colecistectomias, cirurgias derivativas de vias biliares, gastrectomias oncológicas, colangiopancreatografias retrógradas endoscópicas, drenagens biliares percutâneas); em algumas situações, a causa da obstrução está relacionada a antecedentes cirúrgicos, como em lesões iatrogênicas ou estenoses cicatriciais da via biliar principal após colecistectomias, metástases hepáticas obstrutivas, linfonodomegalias metastáticas no hilo hepático ou obstrução de próteses biliares prévias.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST
Assinatura	ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura	ASSINADO NO ORIGINAL
			Nome: Leandro Alves
			Assinatura
			ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

Quadro 1- Principais causas da icterícias pré-hepática, hepática e pós-hepática, adaptado de Skerlock et al. (1991).

ICTERÍCIA						
PRÉ-HEPÁTICA	HEPÁTICA		PÓS-HEPÁTICA			
	INTRALOBULAR	INTER-LOBULAR (DUCTOPÊNICA)	INTRALUMINAL/ INTRAMURAL	OBLITERAÇÃO DOS DUCTOS BILIARES	EXTRAMURAL	OBSTRUÇÃO DA PAPILA DUODENAL
Hemólise Formação de hemácias vulneráveis (talassemia, anemia falciforme) Reabsorção de hematomas Transfusão sanguínea	Hormônios sexuais e anabolizantes	Genéticas ou de desenvolvimento	Colagiocarcinoma		Carcinoma de pâncreas	Carcinoma de papila
	Bactérias, endotoxinas, citocinas	Imunológicas	Coledocolitíase			
	Nutrição parenteral total	Infeciosas	Colangite esclerosante primária ou secundária	Atresia de vias biliares	Carcinoma de via biliar	Divertículo duodenal
	Hepatites virais	Neoplásicas (compressivas)	Estenose biliar benigna	Doença de Caroli	Pancreatite crônica pseudotumoral	Cicatriz/fibrose de papila
	Hepatite colestática fibrosante	Tóxicas ou por drogas	Parasitárias		Pseudocisto pancreático	Mucosa gástrica heterotópica
	Colestase intra-hepática benigna recorrente	Ductopenia	Hemobilia			
	Clorpromazina	Idiopática do adulto				

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo					
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019	SST	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso		Nome: Leandro Alves	
Assinatura	ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura	ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura	ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN: xxxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

- Medicamentos: deve-se questionar o uso abusivo de medicações, como acetaminofeno, estéóides e outras medicações que podem cursar com hepatotoxicidade.
- Drogas ou álcool: deve ser caracterizado o uso e frequência das mesmas.
- Doenças e internações prévias: a ocorrência de doenças como anemias hemolíticas, cirrose hepática, transfusões recentes, traumas com hematomas recentes, entre outras, deve ser questionada.

EXAME FÍSICO

- Geral: sinais vitais, com a presença objetiva de febre, hipotensão, taquicardia e taquidispneia.
- Abdome: identificar a presença de peritonismo, em particular do sinal de Murphy (dor à palpação em hipocôndrio direito durante a inspiração, interrompendo-a), a presença de massa abdominal, telangiectasias, circulações colaterais, ascite e de cicatrizes sugestivas de cirurgias prévias. Um sinal clássico é o de Courvoisier-Terrier, onde é identificada uma massa indolor em hipocôndrio direito, que corresponde ao fundo da vesícula biliar distendida na presença de icterícia obstrutiva e é fortemente sugestivo de neoplasia, principalmente da cabeça do pâncreas.

Sinais de alarme

- Dor abdominal, calafrio e febre: a colangite é a infecção das vias biliares, e trata-se da complicação aguda mais grave em pacientes com icterícia obstrutiva. Historicamente, a definição de colangite é realizada pela tríade de Charcot (dor abdominal em hipocôndrio direito com peritonismo, febre e icterícia); quando

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

associada à hipotensão e rebaixamento do nível de consciência, caracteriza-se a pênade de Reynolds, que indica colangite grave. Estas definições clássicas apresentam grande especificidade, contudo baixa sensibilidade. Atualmente, os critérios de Tóquio, que incluem exames laboratoriais e de imagem, são considerados mais acurados para o diagnóstico da colangite.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE COLANGITE SEGUNDO PROTOCOLO DE TÓQUIO 2018

A. Inflamação Sistêmica	
A-1. Febre e ou calafrios	A-1. TAX >38°
A-2 Laboratorial com evidencia de resposta inflamatória	A-2. Leucócitos (x1000/μL) <4 ou >10 A-2. PCR (mg/dL) > 1
B. Colestase	
B-1. Ictericia	BT > 2 (mg/dL)
B-2. Enzimas hepáticas e/ou canaliculares alteradas	AST, ALT, FALC ou GGT >1,5x valor de referência
C. Imagem	
C-1. Dilatação de via biliar	
C-2. Evidência de etiologia na imagem	Estenose, cálculos, stent, etc

Diagnóstico suspeito: Um item do A + Um item do B ou C

Diagnóstico definitivo: Um item do A + um item do B + um item do C.

TAX – Temperatura axilar; PCR – Proteína C reativa; BT – Bilirrubina Total; AST – Aspartato Aminotransferase; ALT – Alanina Aminotransferase; FALC – Fosfatase Alcalina; GGT – Gama-Glutamiltransferase; VR – Limite superior do valor de referência

Adaptado de Kiriya et al 2018

EXAMES LABORATORIAIS

- Hemograma completo e PCR para rastreio infeccioso e mensuração de atividade inflamatória, avaliação de anemia e definição de colangite;

		Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
		Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
		Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST
		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

- Marcadores de lesões canaliculares hepáticas (fosfatase alcalina e gama-glutamil-transferase), de lesões hepatocíticas (Alanina transaminase e Aspartato transaminase) e bilirrubina para caracterização da colestase e do diagnóstico de colangite;
- Dosagem dos principais eletrólitos (sódio e potássio) séricos são essenciais devido à característica espoliativa desta síndrome,
- Albumina, que permite a avaliação da função hepática e gravidade da colangite;
- Amilase e lipase para avaliação da dor abdominal e pela concomitância em muitos casos de colestase com pancreatite aguda em obstruções junto à papila duodenal;
- Coagulograma, uma vez que a presença de coagulopatia é comum em casos graves e também indica comprometimento da função hepatocítica;
- Dosagem sérica de ureia e creatinina para avaliação da função renal e estimativa de gravidade com disfunção de outros órgãos e na possível necessidade da utilização de exames contrastados;
- Hemocultura, em quadros infecciosos graves para adequação de antibioticoterapia caso necessário;
- Gasometria arterial, em casos com gravidade para avaliação da microcirculação (choque, distúrbios ácido-base).
- Marcadores tumorais: apesar de não serem exames mandatórios no contexto de urgência, o CA 19-9 é útil em casos de neoplasia da cabeça do pâncreas, uma vez que valores muito elevados e imagem seccional compatível são fortemente sugestivos do diagnóstico oncológico.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

EXAMES DE IMAGEM

São obrigatórios na avaliação do paciente icterico, tanto para triagem quanto para definição diagnóstica e posterior terapêutica.

Ultrassonografia: exame particularmente útil como triagem, com alta especificidade para identificação de cálculos na via biliar principal e dilatação de via biliar; contudo apresenta baixa sensibilidade.

Tomografia computadorizada: apresenta uma acurácia variável para avaliação de cálculos na via biliar a depender da natureza desse cálculo (teor de cálcio, em especial), não sendo um exame ideal para este fim. Contudo, apresenta ótimo desempenho para avaliação de dilatação de via biliar, complicações abdominais e a possibilidade de outra(s) condição(ões) associada(s), além de permitir o estadiamento de lesões neoplásicas.

Ressonância nuclear magnética: é o exame padrão-ouro para avaliação não-invasiva da árvore biliar, tanto para doenças malignas quanto benignas, entretanto é apresenta protocolo de avaliação mais demorado e baixa disponibilidade em situações de urgência, sendo assim ideal para paciente com maior estabilidade clínica.

Cintilografia: apresenta grande utilidade para a avaliação dinâmica da excreção biliar e sua influência na função hepatocítica em quadros crônicos de obstrução, especialmente em estenoses cicatriciais da árvore biliar pós-colecistectomia e derivações biliodigestivas com evolução tardiamente insatisfatória.

ESTRATIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO QUADRO CLÍNICO

A primeira triagem de todo paciente com icterícia obstrutiva envolve a identificação da presença ou não de colangite aguda. Em níveis hierárquicos, o paciente com história de icterícia prévia resolvida espontaneamente apresenta menor risco de desfecho adverso, com possibilidade de uma investigação ambulatorial precoce. Em seguida, pacientes

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

ictéricos sem critérios para colangite que buscam o pronto-atendimento necessitam de investigação e caracterização da etiologia da icterícia na urgência. Caso o paciente não apresente nenhum sinal de gravidade, realiza-se a desobstrução da via biliar de forma eletiva e precoce. Pacientes ictericos com diagnóstico de colangite devem ser graduados de acordo com o grau da colangite estabelecido pelo protocolo de Tóquio e necessitam tratamento em caráter de urgência.

Grau III (Grave)

Colangite associada à disfunção de qualquer um dos seguintes órgãos ou sistema

1. Cardiovascular: hipotensão com necessidade de norepinefrina (qualquer dose) ou dopamina (dose > 5 µg/kg/min)
2. Neurológico: rebaixamento do nível de consciência
3. Respiratória: relação PaO₂/FiO₂ < 300
4. Renal: oligúria e/ou creatinina sérica > 2 mg/dL
5. Hepática: RNI > 1,5
6. Hematológica: contagem de plaquetas < 100.000/mm³

Grau II (moderada)

Colangite associada a qualquer uma das condições

1. Alteração do leucograma (contagem de leucócitos <4.000/mm³ ou >12.000/mm³)
2. Febre alta (≥ 39°C)
3. Idade ≥ 75 anos
4. Bilirrubina total ≥ 5mg/dL
5. Albumina ≤ 2,5mg/dL

Grau I (Leve)

Sem critérios para Graus I ou II

Adaptado de Kiriya et al 2018.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área Nome: Eliton Adami Chaim	Data: 29/10/2019 CCIH Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Data: 29/10/2019 SST Nome: Leandro Alves	
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019  Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		CXDIG.P1

TRATAMENTO

Os pilares do tratamento do paciente com icterícia obstrutiva são a descompressão da via biliar e a utilização da antibioticoterapia quando houver colangite associada.

A escolha da antibioticoterapia deve ser adequada e indicada em casos de colangite, sendo importante identificar o uso de antibióticos prévios, a manipulação prévia de via biliar (endoscópico, cirúrgico ou percutâneo), a presença de alergias, a existência de culturas prévias (troca de prótese biliar, cultura de bile prévia ou hemoculturas) e o grau da colangite. A droga de escolha para tratamento inicial, quando não houver contra-indicações ou situações clínicas específicas, é a associação de ampicilina com sulbactam. Por outro lado, sabe-se que, em pacientes com colangite grau III ou via biliar manipulada que apresentem *Escherichia coli* em culturas, deve-se ampliar o espectro para germes produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL). A utilização de quinolonas é possível em situações de colangite, quando guiada por antibiograma ou em caso de alergia às penicilinas.

Graus da colangite	Grau I	Grau II	Grau III	Via biliar manipulada ou uso prévio de antibiótico
Antibiótico	Ampicilina-sulbactam ou cefazolina ou ceftriaxone ou ciprofloxacino ou levofloxacino + metronidazol	Ceftriaxone ou cefepime ou ciprofloxacino ou levofloxacino + metronidazol ou meropenem	Cefepime + metronidazol ± vancomicina ou teicoplanina ou meropenem ± vancomicina ou teicoplanina	Cefepime + metronidazol ± vancomicina ou teicoplanina ou meropenem ± vancomicina ou teicoplanina

Adaptado de Gomi et al. (2018)

A drenagem da via biliar irá atuar diretamente na etiopatogenia da doença, uma vez que diminuirá a pressão no sistema biliar e a estase de bile responsáveis por propiciar e

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área Nome: Eliton Adami Chaim	Data: 29/10/2019 CCIH Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Data: 29/10/2019 SST Nome: Leandro Alves	
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019 
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		CXDIG.P1

perpetuar o quadro infeccioso. Quanto aos métodos para desobstrução da via biliar na urgência, estes podem ser classificados quanto ao tipo de drenagem e à via de abordagem. Quanto ao tipo, podem-se realizar drenagens externas ou internas. Na drenagem externa, drena-se a via biliar para o meio externo, fora do trato digestivo, geralmente com uma sonda posicionada na via biliar e exteriorizada através da pele. Na drenagem interna, comunica-se a via biliar obstruída ao trato digestivo.

As drenagens internas são preferidas por manterem o fluxo biliar no trato digestivo de forma fisiológica, enquanto as externas associam-se à espoliação e má absorção devido à perda contínua de bile. Quanto à via de abordagem, podem-se realizar drenagens por vias endoscópica, radiointervencionista ou cirúrgica. A via endoscópica é a de escolha para a maioria das situações e é realizada através da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), com a possibilidade de extrair fatores obstrutivos como cálculos ou permitir a colocação de próteses para drenagem da via biliar quando não for possível a retirada do fator obstrutivo (tumores, estenoses, cálculos fixos).

Esta abordagem retrógrada da via biliar é por vezes de difícil realização, como em casos de lesões mais proximais que atingem a confluência da via biliar. Nestes casos, opta-se por uma via de abordagem anterógrada da via biliar por via radiointervencionista em que se punciona por via percutânea a árvore biliar intra-hepática dilatada guiada por métodos de imagem. Após a punção da via biliar, pode-se posicionar um dreno e exteriorizá-lo pela pele. Em casos selecionados, por essa via de abordagem, pode-se recanalizar a obstrução da via biliar, realizando uma derivação interna.

Alguns fatores a considerar quanto à factibilidade da drenagem por via da radiointervenção é a presença de ascite, a ausência de dilatação de via biliar intra-hepática e a disponibilidade do método na urgência, sendo estes os principais fatores que dificultam sua realização. Quanto à via de abordagem cirúrgica, esta pode ser laparoscópica ou por laparotomia. A abordagem cirúrgica é reservada à impossibilidade dos tratamentos menos invasivos ou para complementação em definitivo de tratamentos-

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

ponte. Tradicionalmente, opta-se pela laparotomia, contudo a laparoscopia é cada vez mais realizada e factível com bons resultados quando comparado à laparotomia.

Quanto à cirurgia realizada, pode-se optar por drenagem externa com locação cirúrgica de um dreno na via biliar proximal à obstrução (mesmo na vesícula biliar a depender da localização da obstrução) e exteriorização percutânea; ou por drenagem interna como em derivações biliodigestivas; ou em retiradas do fator obstrutivo, como em explorações da via biliar em caso de cálculos ou a exérese de tumores obstrutivos.

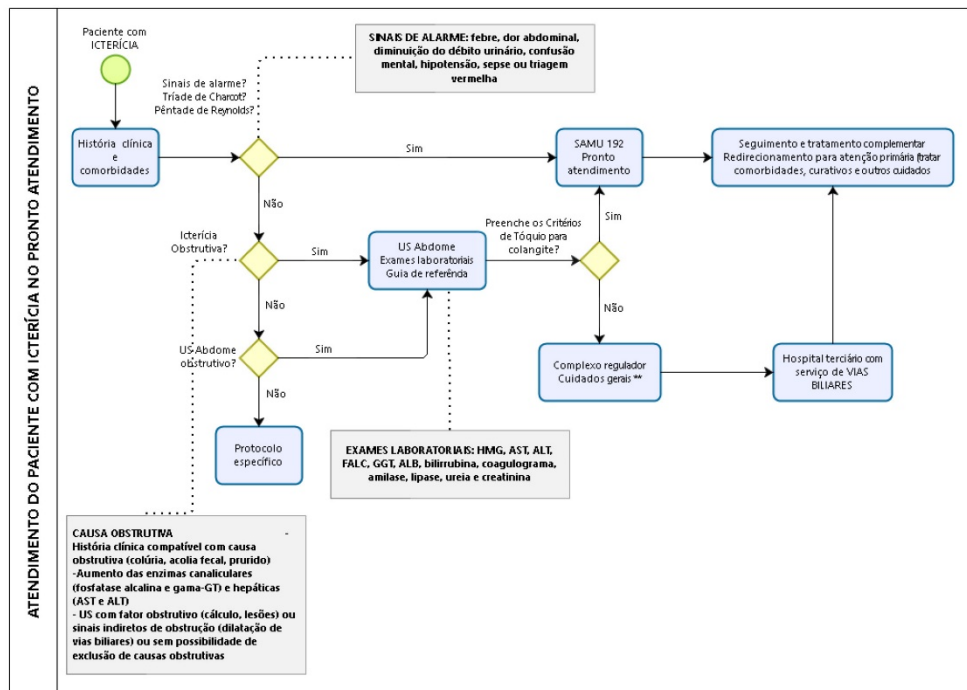
No contexto da urgência e da gravidade clínica do paciente com colangite, quando realizada a via de abordagem cirúrgica, busca-se minimizar os traumas operatórios e evitar anastomoses devido ao grande risco cirúrgicos destes pacientes, sendo a conduta de segurança a derivação externa.

