UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
CENTRO DE CIÊNCIAS DAS IMAGENS E FÍSICA MÉDICA

PEDRO HENRIQUE TARTER NUNES

Ressonância magnética na avaliação da gravidade e prognóstico da colangite aguda

Ribeirão Preto

2019

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
CENTRO DE CIÊNCIAS DAS IMAGENS E FÍSICA MÉDICA

PEDRO HENRIQUE TARTER NUNES

Ressonância magnética na avaliação da gravidade e prognóstico da colangite aguda

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nunes, Pedro Henrique Tarter

Ressonância magnética na avaliação da gravidade e prognóstico da colangite aguda. Ribeirão Preto, 2019.

51f.: il.

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior

1. Colangite aguda. 2. Avaliação de gravidade. 3. Imagem por ressonância magnética.

FOLHA DE APROVAÇÃO

NUNES, Pedro Henrique Tarter

Ressonância magnética na avaliação da gravidade e prognóstico da colangite aguda.

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Jorge Elias Júnior

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

À minha esposa pela dedicação, companheirismo e amor incondicional.

Aos meus pais Milton e Rose e à minha irmã pelo apoio e ternura nos momentos difíceis.

Ao Professor Valdair Francisco Muglia e ao meu orientador, Professor Jorge Elias Júnior, pela paciência e empenho nos ensinamentos e pelas correções necessárias sem nunca me desmotivar.

Aos meus colegas de mestrado, em especial à Nayra Soares, Fernando Taliberti e Diego Effio, cujo apoio e amizade estiveram sempre presentes.

Agradeço a toda equipe do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

NUNES, P. H. T. 2019. **Ressonância magnética na avaliação da gravidade e prognóstico da colangite aguda.** 47f. Dissertação (Mestrado). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2019.

A colangite aguda (CA) é uma emergência médica comum, relacionada a inflamação aguda e infecção da via biliar. Geralmente decorre da obstrução mecânica da via biliar requerendo um diagnóstico precoce e tratamento imediato. Embora exista a percepção de que certas alterações ao exame de imagem estejam relacionadas a pior prognóstico, a avaliação da gravidade na colangite bacteriana aguda é baseada em dados clínico-laboratoriais e em disfunção de órgãos alvo. Este estudo procurou identificar os achados de imagem e complicações da colangite aguda através da ressonância magnética e verificar quais características correlacionam-se à morbi-mortalidade da doença. Foram revisados os dados de 226 pacientes com suspeita de colangite aguda dos quais 68 preencheram os critérios de inclusão: presença de bile purulenta na colangiopancreatografia retrógrada e critérios de Tokyo. A principal causa de colangite aguda confirmada foi a presença de estenose biliar e este foi também o achado de imagem que esteve relacionado ao desfecho desfavorável de óbito. Verificou-se ainda que vários achados estiveram individualmente relacionados a alterações clínicas e laboratoriais como idade, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e oligúria. A ressonância magnética desempenha papel no diagnóstico etiológico da colangite aguda e pode ter contribuição adicional na avaliação da gravidade da doença nos casos que apresentam estenose da via biliar. No entanto, de maneira geral, os achados na ressonância magnética não substituem a avaliação de gravidade e prognóstico obtidas através dos critérios clínico-laboratoriais.

Palavras-chave: Colangite aguda; Avaliação de gravidade; Imagem por Ressonância Magnética.

NUNES, P. H. T. 2019. **Acute cholangitis severity and prognosis assessment by magnetic resonance imaging**. 50f. Dissertation (Master). Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School of University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Acute cholangitis (AC) is a common medical emergency, related to acute inflammation and infection of the biliary tree. It usually results from mechanical obstruction of the biliary tract requiring early diagnosis and immediate treatment. Although there is a perception that certain imaging abnormalities are related to poor prognosis, the assessment of severity of acute bacterial cholangitis is based on clinical-laboratory data and organ dysfunction. This study aimed to identify the imaging findings and complications of acute cholangitis through magnetic resonance imaging and to verify which features correlate with the morbidity and mortality of the disease. Data from 226 patients with suspected acute cholangitis were reviewed, of which 68 met the inclusion criteria: presence of purulent bile during retrograde cholangiopancreatography and Tokyo criteria. The main cause of confirmed acute cholangitis was the presence of bile stenosis and this was also the image finding that was related to the unfavorable outcome of death. It was also found that several findings were individually related to altered clinical and laboratory tests such as age, hypoalbuminemia, hyperbilirubinemia and oliguria. Magnetic resonance imaging plays a role in the diagnosis of acute cholangitis and may have an additional contribution in assessing the severity in cases of biliary stenosis. However, in general, the MRI findings do not replace the assessment of severity and prognosis obtained through clinical-laboratory criteria.