Por fim, a escolha da via de abordagem e do tipo de drenagem é uma escolha multidisciplinar, especializada e individualizada. As cirurgias definitivas de derivação ou ressecção são comumente realizadas por equipes especializadas em hospitais terciários, uma vez que são procedimentos de alta complexidade.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área Nome: Eliton Adami Chaim	Data: 29/10/2019 CCIH Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Data: 29/10/2019 SST Nome: Leandro Alves	
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019  Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		CXDIG.P1

Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva na Atenção Primária



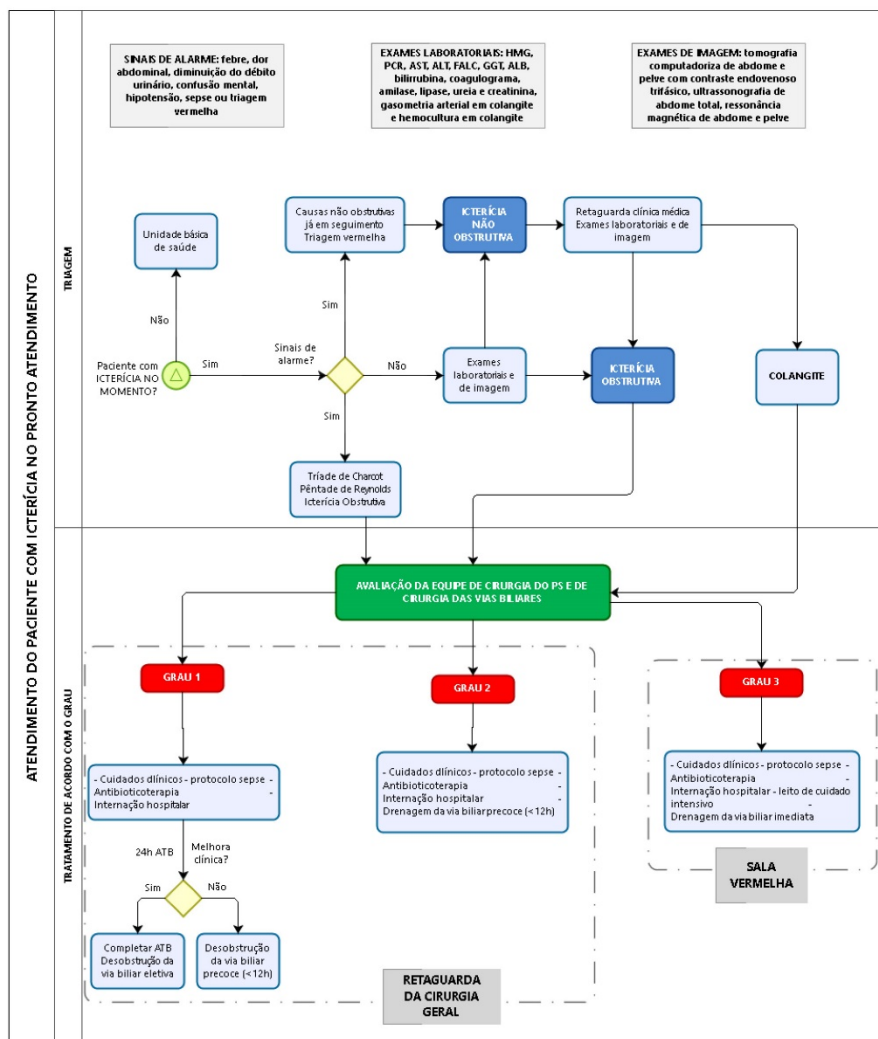
Adaptado de Santos et al. (2008)

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Nome: Leandro Alves
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019 
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		CXDIG.P1

Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva no Pronto Atendimento

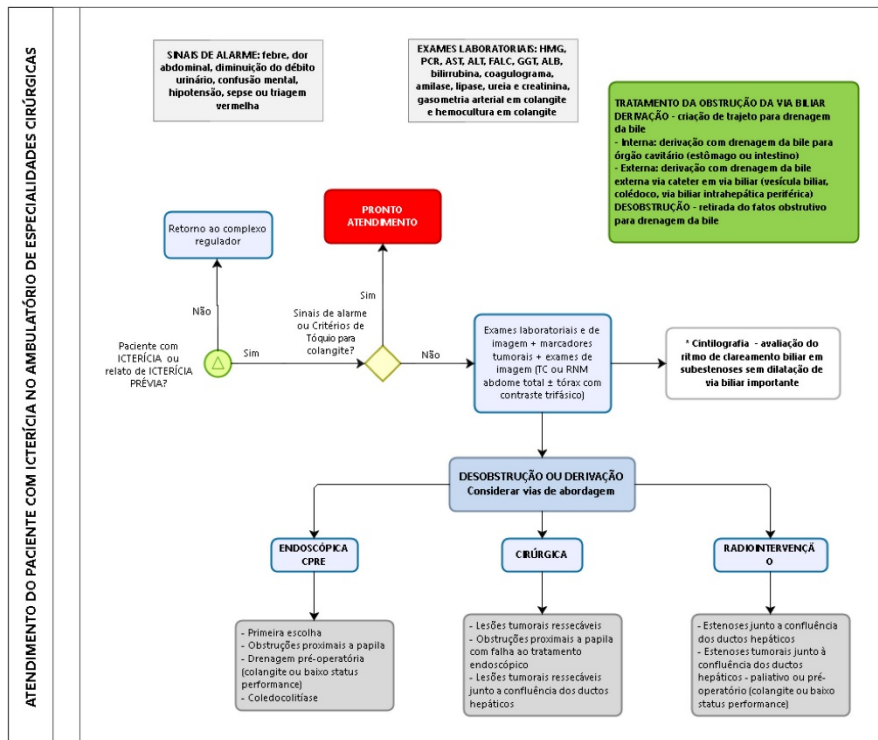


Adaptado de Miura et al. (2018)

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	Data: 29/10/2019	SST
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Nome: Leandro Alves	
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

Algoritmo de atendimento da Icterícia Obstrutiva no Ambulatório de Especialidades Cirúrgicas



Powered by
bizagi
Modeler

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo		
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	SST Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Nome: Leandro Alves
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

Pontos-chave

- As principais causas de icterícia no pronto atendimento são não-obstrutivas, de origem predominantemente hemolítica ou hepatocítica.
- As principais causas de icterícia obstrutiva são não-neoplásicas, principalmente relacionadas à litíase biliar.
- Os critérios clínicos de colangite aguda (triade de Charcot e pêntade de Reynolds) apresentam alta especificidade e baixa sensibilidade – confirmam o diagnóstico quando presentes, contudo não excluem a possibilidade quando ausentes.
- Os critérios de Tóquio para colangite aguda apresenta alta acurácia diagnóstica global e devem ser utilizados em todos os casos suspeitos.
- Exames de imagem são obrigatórios na avaliação do paciente icterico e devem ser solicitados de forma racional e hierárquica.
- A avaliação de gravidade dos casos de icterícia obstrutiva é determinante para sua condução.
- O diagnóstico e tratamento da colangite aguda devem ser estabelecidos de forma rápida.
- A transferência dos casos que necessitem de atendimento especializado (terciário) para o tratamento deve ser efetuada rapidamente após suporte básico e início da antibioticoterapia.
- A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é o método de abordagem de primeira linha da obstrução biliar como terapia definitiva ou ponte para tratamento cirúrgico ulterior.

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Nome: Leandro Alves
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019 
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA		CXDIG.P1

- A desobstrução cirúrgica das vias biliares deve ser preferencialmente realizada em serviço terciário de atenção especializada e coordenada por equipe multidisciplinar com expertise em cirurgia hepatobiliopancreática.

Referências

Fang, Y., Gurusamy, K. S., Wang, Q., Davidson, B. R., Lin, H., Xie, X., & Wang, C. (2012). Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. Cochrane Database of Systematic Reviews, 9(9):CD005444. Disponível em : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005444.pub3> Acesso [05 nov 2019].

Gomi, H., Solomkin, J. S., Schlossberg, D., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., ... & Pitt, H. A. (2018). Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 25(1), 3-16. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jhbp.518> Acesso [05 nov 2019].

Kiriyama, S., Kozaka, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gabata, T., ... & Liu, K. H. (2018). Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 25(1), 17-30. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jhbp.512> Acesso [05 nov 2019].

Lan Cheong Wah, D., Christophi, C., & Muralidharan, V. (2017). Acute cholangitis: current concepts. ANZ Journal of Surgery, 87(7-8), 554-559. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ans.13981> Acesso [05 nov 2019].

Lidofsky S.D., Kobos R. **Jaundice**. In: Sleisenger and Fordtrant's Gastrointestinal and Liver Disease. 8ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p 301-16.

Miura, F., Okamoto, K., Takada, T., Strasberg, S. M., Asbun, H. J., Pitt, H. A., ... & Kim, M. H. (2018). Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 25(1), 31-40. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jhbp.509> Acesso [05 nov 2019].

Patel, N. B., Oto, A., & Thomas, S. (2013). **Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions**. Radiographics, 33(7), 1867-1888. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rq.337125038> Acesso [05 nov 2019].

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim	Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	SST	Data: 29/10/2019
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

 UNICAMP	Manual de Processos SEÇÃO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO Implantação 29/10/2019	Data: 29/10/2019	 Hospital de Clínicas UNICAMP
TÉCNICAS DE COMPETÊNCIA DA ÁREA			CXDIG.P1

Roche, S. P., & Kobos, R. (2004). **Jaundice in the adult patient**. American Family Physician, 69(2), 299-308. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.491.7882&rep=rep1&type=pdf> Acesso [05 nov 2019].

Santos, J. S. D., Kemp, R., Sankarankutty, A. K., Salgado Júnior, W., Souza, F. F., Teixeira, A. C., ... & Castro-e-Silva, O. (2008). Clinical and regulatory protocol for the treatment of jaundice in adults and elderly subjects: a support for the health care network and regulatory system. Acta Cirurgica Brasileira, 23, 133-142. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v23s1/22.pdf> Acesso [05 nov 2019].

Sherlock S. **Cholestasis: definition and classification of the major clinical forms**. In: Gentilini P et al. Cholestasis. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 1994: 3-18.

Watanabe, Y., Nagayama, M., Okumura, A., Amoh, Y., Katsube, T., Suga, T., ... & Dodo, Y. (2007). MR imaging of acute biliary disorders. Radiographics, 27(2), 477-495. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rq.272055148> Acesso [05 nov 2019].

Winger, J., & Michelfelder, A. (2011). **Diagnostic approach to the patient with jaundice**. Primary Care: Clinics in Office Practice, 38(3), 469-482. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/145749690409300302> Acesso [05 nov 2019].

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

Precauções Padrão

Devem ser adotadas sempre que prestar assistência aos pacientes, manusear equipamentos, materiais e superfícies da assistência. Consistem em:

- Higienizar as mãos (água e sabão ou álcool gel);
- Utilizar barreiras e equipamentos de proteção individual (luvas, avental, máscara e protetor ocular) de acordo com o grau de exposição à matéria orgânica ou fluidos corporais;
- Realizar limpeza/desinfecção de materiais e equipamentos utilizados;
- Prevenir acidentes com perfuro-cortantes;
- Manusear adequadamente resíduos, materiais biológicos e roupas usadas.
- Caso o profissional apresente sintomas respiratórios (resfriado / gripe), conter secreções e higienizar as mãos após assoar o nariz ou espirrar.

Precauções Adicionais

- Adotar Precauções Adicionais sempre que indicado pela CCIH.

Maiores informações: **Manual da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (ccih.pdf)**.

SEGURANÇA E SAÚDE OCUPACIONAL

Adotar as orientações descritas no **Guia para Adequação da NR-32 no Hospital de Clínicas (NR32.pdf)**.

EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS E COLETIVOS ESPECÍFICOS

Não se aplica

Grupo responsável pela elaboração: Pedro França da Costa Soares, Eliton Adami Chaim, Everton Cazzo			
Responsável pela área	Data: 29/10/2019	CCIH	Data: 29/10/2019
Nome: Eliton Adami Chaim		Nome: Dr. Luís Gustavo O. Cardoso	Nome: Leandro Alves
Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL		Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL	Assinatura ASSINADO NO ORIGINAL

ISBN xxxxxxxxxxxxxxxx

9. APÊNDICE II

São Paulo Medical Journal



Epidemiological profile, routes of referral and accuracy of acute cholangitis diagnosis in individuals with obstructive jaundice admitted at a tertiary university hospital: a cross-sectional study

Journal:	<i>São Paulo Medical Journal</i>
Manuscript ID	SPMJ-2019-0109.R1
Manuscript Type:	Original Article
Keyword -- MESH List & Decs List:	Jaundice, Cholangitis, Referral and consultation, Tertiary care centers, Bile duct

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/spmj-scielo>

ORIGINAL ARTICLE

Epidemiological profile, routes of referral and accuracy of acute cholangitis diagnosis in individuals with obstructive jaundice admitted at a tertiary university hospital: a cross-sectional study**KEY WORDS:**

Bile ducts.

Jaundice.

Cholangitis.

Referral and consultation.

Tertiary care centers.

ABSTRACT

BACKGROUND: Obstructive jaundice may lead to ominous complications and requires complex diagnostic evaluations and therapies which are not widely available.

OBJECTIVE: To analyze the epidemiological profile, routes of referral and the accuracy of diagnosis of acute cholangitis at admittance in patients with obstructive jaundice treated at a referral unit.

METHODS: A cross-sectional study evaluating patients with obstructive jaundice treated at a tertiary university hospital, who were treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography, resection and/or surgical biliary drainage. The main variables analyzed were epidemiological data, routes of referral, bilirubin levels, time elapsed between the beginning of symptoms and admittance and diagnosis of acute cholangitis at the referral unit. The accuracy of clinical diagnosis of acute cholangitis was compared with a retrospective analysis of medical records according to the Tokyo criteria.

RESULTS: There was a predominance of female patients (58%), with an average age of 56 years. Acute cholangitis was detected in 9.9% of the individuals; the application of the Tokyo criteria showed a real prevalence of approximately 43%. The main route of referral was direct contact (31.8%); routing via the official regulation represented 17.6% of the cases. The direct route of unofficial referral was the most important for cases of neoplastic etiology ($P < 0.01$) and the fastest route ($P < 0.01$).

CONCLUSIONS: There is a deficiency in the official routes of referral of patients with obstructive jaundice. The accuracy of the clinical diagnosis of acute cholangitis was precarious; a wider diffusion of the Tokyo criteria is essential.

INTRODUCTION

Jaundice is a clinical sign characterized by an abnormal yellow color of the skin, mucous membranes and sclera, being determined by the increase of bilirubins in the blood.¹ Most bilirubin is produced when hemoglobin is metabolized to indirect bilirubin, which then binds to albumin and is transported in the plasma to the liver, where it is conjugated with glycuronic acid to become water-soluble and is referred to as direct bilirubin. This is excreted by bile in the duodenum. In the intestine, bacteria metabolize bilirubin to form urobilinogen. Part of this urobilinogen is eliminated in feces and part is reabsorbed, reprocessed and excreted in bile (enterohepatic cycle²⁻⁴). Cholestasis is the condition in which the conjugated bile in the liver encounters an obstacle to its elimination in the duodenum due to excretion disturbances such as hepatocellular injury (drug or viral hepatitis, pregnancy and sepsis) or abnormalities of the flow between the hepatocyte and the ampulla of Vater, such as gallstones of the main bile duct, periampullary neoplasm or pancreatitis.^{4,7,8}

The clinical sign of jaundice presents a broad spectrum of etiologies, as well as severity, ranging from those asymptomatic without intervention, even to others with imminent death risk.⁴ Individuals with jaundice without infectious signs may experience weight loss or itching. Patients with acute diseases, often of infectious causes, may seek medical care for fever, chills, abdominal pain or flu-like symptoms.^{4,9}

As for imaging methods in the context of obstructive jaundice, ultrasound of the abdomen presents a sensitivity of 46% and 96% for dilatation of the common bile duct; 38% sensitivity and 100% specificity for gallstones. It has the advantages of being an inexpensive and accessible exam; however, it is operator-dependent and impaired by distension of intestinal loops, agitation and obesity, common findings in these patients. Magnetic resonance imaging is the test with the best accuracy for the evaluation of the bile ducts, both for benign and malignant diseases, with a sensitivity and specificity up to 98%.¹⁰⁻¹¹