Keywords: Acute cholangitis; Severity assessment; Magnetic Resonance Imaging.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Critérios diagnósticos de Colangite Aguda (modificada de KIRIYAMA et al., 2012)	22
Quadro 2.	Avaliação de gravidade para colangite bacteriana aguda (modificada de ZIMMER; LAMMERT, 2015)	24

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Seleção de Paciente	29
Figura 2.	Edema periductal observado como alto sinal T2 circunjacente aos ductos biliares intra-hepáticos (setas pretas). Sequências 2D ponderadas em T2 no plano axial	30
Figura 3.	Realce periductal transitório (setas pretas) dos tecidos adjacentes ao das vias biliares do segmento hepático VII. Sequências 2D ponderadas em T1 com saturação de gordura após injeção de contraste paramagnético	30
Figura 4.	Restrição significativa à difusão hídrica das vias biliares extra-hepáticas (setas brancas). Sequências de difusão com $b=1000$ e mapa ADC nos cortes axiais	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas	35
Tabela 2.	Distribuição da quantidade de pacientes que preencheram individualmente os critérios de gravidade para colangite bacteriana aguda (ZIMMER; LAMMERT, 2015)	36
Tabela 3.	Distribuição dos achados de imagem	36
Tabela 4.	Correlação entre os achados de imagem e os dados clínicos	37

LISTA DE ABREVEATURAS

LISTA DE ABREVEATURAS

ADC	Coeficiente aparente de difusão
b	Coeficiente de difusão
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i>
CA	Colangite aguda
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
FiO2	Fração de oxigênio inspirado
FOV	<i>Field of view</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
PaO2	Pressão parcial de oxigênio
RM	Ressonância Magnética
TE	Tempo de eco
TG13	<i>Tokio Guidelines 2013</i>
TR	Tempo de repetição
VVBB	Vias biliares

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	20
2.	OBJETIVOS.....	25
2.1	Geral.....	25
2.2	Específico.....	25
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	27
3.1	Pacientes	27
3.2	Protocolo de Imagem	27
3.3	Análise das Imagens	29
3.4	Análise Estatística.....	31
3.4.1	Gerenciamento dos dados coletados	31
3.4.2	Plano de análise dos dados.....	31
4.	RESULTADOS.....	34
5.	DISCUSSÃO.....	38
6.	CONCLUSÃO	42
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
	ANEXO I	48

1. INTRODUÇÃO

A colangite aguda (CA) é uma emergência médica comum, relacionada a inflamação aguda e infecção da via biliar. Está associada a alta taxa de mortalidade, requerendo um diagnóstico precoce e tratamento imediato (SUN et al., 2016).

Geralmente decorre da obstrução mecânica da via biliar por coledocolitíase, estenoses benignas e malignas, colangite esclerosante primária e após instrumentação cirúrgica da via biliar (ZIMMER; LAMMERT, 2015). A coledocolitíase é a principal causa de colestase após a migração de cálculo da vesícula biliar, possivelmente pela doença calculosa da vesícula biliar ser um dos distúrbios gastrointestinais mais prevalentes no mundo ocidental, com estimativas de até 20% entre as populações européias e norte-americanas (LAMMERT; MIQUEL, 2008). Calcula-se que 1% a 4% de pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos desenvolverão uma complicação aguda da colecistolitíase, incluindo colecistite, colangite e pancreatite (LAMMERT; MIQUEL, 2008).

A obstrução da via biliar eleva a pressão intraductal, causando colestase e proliferação bacteriana. Pressões a acima de 20 cm H₂O estão relacionadas ao aumento da permeabilidade da via biliar, translocação de bactérias e endotoxinas para os leitos vascular e linfático, processo que resulta em complicações potencialmente fatais como sepse e abscesso hepático (HUANG; BASS; WILLIAMS, 1989). Adicionalmente, os cálculos de colesterol estão sujeitos a colonização bacteriana, cuja virulência clínica é potencializada pela produção de citocinas inflamatórias pela mucosa biliar (SWIDSINSKI; LEE, 2001).

Há uma grande variedade de manifestações clínicas relacionadas a colangite aguda, desde sintomas inespecíficos até choque séptico. Classicamente a apresentação clínica foi descrita pelo Dr. Jean-Martin Charcot como uma tríade com febre intermitente, dor no quadrante superior direito e icterícia, posteriormente expandida com a adição de choque e confusão mental, caracterizando a pentade de Reynolds (LANDAU et al., 1992). A tríade de Charcot tem uma alta especificidade (> 90%) para o diagnóstico de colangite, contudo é observada em apenas 18,5% dos pacientes (KIRIYAMA et al., 2012).