The contamination associated with infection of the stagnant bile, which leads to the inflammation of the biliary tract characterizes cholangitis, a medical emergency. Biliary tract obstruction occurs due to benign strictures, malignant strictures, obstruction

of bile stents, hemobilia, or parasitic infection. The main cause of obstruction of the bile duct is choledocholithiasis.^{12,13} The diagnosis of acute cholangitis was established in 1877 by Charcot as the association of abdominal pain in right hypochondrium, fever and jaundice (Charcot's triad). Although classical, the presentation of Charcot's triad is unusual.¹⁴⁻¹⁶ Hence, in 2007, the Tokyo Guidelines for the diagnosis and gradation of acute cholangitis were developed, and then revised in 2013 and in 2018, in its third review.^{17,18}

The pinnacle of the treatment of this serious complication is the use of antibiotics and decompression of the biliary tract. The therapy of choice for biliary tract drainage is endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), with the urgency of the procedure based on the severity of cholangitis according to the Tokyo Guidelines.¹⁸ Transhepatic percutaneous cholangiography and endoscopic ultrasonography can be used for biliary tract drainage. Surgical drainage, in the context of cholangitis, is performed in case of failure or contraindication of the less invasive procedures above-cited.¹⁹ In cases of obstructive jaundice due to neoplastic causes, when feasible, R0 resection of the tumor is the ideal treatment and preoperative biliary tract drainage is still far from consensual in the current literature.²⁰⁻²³

According to the hierarchy of health services proposed by the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde, SUS), the appropriate screening of individuals with diseases that require specialized treatment in tertiary health care services, in contrast to those whose treatment can be appropriately conducted in the primary healthcare units, is essential to avoid wasting resources. According to Santos et al., there are frequent misconceptions in Brazil in the management of patients with obstructive jaundice, ranging from inaccurate diagnoses in services of origin to difficulty in identifying the best available treatment for these patients in tertiary referral services.²⁴

Thus, an analysis of the referral routes of patients with obstructive jaundice admitted at a referral service is essential to define the main weaknesses observed in the initial management of these patients, as well as the average time to referral care, as well as to define ways to optimize the specialized care of these patients, based on the most prevalent etiologies and the clinical state in which these patients are found when being admitted at the tertiary unit.

OBJECTIVE

This study aims to critically analyze the referrals of patients with obstructive jaundice treated by ERCP or surgery at the Hospital de Clínicas – Unicamp, identify the main routes of referral of patients with obstructive jaundice, identify the main causes of referral and the time elapsed between the initial care and the admittance, and review the diagnosis of cases with acute cholangitis at admittance at the tertiary unit.

METHODS

A cross-sectional, retrospective and descriptive study was carried out evaluating patients with obstructive jaundice who were treated at the Hospital de Clínicas - Unicamp, who were treated by ERCP and/or resection or biliary drainage surgeries.

The study participants were identified and selected through the electronic scheduling system of the Outpatient Unit of Biliary Tract Surgery, Digestive Endoscopy Unit and central surgical center. Patients underwent ERCP, pancreatic or biliary resection surgeries, and internal biliary drainage operations in the period between September 2017 and August 2018.

The inclusion criteria were: 1. bile duct obstruction with radiological evidence (computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MRI] or ERCP); 2. jaundice defined by the presence of total bilirubin ≥ 2.5 mg/dL. The exclusion criteria were: 1. absence of laboratory jaundice reported in this service or recorded in medical records; 2. indication of ERCP or biliary drainage for other non-obstructive causes (stent replacement, primary sclerosing cholangitis, liver transplantation). A flowchart of the study population is presented in Figure 1.

The analyzed variables were: 1. age (expressed in years); 2. gender (male or female); 3. neoplastic or non-neoplastic etiology; 4. referral routes, which could be SUS Regulation (Regional Health Departments [DRS] or Regulation Center for Health Services Offers [CROSS]), referred emergency care unit, direct contact with biliary surgery team, or internal referring; 5. time elapsed between onset of symptoms and care at HC-Unicamp; 6. maximum value of total and direct bilirubin level until the definitive treatment (ERCP or surgery); 7. registry of the clinical diagnosis of acute cholangitis.

The diagnostic criteria considered for acute cholangitis at the outpatient unit were those of the Charcot's Triad (jaundice, fever and abdominal pain reported on the chart); the gold standard considered for this diagnosis were those of the 2018 Tokyo protocol (Table 1), which were revised based on the medical reports. A review of the medical

records and evaluation of the diagnosis of cholangitis was carried out. The Tokyo protocol criteria were independently fulfilled by the authors based on the medical records, since there was no mention to these criteria in the records. Laboratory and radiological examinations of all cases of obstructive jaundice were also revised to identify the diagnosis of cholangitis according to the criteria of the Tokyo protocol and then compared with the clinical diagnosis at admittance.¹⁸

This research protocol was approved by the Research Ethics Committee under the reference number Unicamp-2.924.828/2018 on September 28th, 2018.

Statistical analysis

For comparison of proportions, the Chi-square test or Fisher's exact test was used, when necessary. Diagnostic accuracy tests (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, overall accuracy) were used to evaluate the diagnostic methods; the diagnosis of cholangitis according to the Tokyo Protocol was considered the gold standard.¹⁸ Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. For comparison of continuous measurements, we used analysis of variance (ANOVA) for variables with normal distribution and Mann-Whitney for those with non-Gaussian distribution. To compare continuous measurements between three or more groups, the Kruskal-Wallis test was used and, when there was significance, Tukey's post-test was used to determine between which groups the difference was significant. The level of significance was 5% ($P < 0.05$). For statistical analysis, Statistic Analysis System (SAS) System for Windows, version 9.2; SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA.

RESULTS

The current sample presented a predominance of female patients (58%), aged from the fifth decade (mean of 56 years), with benign etiologies being slightly more prevalent (52% of cases). The demographic and clinical characteristics of the study population are presented in Table 2. There was a 9.9% registry of acute cholangitis in cases of obstructive jaundice, but the review of the cases with the application of the Tokyo 2018 criteria showed a prevalence of approximately 43%. The overall accuracy of the clinical diagnosis of cholangitis at admission was estimated at 67%, with a sensitivity of 23% and a specificity of 100% (Table 3).

The mean bilirubin levels of patients referred was 15.8 mg/dL. Regarding the routes of referral of patients with obstructive jaundice, the main route was direct contact

(31.8%) and emergency care (29.7%). Routing via SUS regulation represented 17.6% of the cases and internal referral from other specialties, 20% (Table 2). The direct route of unofficial referral was the most important for cases of neoplastic etiology ($P < 0.01$) and the fastest route ($P < 0.01$); however, there was no statistical difference in bilirubin levels among the routes (Figures 2 to 4).

DISCUSSION

The present sample had a predominance of female patients (58%), with age from the fifth decade (mean of 56 years), with benign etiologies being slightly more prevalent (52% of cases). In relation to previous evidence in the literature, Whitehead et al. evaluated 121 patients with jaundice in Wales, except for neonates, and found the malignant etiology to be more prevalent, being the most common pancreatobiliary topography; only 13% had etiology due to gallstones.²⁵ Björnsson et al., in Sweden, evaluated 241 patients with obstructive jaundice, with 53% of cases being female; 36% of obstructive jaundice were of benign etiology, with a mean age of 69 years and mean bilirubin of 7.1 mg/dL; in 64% of the cases, the etiology was malignant with patients with mean age of 74 years and mean total bilirubin level of 13.8 mg/dL.²⁶ In the current series, there was a higher prevalence of jaundice caused by stones, a fact that is likely related to the greater difficulty of the patients in our country to have diagnostic tests that could detect early gallbladder stones and, thus, to avoid the migration of stones to the main bile duct. Likewise, it was observed that bilirubin levels in our series were higher at admission, a fact that was also related to the difficulty of access to the healthcare service and the complementary tests, leading to a greater delay for diagnosis and consequent treatment.

The diagnosis of cholangitis in 9.9% of the cases of this series was based medical records. After laboratory and radiological review of all cases of obstructive jaundice, 42.9% of the patients had criteria for diagnosis of cholangitis according to the 2018 Tokyo protocol.¹⁸ This result is likely due to the low diffusion of the Tokyo diagnostic criteria and also to the widespread use of the clinical diagnostic criteria of the Charcot's triad and Reynolds's pentad, which, although specific, are ineffective due to their low sensitivity.¹⁴⁻¹⁶ The comparison between the diagnostic criteria in the current cases shows a result consistent with the previous evidence, which indicates the criteria of Charcot with great specificity and low sensitivity, and accuracy below that required for this complication of high morbidity and mortality, being more important for the cases of greater immediate severity. Karvellas et al. showed that the delay of the introduction of antibiotic therapy in

the septic shock by cholangitis causes a 1.15-fold increase in the mortality for each hour of delay; another factor also related to the increase in mortality is the delay of more than 12 hours in the decompression of the biliary tract.²⁷ According to Khashab et al., a 3-day delay for performing ERCP in cholangitis results in increases in length of hospital stay, cost of hospitalization and worsening of clinical outcome (death, persistence of organ failure and length of intensive hospitalization).²⁸ Navaneethan et al. associated the time delay between admission and ERCP in more than 48 hours as an independent factor for rehospitalization in up to 30 days, being the main cause of the failure to diagnose cholangitis.²⁹

Regarding the routes of referral of patients with obstructive jaundice, the main route was direct contact (31.8%) and emergency care (29.7%), both considered as unofficial routes of referral. Routing via the official regulation represented only 17.6% of the cases and internal referral from other specialties, 20%. Direct referral was significantly more frequent among patients with neoplastic diseases, representing 62% of direct referrals. In the other referral routes, non-neoplastic disease was the main etiology. There was no statistical difference of bilirubin levels among the routes of referral. The time elapsed between onset of symptoms and care in this referral service was statistically lower for the unofficial routes, with direct contact significantly lower than all others. The greater volume and demand of the service stems from the structuring of the health service and the scarcity of specialized services in biliopancreatic surgery of high complexity in this region. The regional health division of the Metropolitan Region of Campinas belongs to Regional Health Department (Departamento Regional de Saúde, DRS) VII, whose total population is estimated at 3 million inhabitants.³⁰ As for imaging methods for diagnosis, for this DRS, it is estimated that there are 8.3 CT and 3.8 MRI equipments in the public system per million inhabitants, slightly higher than the São Paulo State average of 7.9 CT and 3.4 MRI equipments per million inhabitants.³¹ In a world context, this index reaches 107 CT and 56 MRI equipments per million inhabitants in Japan. In emerging South American countries like Chile (14 CTs and 9.43 MRIs per million), this index is also higher than the observed in our region. Regarding the main therapy, ERCP, it is estimated that in Brazil there is an average of 2.98 procedures per 100 thousand inhabitants, an index far below the ideal.³² In the United States, for example, this index is 74 procedures per 100,000 inhabitants, and in China, an emerging country with a larger population, this index is 14 per 100,000 inhabitants.^{33,34} Regarding surgical proceedings aiming at the resection of neoplasms, which is the main cause of extra-official referral routes, this

hospital is the only public one in this region that presents a sufficiently periodic and steady flow for the accomplishment of such procedures. Thus, the low availability of diagnostic exams and therapeutic procedures, whether surgical or endoscopic, end up creating a flow of referral of these patients. Moreover, the clinical stigmatizing sign of jaundice, the rapid evolution of periampullary neoplasms, the already discussed low availability of referral centers in the region for resolution of these cases, combined with the slowness and inefficiencies of official referral pathways lead to potential alternative routes that, in view of the above, are important for the rapid attendance of these patients, but attest to the failure of the organization of the regional health system in relation to allowing individuals access to the necessary resources in a timely manner through official channels.

This study presents some limitations that must be taken into consideration. Its retrospective design may be associated with a lower quality of the data collected, as well as the potential loss of participants due to the incomplete medical reports. The option for a single-center study does not allow the findings to be immediately reproducible in other services. In addition, the small sample precludes ultimate conclusions. A multicenter study involving more services that receive referred individuals with obstructive jaundice would be more appropriate.

CONCLUSION

There is a deficiency in the official routes of referral of patients with obstructive jaundice, since less than 20% of patients arrive through the regulatory system. This deficiency does not significantly impact the time and bilirubin levels of patients due to the existence of alternative routes and emergency care. The frequencies of referral for neoplastic and non-neoplastic causes are close. The accuracy of the clinical diagnosis of Acute Cholangitis is precarious and a greater diffusion of the criteria of the Procolo of Tokyo is essential.

REFERENCES

1. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. Am Fam Physician. 2017;95(3):164-8. PMID: 28145671.
2. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences.

- Gastroenterology. 2014;146(7):1625-38. PMID: 24704527; doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.
3. Levitt DG, Levitt MD. Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. Clin Exp Gastroenterol. 2014;7:307-28. PMID: 25214800; doi: 10.2147/CEG.S64283.
4. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. Am. Fam. Phys. 2004;69:299-304. PMID: 14765767;..
5. Beckingham IJ, Ryder SD. ABC of diseases of the liver, pancreas and biliary system: investigation of liver and biliary disease. BMJ. 2001;322(7277):33-6. PMID: 11141153.
6. Cazzo E, Ferrer JA, Chaim EA. Obstructive jaundice secondary to paracoccidioidomycosis. Trop Gastroenterol. 2015;36(1):46-7. PMID: 26591954; doi: 10.7869/tg.244.
7. Cazzo E, Apodaca-Rueda M, Gestic MA, et al. Management of pancreaticopleural fistulas secondary to chronic pancreatitis. Arq Bras Cir Dig. 2017;30(3):225-8. PMID: 29019567; doi: 10.1590/0102-6720201700030014.
8. Gestic MA, Callejas-Neto F, Chaim EA, et al. Tratamento cirúrgico da pancreatite crônica com a técnica de Frey: panorama atual [Surgical treatment of chronic pancreatitis with frey procedure: current situation]. Arq Bras Cir Dig. 2011; 24(4): 305-311. doi: 10.1590/S0102-67202011000400011.
9. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. Prim Care. 2011;38(3):469-82. PMID: 21872092; doi: 10.1016/j.pop.2011.05.004.
10. Patel NB, Oto A, Thomas S. Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions. Radiographics. 2013;33(7):1867-88. PMID: 24224584; doi: 10.1148/rg.337125038.
11. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, et al. MR imaging of acute biliary disorders. Radiographics. 2007;27(2):477-95. PMID: 17374864; doi: 10.1148/rg.272055148.

12. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol.* 2013;191729. PMID: 23997958; doi: 10.1155/2013/191729.
13. Frossard JL, Bonvin F. Charcot's triad. *Int J Emerg Med.* 2011;4:18. PMID: 21584209; doi: 10.1186/1865-1380-4-18.
14. Reynolds BM, Dragan EL. Acute obstructive cholangitis: a distinct syndrome. *Ann Surg.* 1959; 150(2):299-303. PMID: 13670595.
15. Gigot JF, Leese T, Dereme T, et al. Acute cholangitis: multivariate analysis of risk factors. *Ann Surg.* 1989;209(4):435-8. PMID: 2930289.
16. Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1976;142(3):369-72. PMID: 1251317.
17. Wada K, Takada T, Kawarada Y et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):52-8. PMID: 17252297; doi: 10.1007/s00534-006-1156-7.
18. Miura F, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):31-40. PMID: 28941329; doi: 10.1002/jhbp.509.
19. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg.* 2017;87(7-8):554-9. PMID: 28337833; doi: 10.1111/ans.13981.
20. Rezende AQM, Dutra JPS, Gestic MA, et al. Pancreaticoduodenectomy: impact of the technique on operative outcomes and surgical mortality. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(1):e1412. PMID: 30624521; doi: 10.1590/0102-672020180001e1412.
21. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD005444. PMID: 22972086; doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3.
22. Gholami S, Brennan MF. Preoperative Stenting for Benign and Malignant Periapillary Diseases: Unnecessary if Not Harmful. *Surg Clin North Am.* 2018;98(1):37-47. PMID: 29191276; doi: 10.1016/j.suc.2017.09.005.

23. Iskandar ME, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. A Tale of 2 Techniques: Preoperative Biliary Drainage and Routine Surgical Drainage with Pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am*. 2018;98(1):49-55. PMID: 29191277; doi: 10.1016/j.suc.2017.09.004.
24. Santos JS, Kemp R, Sankarankutty AK, et al. Clinical and regulatory protocol for the treatment of jaundice in adults and elderly subjects: a support for the health care network and regulatory system. *Acta Cir Bras*. 2008;23 Suppl 1:133-42. PMID: 18516461; doi: 10.1590/S0102-86502008000700022.
25. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JGC. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut*. 2001; 48(3):409-13. PMID: 11171834; doi: 10.1136/gut.48.3.409.
26. Bjornsson E, Gustafsson J, Borkman J, Kilander A. Fate of patients with obstructive jaundice. *J Hosp Med*. 2008;3(2):117-23. PMID: 18438808; doi: 10.1002/jhm.272.
27. Karvellas CJ, Abalades JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):755-66. PMID: 27506331; doi: 10.1111/apt.13764.
28. Khashab MA, Tariq A, Tariq U, et al. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1157-61. PMID: 22507875; doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.029.
29. Navaneethan, U, Gutierrez, NG, Jegadeesan, R, et al. Delay in performing ERCP and adverse events increase the 30-day readmission risk in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(1):81-90. PMID: 23528654; doi: 10.1016/j.gie.2013.02.003.
30. Observatório Metropolitano. Indicadores da Região Metropolitana de Campinas 2010. Available from: <http://www.observatoriometropolitano.agemcamp.sp.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=5>. Accessed in 2018 (Nov 11).