Tendo isso em vista, foram estabelecidas as diretrizes de Tóquio em 2007 com o objetivo de estabelecer o diagnóstico, a gravidade e o tratamento da colangite aguda (TAKADA et al., 2013). Desde então tornou-se o padrão no manejo da colangite aguda. Em

2013 as diretrizes foram atualizadas (TG13), remanejando e excluindo alguns critérios maiores de diagnóstico (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios diagnósticos de Colangite Aguda (modificada de KIRIYAMA et al., 2012).
A – Inflamação Sistêmica
A-1 Febre ou calafrios A-2 Dados laboratoriais: evidência de resposta inflamatória
B – Colestase
B-1 Icterícia B-2 Dados laboratoriais: alterações de enzimas hepáticas
C – Imagem
C-1 Dilatação da via biliar C-2 Evidência de etiologia (estenose, cálculo, stent, etc.)
Suspeita diagnóstica: 1 item em A + 1 item em B ou C
Diagnóstico definitivo: 1 item em A + 1 item em B + 1 item em C

O diagnóstico de colangite baseia-se no tripé dados clínicos, exames laboratoriais complementares e exames radiológicos. De acordo com as diretrizes TG13, os exames de imagem desempenham critério diagnóstico na presença de dilatação da via biliar ou pela verificação de doença subjacente (tumores, cálculos, estenoses e outros) (WADA et al., 2007). Ao identificar a etiologia da obstrução biliar, podem também orientar o tratamento mais adequado.

Vários métodos de imagem estão disponíveis para avaliação do trato biliar, cada qual com diferentes benefícios e limitações.

A ultrassonografia transabdominal tem baixa sensibilidade na detecção de coledocolitíase, variando entre 25% e 63%. Contudo, por ser um exame não invasivo amplamente disponível, capaz de identificar eventual dilatação da via biliar, complicações relacionadas a litíase e de excluir outras causas infecciosas, acaba por ser empregado como primeira modalidade de imagem (EINSTEIN et al., 1984).

Nos últimos 20 anos houve um aumento dramático no uso da tomografia computadorizada para avaliação de dor abdominal, contudo não é opção apropriada para avaliar a via biliar em pacientes de meia idade com poucas chances de malignidade, devido

a maior chance de vulnerabilidade à radiação, além do potencial risco de reações agudas e crônicas pelo uso necessário de contraste iodado endovenoso. O valor clínico da tomografia computadorizada é observado em pacientes instáveis com alta suspeita de malignidade ou abscesso hepático (HWANG et al., 2017).

As técnicas invasivas – colangiografia intra-operatória, ultrassonografia endoscópica e colangiografia endoscópica retrógrada – além de determinação diagnóstica, oferecem a oportunidade de terapia em uma única intervenção invasiva. Uma meta-análise mostrou uma sensibilidade agregada de 93% para ultrassonografia endoscópica e 85% para ressonância magnética na detecção de litíase biliar e 96% e 93% de especificidade, respectivamente (VERMA et al., 2006). No entanto, estão associados a uma incidência relativamente alta de diagnósticos negativos se usados rotineiramente em população não selecionada (STRASBERG; SOPER, 1995).

A ressonância magnética (RM) é um exame não invasivo, que apresenta acurácia acima de 90% para detecção de cálculos biliares. Suas limitações são requerer pacientes em condições estáveis e alguns dispositivos implantados contraindicam o exame. Potencialmente oferece a possibilidade de diagnóstico preciso sem os riscos ou a incidência de diagnósticos negativos associados a técnicas invasivas (DEMARTINES et al., 2000).

A avaliação da gravidade na colangite bacteriana aguda é baseada em dados clínico-laboratoriais e em disfunção de órgãos alvo (Quadro 2). Casos graves (grau III) referem-se a pessoas com prognóstico reservado, incluindo choque, distúrbios da consciência, falência de órgãos e sistemas e coagulação intravascular disseminada. A proporção de casos diagnosticados como grave de acordo com esses critérios é estimada em 12,3% casos de colangite aguda por litíase biliar (KIRIYAMA et al., 2011). Embora exista a percepção de que certas alterações ao exame de imagem estejam relacionadas a maior gravidade da doença, ainda não existem estudos publicados quanto a utilização da RM para avaliação da gravidade e o prognóstico na colangite infecciosa.

Quadro 2. Avaliação de gravidade para colangite bacteriana aguda (modificada de ZIMMER; LAMMERT, 2015).
Grau III - Disfunção de órgão alvo
Cardiovascular: hipotensão com necessidade de droga vasoativa Neurológico: rebaixamento do nível de consciência Respiratório: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ Renal: oligúria, creatinina $< 2,0 \text{ mg/dL}$ Hepático: $\text{INR} > 1,5$ Hematológico: plaquetas abaixo de $100,000/\text{mm}^3$
Grau II
Contagem de leucócitos: $< 4,000/\text{mm}^3$, $> 12,000/\text{mm}^3$ Febre: temperatura acima de 39°C Idade: acima de 75 anos Hiperbilirrubinemia: bilirrubina total acima de 5 mg/dL Hipoalbuminemia: valor mínimo normal $\times 0,7$
Grau I
Não preenche os critérios do Grau II nem Grau III

PaO_2 : pressão parcial de oxigênio; FiO_2 : fração de oxigênio inspirado; INR: *international normalized ratio*

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Este estudo tem como finalidade identificar quais achados na ressonância magnética estão relacionadas a gravidade e prognóstico da colangite aguda.