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
31. Araújo PNB, Colenci R, Rodrigues SA. Mapeamento dos equipamentos e exames de diagnóstico por imagem no estado de São Paulo [mapping out equipment and imaging diagnostic exams in São Paulo state]. *Tekhnē e Logos*. 2016;7(2):121-35. Available from: <www.fatecbt.edu.br/seer/index.php/tl/article/download/405/275> Accessed in 2019 (Feb 23).
32. Statista. Number of magnetic resonance imaging (MRI) units in selected countries as of 2017 (per million population). Available from: <<https://www.statista.com/statistics/282401/density-of-magnetic-resonance-imaging-units-by-country>> Accessed in 2018 (Nov 11).
33. Yachimski, PS, Ross, A. The future of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 2017;153(2):338-44. PMID: 28647354; doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.015.
34. Hu LH, Xin L, Liao Z, et al. ERCP development in the largest developing country: a national survey from China in 2013. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(4):659-66. PMID: 26996289; doi: 10.1016/j.gie.2016.03.1328.

Table 1. Diagnostic criteria of cholangitis according to the 2018 Tokyo Guidelines

A. Systemic inflammation	
A-1. Fever and/or chills	A-1. AT > 38°
A-2. Lab studies with evidence of systemic inflammation	A-2. White blood cell count (x1000/ μ L) < 4 or > 10 A-2. CRP (mg/dL) > 1
B. Cholestasis	
B-1. Jaundice	TB > 2 (mg/dL)
B-2. Abnormal liver enzymes	AST, ALT, ALP ou GGT >1.5 reference value
C. Imaging	
C-1. Biliary dilatation	
C-2. Etiology evidence at imaging	Strictures, stones, cancer, etc.

Adapted from Miura et al.¹⁸**Suspected diagnosis:** One item in A + one item either in B or C.**Definite diagnosis:** One item in A + one item in B + one item in C.

AT = axillary temperature; CRP = C-reactive protein; TB = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; GGT = gamma glutamyl transferase.

Table 2. Clinical characteristics of the population study

N	91
Gender	Male: 38 (41.8%) Female: 53 (58.2%)
Age (years)	56.6 ± 16.3
Etiology	Non-neoplastic: 47 (51.6%) Neoplastic: 44 (48.4%)
Modality of treatment	Endoscopic: 61 (67%) Surgery: 17 (18.7%) Both: 13 (14.3%)
Bilirubin levels (mg/dL)	15.8 ± 8.1
Routes of referral	Unofficial direct contact: 29 (31.8%) Official regulation: 27 (29.7%) Internal referral: 16 (17.6%) Emergency care: 19 (20.9%)

Table 3. Accuracy of clinical diagnosis of acute cholangitis reported in medical records in comparison with the review of reports following the 2018 Tokyo Guidelines

	Cholangitis		
Clinical Diagnosis	Present	Absent	Total
Positive	True positive (a=9)	False positive (c=0)	a+c=9
Negative	False negative (b=30)	True negative (d=52)	b+d=82
Total	a+b=39	c+d=52	

Diagnostic accuracy test values and 95% confidence intervals

Sensitivity: 23.1% (11.1 – 39.3%)

Specificity: 100% (93.2 – 100%)

Positive Likelihood Ratio: Not applicable

Negative Likelihood Ratio: 0.8 (0.7 – 0.9)

Positive predictive value: 100%

Negative predictive value: 63.4% (59.3 – 67.3%)

Overall accuracy: 67% (56.4 – 76.5%)

LEGENDS – FIGURES**Figure 1. Flowchart of the study population****Figure 2. Etiology according to the referral route for individuals with obstructive jaundice referred to a tertiary hospital.****Figure 3. Time elapsed between the beginning of symptoms and admittance at a tertiary hospital (months).****Figure 4. Bilirubin levels according to referral route for individuals with obstructive jaundice**

For Review Only

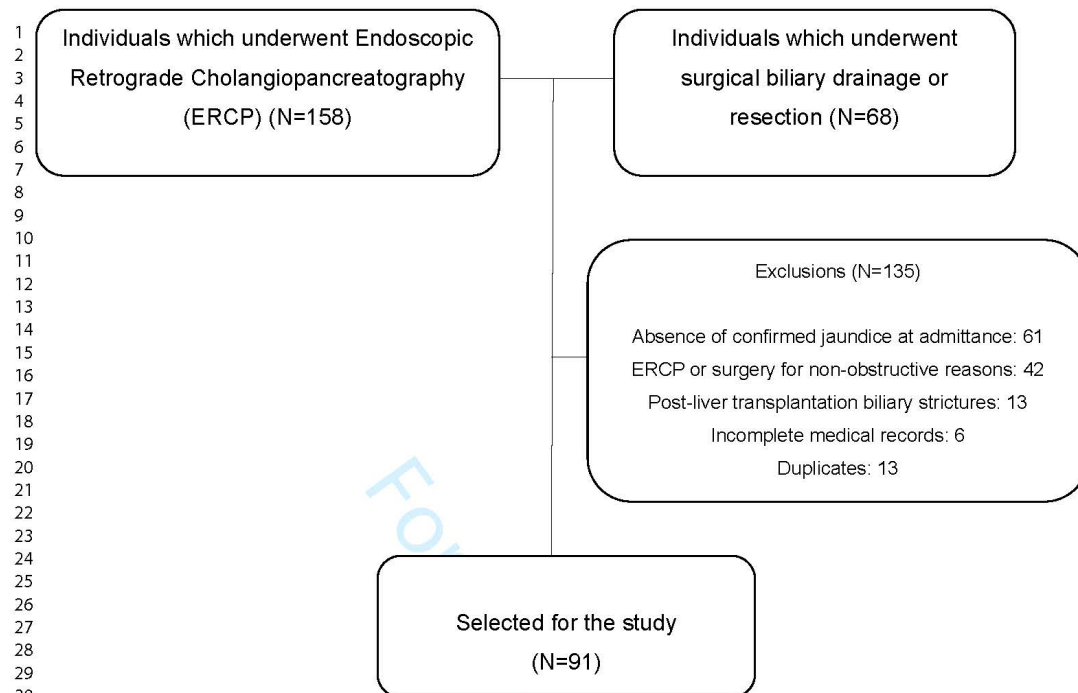


Figure 1. Flowchart of the study population

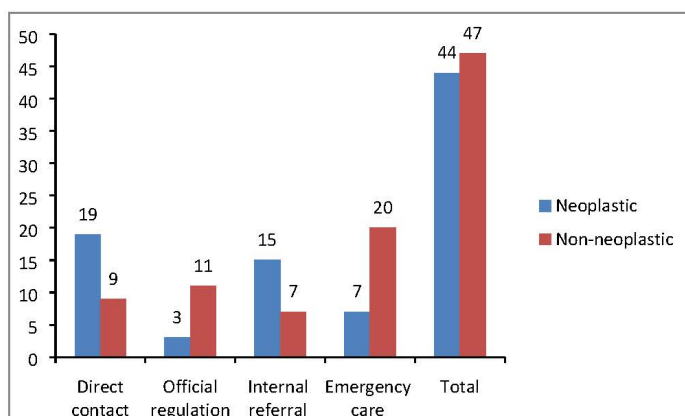


Figure 2. Etiology according to the referral route for individuals with obstructive jaundice referred to a tertiary hospital

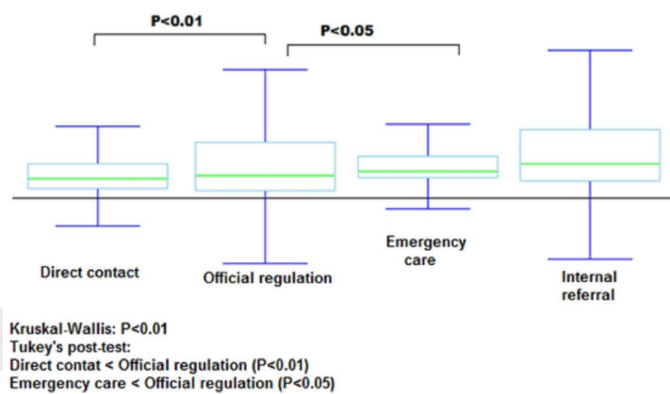


Figure 3. Time elapsed between the beginning of symptoms and admittance at a tertiary hospital (months)

211x125mm (300 x 300 DPI)

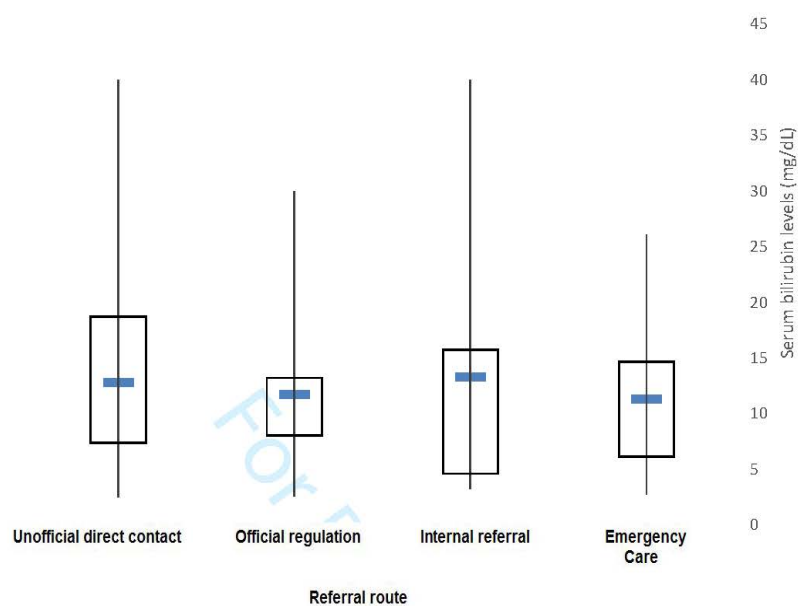


Figure 4. Bilirubin levels according to referral route for individuals with obstructive jaundice

10. APÊNDICE III

26/09/2019

ScholarOne Manuscripts

São Paulo Medical Journal

Decision Letter (SPMJ-2019-0109.R1)

From: atallahmbe@uol.com.br

To: notrevezzo@yahoo.com.br, evertoncazzo@yahoo.com.br

CC:

Subject: São Paulo Medical Journal - Decision on Manuscript ID SPMJ-2019-0109.R1

Body: 17-Sep-2019

Dear Dr. Cazzo:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Epidemiological profile, routes of referral and accuracy of acute cholangitis diagnosis in individuals with obstructive jaundice admitted at a tertiary university hospital: a cross-sectional study" in its current form for publication in the São Paulo Medical Journal. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the São Paulo Medical Journal, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Prof. Álvaro Atallah
Editor-in-Chief, São Paulo Medical Journal
atallahmbe@uol.com.br

Entire Scoresheet:
Reviewer: 1

Recommendation: Accept

Comments:
I have no more comments.

Additional Questions:
Does the manuscript contain new and significant information to justify publication?: Yes

Does the Abstract (Summary) clearly and accurately describe the content of the article?: Yes

Is the problem significant and concisely stated?: Yes

Are the methods described comprehensively?: Yes

Are the interpretations and conclusions justified by the results?: Yes

Is adequate reference made to other work in the field?: Yes

Is the language acceptable?: Yes

Please rate the priority for publishing this article (1 is the highest priority, 10 is the lowest priority): 3

Length of article is: Adequate

Number of tables is: Adequate

Number of figures is: Adequate

Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable): None

Rating:

Interest: 2. Good

Quality: 2. Good

Originality: 2. Good

26/09/2019

ScholarOne Manuscripts

Overall: 2. Good

Reviewer: 2

Recommendation: Accept

Comments:

Congratulations to the authors, the paper can establish a protocol for obstructive jaundice

Additional Questions:

Does the manuscript contain new and significant information to justify publication?: Yes

Does the Abstract (Summary) clearly and accurately describe the content of the article?: Yes

Is the problem significant and concisely stated?: Yes

Are the methods described comprehensively?: Yes

Are the interpretations and conclusions justified by the results?: Yes

Is adequate reference made to other work in the field?: Yes

Is the language acceptable?: Yes

Please rate the priority for publishing this article (1 is the highest priority, 10 is the lowest priority): 3

Length of article is: Adequate

Number of tables is: Adequate

Number of figures is: Too many

Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable).: I and the authors belong to the same department of surgery.

Rating:

Interest: 2. Good

Quality: 2. Good

Originality: 2. Good

Overall: 2. Good

Date Sent: 17-Sep-2019 Close Window

11. Anexo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE CRÍTICA DOS ENCAMINHAMENTOS DE INDIVÍDUOS COM ICTERÍCIA OBSTRUTIVA PARA AMBULATÓRIO DE CIRURGIA DO APARELHO DIGESTIVO

Pesquisador: EVERTON CAZZO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94872218.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.924.828

Apresentação do Projeto:

A icterícia é um sinal clínico caracterizado pela cor amarela da pele, das mucosas e da esclera, sendo determinada pelo aumento das bilirrubinas no sangue, geralmente acima de 2,5 a 3 mg/dl. A colestase é a situação em que a bile conjugada no fígado encontra obstáculo para eliminação no duodeno por problemas de excreção como em insultos hepatocelulares (hepatite medicamentosa ou viral, gravidez e sepse) ou por distúrbios do fluxo existente entre o hepatócito e a ampola de Vater, como na litíase da via biliar principal, na neoplasia periampular ou na pancreatite. De acordo com a hierarquização dos serviços de saúde proposta pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, a adequada triagem dos indivíduos com doenças que exijam tratamento especializado em serviços terciários de atenção à saúde, em contraposição àqueles cujo tratamento pode ser apropriadamente conduzido na rede básica de saúde, é essencial para evitar o desperdício de recursos. Dessa forma, uma análise do perfil de encaminhamentos dos pacientes com icterícia obstrutiva atendidos em um serviço de referência é essencial para delinear as principais fragilidades observadas na condução inicial dos mesmos bem como o tempo médio até o atendimento de referência, além de definir formas de otimizar o atendimento especializado dos mesmos, baseado nas etiologias mais prevalentes e no estado clínico em que esses pacientes se encontram ao ser atendidos no serviço especializado. O objetivo deste estudo é analisar criticamente os encaminhamentos de pacientes com icterícia obstrutiva atendidos no Ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da Unicamp. Será realizado um estudo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.924.828

populacional transversal retrospectivo e analítico, avaliando os pacientes com icterícia obstrutiva atendidos no Ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas - Unicamp. Os participantes do estudo serão identificados através do sistema eletrônico de prontuários. Serão selecionados pacientes atendidos entre os anos de 2015 e 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Espera-se observar que o tempo decorrido entre o atendimento inicial e a chegada ao serviço de referência e um diagnóstico inicial correto desempenham papel significativo sobre o estado clínico e o desfecho observado em pacientes com icterícia obstrutiva.

Analisar criticamente os encaminhamentos de pacientes com icterícia obstrutiva atendidos no Ambulatório de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos previstos por se tratar de estudo observacional retrospectivo. Benefícios: Não há benefícios individuais previstos. Há o benefício de incremento ao conhecimento científico além da possibilidade de influenciar o planejamento assistencial dos pacientes com icterícia obstrutiva atendidos na rede básica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo que poderá colaborar para agilização do fluxo de pacientes para as unidades de referência

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Informações básicas, carta resposta

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador restringiu seu banco de dados referente ao estudo até o ano de 2017 e referiu que os pacientes considerados não estarão em seguimento.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.924.828

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.
- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.
- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	05/09/2018		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.924.828

Básicas do Projeto	ETO_1185454.pdf	11:49:00		Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_CEP_Pedro.pdf	05/09/2018 11:48:26	EVERTON CAZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Pedro_revisado.pdf	05/09/2018 11:48:15	EVERTON CAZZO	Aceito
Folha de Rosto	rostoictericia.pdf	26/07/2018 18:37:21	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_PEDRO.pdf	23/07/2018 23:18:33	EVERTON CAZZO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	comprovante_vinculo_unicamp_prof.pdf	23/07/2018 23:16:41	EVERTON CAZZO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 28 de Setembro de 2018

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br