2.2 Específico

- Identificar os as características mais comuns de apresentação na ressonância magnética de pacientes com colangite aguda e suas principais complicações.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo, retrospectivo, de amostragem não probabilística. Foi obtido a dispensa do termo de consentimento junto a Comissão de Ética da instituição.

3.1 Pacientes

Foram pesquisados os bancos de dados virtuais dos departamentos de radiologia e cirurgia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto entre junho de 2011 e junho de 2017. Pacientes com suspeita de colangite nos laudos radiológicos ou relatórios cirúrgicos que se submeteram a ressonância magnética em até três meses da consulta foram incluídos no estudo.

A presença de colangite foi definida utilizando-se como padrão de referência os critérios de *Tokyo* ou quando constava no relatório cirúrgico a presença de bile supurativa ou purulenta.

Os dados clínicos e laboratoriais foram avaliados para confirmação de colangite aguda. Pacientes que não preenchiam os critérios foram excluídos, bem como os portadores de colangite crônica (autoimune, piogênica recorrente) ou colecistite (Figura 1).

Esta revisão inicial foi realizada por um trainee independentemente do processo de revisão de imagens subsequentes.

3.2 Protocolo de Imagem

Todas as imagens foram obtidas com uma Ressonância Magnética de 1.5 T (Achieva 3 T, Philips Healthcare) com bobina *phased array*. O protocolo consiste em sequências pesadas em T2, DWI e T1 em fase e em oposição de fase. Sequências pesadas em T2 *single-shot* turbo spin-echo foram obtidas em planos ortogonais (axial, sagital, e coronal) com os seguintes parâmetros: TR/TE (tempo de repetição/tempo de eco), 1180–2053/80; espessura, 5 mm; intervalo, 1 mm; matrix, 336 × 304; *field of view* (FOV), 38 cm²; número de sinais adquiridos, 2; tempo médio de aquisição de cada plano, 18 segundos. Imagens DWI foram

adquiridas no plano axial, com técnica single-shot echo-planar com pausa respiratória. Os parâmetros específicos foram os seguintes: TR/TE, 2200/60; espessura, 5 mm; intervalo, 1 mm; FOV, 34 cm²; número de sinais adquiridos, 2; tempo de aquisição média, 19.5 segundos. O mapa de coeficiente aparente de difusão (ADC) foi automaticamente gerado com o *software* do fabricante. Imagens pesadas em T1 dual-echo em fase e em oposição de fase foram realizadas no plano axial e coronal com sequências 3D *fast field-echo* com os seguintes parâmetros: TR/TE, 150/3.4 em fase, 2.2 oposição de fase; espessura, 3 mm; intervalo, 0.5 mm; FOV, 38 cm; número de sinais adquiridos, 1; tempo de aquisição médio, 17 segundos.

Figura 1. Seleção de Paciente.

3.3 Análise das Imagens

Cada exame de ressonância magnética foi sistemática e independentemente revisado por dois radiologistas gastrointestinais certificados (com experiência entre 3-5 anos). Foram avaliados um conjunto de características de imagem relevantes no contexto de colangite aguda, que incluem dilatação da via biliar, obstrução da via biliar, cálculo, abscesso, coleção, ascite, edema periportal, realce parietal ductal, realce periductal transitório, restrição à difusão (DWI) e *thread sign*.

Achados de imagem como edema periductal (figura 2) e realce periductal transitório (Figura 3) estão associados a colangite aguda (EUN et al., 2011), enquanto que ainda não se comprovou a relação entre a restrição à difusão hídrica (Figura 4) e o *thread sign* com o processo inflamatório da CA.

Figura 2. Edema periductal observado como alto sinal T2 circunjacente aos ductos biliares intra-hepáticos (setas pretas). Sequências 2D ponderadas em T2 no plano axial.

O *thread sign* é descrito como finas opacidades lineares e representa os vasos e espaços vasculares dentro e arredor de um tumor, originalmente descrito no interior da veia porta (RAAB, 2005). Recentemente também foi descrito nas vias biliares, nos casos de tumores intraductais papilares-mucinosos biliares.

Figura 3. Realce periductal transitório (setas pretas) dos tecidos adjacentes ao das vias biliares do segmento hepático VII. Sequências 2D ponderadas em T1 com saturação de gordura após injeção de contraste paramagnético.

Figura 4. Restrição significativa à difusão das vias biliares extra-hepáticas (setas brancas). Sequências de difusão com $b=1000$ e mapa ADC nos cortes axiais.

As discordâncias entre observadores foram sanadas por um terceiro observador.

Excetuando-se a suspeita de colangite aguda, os revisores estavam cegos para demais informações clínicas.

3.4 Análise Estatística

Os desfechos selecionados foram a graduação da gravidade na colangite aguda, tempo de internação e óbito, obtidos através de revisão do prontuário eletrônico de cada paciente. Utilizou-se os critérios da TG13 revisados por Zimmer; Lammert, 2015, que categoriza a severidade em grau I (leve), II (moderado) e III (grave) (Quadro 2).

3.4.1 Gerenciamento dos dados coletados

Os dados coletados foram anonimizados e inseridos em banco de dados desenvolvido na plataforma Microsoft Excel especialmente para o estudo. Foi realizada cópia de segurança do banco de dados em nuvem, sincronizada com um computador fixo para cópia de segurança semanalmente.

3.4.2 Plano de análise dos dados

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e as variáveis quantitativas em média e desvio padrão, como medidas de tendência central. Nos casos em que se observou distribuição com padrão não-normal, ou em que houve ocorrência de valores destoantes (“*outliers*”) que pudessem influenciar as medidas de tendência central, utilizou-se a mediana e o intervalo interquartil. Nas situações em que as variáveis apresentaram distribuições com desvios extremos, foi realizada a transformação dos dados para as variáveis que foram incluídas nos modelos de regressão linear ou logística.

Para a comparação das variáveis categóricas, utilizou-se o teste de *Fisher* para a diferença entre dois grupos e o teste do Qui-Quadrado para a diferença entre vários grupos.

Para a comparação das variáveis contínuas não-pareadas, foi utilizado o teste t de *Student* paramétrico ao se comparar dois grupos e análise de variância (ANOVA) para a comparação entre três ou mais grupos, aplicando-se o pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações. A comparação de variáveis contínuas pareadas foi realizada pelos mesmos testes, aplicando-se a correção necessária. Para a correlação entre variáveis contínuas, foi utilizado teste paramétrico de correlação.

Foi utilizada a regressão linear e/ou logística múltipla conforme a natureza do desfecho para a comparação entre os grupos. Para todos os testes utilizados, considerou-se significância estatística um valor de $p < 0,05$. A análise dos dados e construção dos gráficos apresentados nos resultados foi realizada utilizando o programa STATA versão 9.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

De um total de 226 pacientes suspeitos para colangite aguda, 68 preencheram os critérios de inclusão. As características clínicas são mostradas na Tabela 1. Foram selecionados 39 homens e 29 mulheres com média de idade de 59 anos. A confirmação de colangite aguda foi realizada através de constatação de bile purulenta pela colangiopancreatografia retrógrada em 17 pacientes e pelos critérios de Tokyo em 51 pacientes.

Tabela 1. Características clínicas.

Características	Média
M:F	39:29
Idade (anos)	59
Tempo de internação (dias)	17
Óbitos	7
Diagnóstico	
<i>Tokyo</i>	51
CPRE	17

M: Masculino; F: Feminino; CPRE: Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Preencheram critérios para colangite grave 29 pacientes, outros 36 foram classificados como moderada e apenas 3 como leve, conforme demonstra a Tabela 2. O tempo de internação médio foi de 17 dias, com 7 mortes decorrentes da infecção do trato biliar.

A ressonância magnética identificou a causa da obstrução da via biliar em 53 casos, com 10 pacientes tendo uma ou mais causas. A Tabela 3 elenca a prevalência dos achados de imagem verificados na amostra. Nenhum dos achados de imagem apresentou individualmente relação estatisticamente significativa com maior gravidade da doença. Não foi verificado relação estatisticamente significativa entre o tempo de internação e os achados de imagem. Pacientes que evoluíram para óbito apresentaram relação significativa com estenose da via biliar ($n = 27, p < 0,05$).

Tabela 2. Distribuição da quantidade de pacientes que preencheram individualmente os critérios de gravidade para colangite bacteriana aguda (ZIMMER; LAMMERT, 2015).

Grau III - Disfunção de órgão alvo	29
Cardiovascular: hipotensão com necessidade de droga vasoativa	8
Neurológico: rebaixamento do nível de consciência	6
Respiratório: PaO ₂ /FiO ₂ < 100	1
Renal: oligúria, creatinina > 2,0 mg/dL	8
Hepático: INR > 1,5	15
Hematológico: plaquetas abaixo de 100,000/mm ³	11
Grau II	36
Contagem de leucócitos: < 4,000/mm ³ , > 12,000/mm ³	44
Febre: temperatura acima de 39 °C	11
Idade: acima de 75 anos	11
Hiperbilirrubinemia: bilirrubina total acima de 5 mg/dL	41
Hipoalbuminemia: valor mínimo normal x 0,7	7
Grau I	3
Não preenche os critérios do Grau II nem Grau III	3

PaO₂: pressão parcial de oxigênio; FiO₂: fração de oxigênio inspirado; INR: *international normalized ratio*

Tabela 3. Distribuição dos achados de imagem.

Etiologia	
Dilatação VVBB Intra-hepática	57
Dilatação VVBB Extra-hepática	41
Cálculo na VVBB extra-hepática	22
Tumor	20
Estenose de VVBB	27
Via biliar	
Edema periductal	15
Realce parietal ductal	27
Realce periductal transitório	31
Microabscessos	15
“Thread Sign”	0
Restrição DWI	4
Complicações	
Trombose de veia porta	5
Abscesso hepático	8
Ascite	27

VVBB: vias biliares; DWI: *diffusion weighted imaging*

Ao serem analisados individualmente os critérios clínicos utilizados para a classificação de gravidade e sua relação com os achados de imagem, observou-se associação estatisticamente significativa elencados na Tabela 4.

Tabela 4. Correlação entre os achados de imagem e os dados clínicos.

Etiologia	n / p
Dilatação VVBB Extra-hepática vs Hipoalbuminemia	42 / 0,013
Cálculo na VVBB extra-hepática vs Hiperbilirrubinemia	4 / 0,037
Tumor vs Hiperbilirrubinemia	19 / 0,01
Estenose de VVBB vs Oligúria	8 / 0,048
Via biliar	n / p
Edema periductal vs Idade	32 / 0,033
Restrição DWI vs Oligúria	8 / 0,048
Complicações	n / p
Abscesso hepático vs Plaquetopenia	11 / 0,048
Abscesso hepático vs Hipoalbuminemia	11 / 0,048
Ascite vs Hipoalbuminemia	24 / 0,017
Ascite vs Hiperbilirrubinemia	24 / 0,012

vs: *versus*; VVBB: vias biliares; DWI: *diffusion weighted imaging*

Os valores de *kappa* para os dois revisores, calculados independentemente para cada achado de imagem, variaram entre 0,06 e 0,92.

5. DISCUSSÃO

A colangite aguda é uma doença potencialmente fatal, geralmente decorrente da obstrução do trato biliar e subsequente colonização. A obstrução mecânica foi o principal mecanismo observado na amostra tendo em vista que 88% (n=60) dos pacientes com colangite confirmada exibiam dilatação da via biliar intra ou extra-hepática. Translocação bacteriana é o mecanismo pelo qual a doença pode progredir de infecção local para sepse e choque.

A classificação da gravidade da CA orienta o tratamento da doença, sobretudo no contexto de litíase da via biliar, com recomendação de manejo conservador para casos leves e moderados e, por outro lado, prosseguimento da investigação com ultrassonografia endoscópica ou RM (SANTOS et al., 2005).

O diagnóstico precoce e o início do tratamento interrompem a progressão da infecção, e melhoram o prognóstico por diminuírem as chances de evolução desfavorável.

Os exames de imagem são utilizados como critério diagnóstico e podem apontar as causas de obstrução da via biliar e possíveis complicações. Contudo, não foi verificado se pode desempenhar papel adicional na avaliação de gravidade da colangite.

O presente estudo mostra que a principal causa de colangite aguda confirmada foi a presença de estenose biliar (n=27, 39%) e este foi também o achado de imagem que esteve relacionado desfecho o desfavorável de óbito. Estudos prévios mostram que a principal causa de colangite aguda é a litíase biliar, com cerca de 80% dos casos em pacientes imunocompetentes (CSENDES et al., 1992), porém na amostra a presença de cálculo na via biliar foi observada em apenas 32% dos casos (n=22). Isso se deve possivelmente por que os pacientes graves tendem a realizar com mais frequência tanto a investigação por imagem com Ressonância Magnética como a drenagem da via biliar. Esse fato também explica por que houveram apenas 4% de casos de colangite leve no estudo, enquanto que estudos prévios indicam uma prevalência de 46% dos (TAKADA et al., 2013).

Ademais, recentemente tem-se observado aumento da prevalência de outras causas de colangite, como a instrumentação cirúrgica da via biliar, neoplasia e colangite esclerosante (KIMURA et al., 2007).

A maioria das estenoses biliares é maligna, sendo as duas principais malignidades adenocarcinoma pancreático e o colangiocarcinoma. Neste estudo verificou-se que 63% das

estenoses biliares foram de etiologia neoplásica. A determinação pré-operatória de etiologia neoplásica é altamente desejável, pois ajuda a planejar o tratamento apropriado, incluindo a necessidade e o tipo de cirurgia (SINGH; GELRUD; AGARWAL, 2015), sobretudo considerando que a drenagem biliar deve ser evitada sempre que possível em pacientes que apresentem tumor periampolar e sejam candidatos à ressecção cirúrgica, pois o procedimento pode ser responsável pela colonização da via biliar por microrganismos patogênicos (SANTOS et al, 2012).

Realce periductal foi outro achado comumente visualizado, presente em 31 pacientes (45%). O realce periductal também é observado em um amplo espectro de entidades inflamatórias e neoplásicas como colangiocarcinoma com padrão infiltrativo periductal, colangite esclerosante primária, pancreatite autoimune e síndrome de Mirizzi, que podem manifestar padrões de imagem e características clínicas que permitem o diagnóstico correto (MENIAS et al., 2008). O diagnóstico diferencial entre o colangiocarcinoma de padrão infiltrativo é desafiador, tendo em vista que cerca de 24% dos pacientes submetidos a cirurgia com objetivo oncológico tem doença benigna (CLAYTON et al., 2003).

As principais complicações relacionadas a colangite aguda como abscesso hepático (11%, n=8) e trombose da veia porta (7%, n=5) representou uma pequena parcela dos casos e esteve de acordo com outros estudos que mostram complicações de até 24% para abscesso hepático e 16% para trombose de veia porta (BADER et al., 2001).

Nosso estudo teve algumas limitações. Primeiro, o caráter retrospectivo pode ter introduzido viés de seleção. A amostra é oriunda de uma base de dados eletrônica de pacientes que necessariamente realizaram ressonância magnética ou colangiografia pancreática retrógrada. Conforme a recomendação de manejo da colangite aguda, pacientes que não preencham critérios de gravidade não têm proposta propedêutica de RM ou CPRE (KIRIYAMA et al., 2012). Ainda assim verificou-se a pequena parcela de pacientes avaliados com quadro leve que se submeteram à RM. Segundo, não é possível realizar avaliação quantitativa dos achados de imagem como edema periductal e realce transitório. A revisão independente de dois revisores foi implementada para minimizar essa questão. Terceiro, não houve correlação anatomopatológica nos casos diagnosticados com colangite através dos critérios de Tokyo. Os critérios diagnósticos são clínicos e laboratoriais e amplamente aceitos

na prática clínica, sendo inexecutável a amostragem da via biliar em todos os casos suspeitos de colangite aguda.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A ressonância magnética desempenha papel no diagnóstico etiológico da colangite aguda e pode mostrar achados de imagem que individualmente tem relação com dados clínicos e laboratoriais, podendo ter contribuição adicional na avaliação da gravidade da doença nos casos que apresentam estenose da via biliar, pois este achado tem relação com desfecho desfavorável da doença. No entanto, de maneira geral, os achados na ressonância magnética não substituem a avaliação de gravidade e prognóstico obtidas através dos critérios clínico-laboratoriais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADER, T. R.; BRAGA, L.; BEAVERS, K. L.; SEMELKA, R. C. MR imaging findings of infectious cholangitis. **Magn Reson Imaging**, v.19, p.781-788. 2001.

CLAYTON, R. A.; CLARKE, D. L.; CURRIE, E. J.; MADHAVAN, K. K.; PARKS, R. W.; GARDEN, O. J. Incidence of benign pathology in patients undergoing hepatic resection for suspected malignancy. **Surgeon**, v.1; p.32-38. 2003.

CSENDES, A.; DIAZ, J. C.; BURDILES, P.; MALUENDA, F.; MORALES, E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. **Br J Surg**, v.79; p.655-658. 1992.

DEMARTINES, N.; EISNER, L.; SCHNABEL, K.; FRIED, R.; ZUBER, M.; HARDER, F. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. **Arch Surg**, v.135; p.148-152. 2000.

EINSTEIN, D. M.; LAPIN, S. A.; RALLS, P. W.; HALLS, J. M. The in-sensitivity of sonography in the detection of choledocholithiasis. **AJR Am J Roentgenol**, v.142; p.725-728. 1984.

EUN, H. W.; KIM, J. H.; HONG, S. S.; KIM, Y. J.; Assessment of acute cholangitis by MR imaging. **European Journal of Radiology**. V.81; p.2476-2480. 2011.

HUANG, T.; BASS, J. A.; WILLIAMS, R. D. The significance of biliary pressure in cholangitis. **Arch Surg**, v.98; p.629-632. 1969.

HWANG, I. K.; LEE, Y. S.; KIM, J.; LEE, Y. J.; PARK, J. H.; HWANG, J. H. Do We Really Need Additional Contrast-Enhanced Abdominal Computed Tomography for Differential Diagnosis in Triage of Middle-Aged Subjects With Suspected Biliary Pain? **Medicine** (Baltimore), v.94; n.7; p.e546. 2015.

KIMURA, Y.; TAKADA, T.; KAWARADA, Y.; NIMURA, Y.; HIRATA, K.; SEKIMOTO M.; et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute

cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. **J Hepatobiliary Pancreat Surg**, v.14; p.15-26. 2007.

KIRIYAMA, S.; KUMADA, T.; TANIKAWA, M.; HISANAGA, Y.; TOYOTA, H.; KANAMORI, A.; et al. Verification of the current JPN guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis: diagnostic criteria and severity assessment. **J Abdom Emerg Med**, v.31; p.475-482. 2011.

KIRIYAMA, S.; TAKADA, T.; STRASBERG, S. M.; SOLOMKIN, J. S.; MAYUMI, T.; PITT, H. A.; et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. **J Hepatobiliary Pancreat Sci**, v.19; n.5; p.548-555. 2012.

LAMMERT, F.; MIQUEL, J. F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. **J Hepatol**, v.48; suppl.1; p.S124-135. 2008.

LANDAU, O.; KOTT, I.; DEUTSCH, A. A.; STELMAN, E.; REISS, R. Multifactorial analysis of septic bile and septic complications in biliary surgery. **World J Surg**, v.16; p.962-964. 1992.

MENIAS, C. O.; SURABHI, V. R.; PRASAD, S. R.; WANG, H. L.; NARRA, V. R.; CHINTAPALLI, K. N. Mimics of Cholangiocarcinoma: Spectrum of Disease. **Radiographics**, v.28; n.4.; p.1115-1129. 2008.

RAAB, B. W.; The Thread and Streak Sign. *Radiology*. v.236; n.1; p284. 2005.

SANTOS, J. S.; JÚNIOS W. S.; MÓDENA J. L.; BRUNALDI J. E.; CENIVA R. Effect of preoperative endoscopic decompression on malignant biliary obstruction and postoperative infection. **Hepatogastroenterology**, v.52; p45-47. 2005.

SANTOS, J. S.; KEMP, R.; ARDENGH, J. C.; ELIAS J. J.; Conservative management of cholestasis with and without fever in acute biliary pancreatitis. **World J Gastrointest Surg**. v.4; n3; p.55-61. 2012.

SINGH, A.; GELRUD, A.; AGARWAL, B. Biliary strictures: diagnostic considerations and approach. **Gastroenterology Report**, v.3; n.1; p.22-31. 2015.

STRASBERG, S. M.; SOPER, N. J. Management of choledocholithiasis in the laparoscopic era. **Gastroenterology**, v.109; n.1; p.320-322. 1995.

SWIDSINSKI, A.; LEE, S. P. The role of bacteria in gallstone pathogenesis. **Front Biosci**, v.6; p.E93-103. 2001.

TAKADA, T.; STRASBERG, S. M.; SOLOMKIN, J. S.; PITT, H. A.; GOMI, H.; YOSHIDA, M.; et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. **J Hepatobiliary Pancreat Surg**, 2013; v.20; n.1; p.1-7. 2013.

VERMA, D.; KAPADIA, A.; EISEN, G. M.; ADLER, D. G. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. **Gastrointest Endosc**, v.64; p.248-254. 2006.

WADA, K.; TAKADA, T.; KAWARADA, Y.; NIMURA, Y.; MIURA, F.; YOSHIDA, M.; et. al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo guidelines. **J Hepatobiliary Pancreat Surg**, v.14; n.1; p.:52-58. 2007.

ZIMMER, V.; LAMMERT, F. Acute Bacterial Cholangitis. **Viszeralmedizin**, v.31; p.166-172. 2015.

ANEXO I

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ressonância Magnética na Avaliação da Gravidade e Prognóstico da Colangite Aguda

Pesquisador: Pedro Henrique Tarter Nunes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 80853817.0.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.527.454

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal descritivo, retrospectivo, de amostragem não probabilística, que pretende verificar a validade do exame de RM para avaliar a gravidade e o prognóstico na colangite infecciosa, mais comumente avaliada por exames laboratoriais, técnicas invasivas ou outras com baixa sensibilidade diagnóstica. Serão avaliados exames já realizados por pacientes na rotina de seus tratamentos no hospital e seus respectivos prontuários, prevendo uma amostra de 100 pacientes. O estudo contará com uma equipe de 8 pesquisadores.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este estudo tem como finalidade identificar quais achados na ressonância magnética estão relacionadas a gravidade e prognóstico da colangite aguda.

Objetivo Secundário:

Identificar as características mais comuns de apresentação na ressonância magnética de pacientes com colangite aguda e suas principais complicações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Na carta de dispensa do TCLE inclui eventual risco de perda de sigilo e reafirma as medidas que serão tomadas para minimizar o risco.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.527.454

Como benefícios aponta que a eventual confirmação de achados imaginológicos relacionados a gravidade da colangite aguda contribuirá para estratificação de risco e manejo dos pacientes com esta morbidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem justificado e delineado.

Os objetivos estão claros e bem especificados.

Propõe uma amostra de 100 participantes, cujos dados serão acessados do banco de imagens dos serviços envolvidos e dos prontuários dos pacientes, conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos.

Procedimentos e análise de dados especificados e coerentes com o proposto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os documentos necessários e todos estão adequados e assinados.

Recomendações:

Sem novas recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 4 – 07/02/2018, assim como a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1003322.pdf	19/02/2018 12:54:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_de_Pesquisa_CEP_Ver.docx	19/02/2018 12:53:45	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.527.454

Investigador	Projeto_de_Pesquisa_CEP_Ver.docx	19/02/2018 12:53:45	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Assinaturas.pdf	09/02/2018 09:31:19	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Assinaturas.pdf	09/02/2018 09:30:34	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_Pesquisa.docx	04/01/2018 09:23:17	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
Orçamento	Orcameto_UPC.pdf	07/12/2017 10:03:42	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_CEP.docx	07/12/2017 09:54:47	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	29/09/2017 14:35:20	Pedro Henrique Tarter Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 06 de Março de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO**Bairro:** MONTE ALEGRE**CEP:** 14.048-900**UF:** SP**Município:** RIBEIRAO PRETO**Telefone:** (16)3602-2228**Fax:** (16)3633-1144**E-mail:** cep@hcrp.usp.br