

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
CIRÚRGICAS

Fatores preditores da CPER na resolução da  
coledocolitíase: análise retrospectiva da experiência no  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Luciano Paludo Marcelino**  
**Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
CIRÚRGICAS

Fatores preditores da CPER na resolução da  
coledocolitíase: análise retrospectiva da experiência no  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Luciano Paludo Marcelino**

**Prof. Dr. Alessandro Bersch Osvaldt**

*“Dissertação submetida ao  
Programa de Pós-  
Graduação em Medicina:  
Ciências Cirúrgicas para  
obtenção do título de  
mestre”*

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO  
2020**

### CIP - Catalogação na Publicação

Paludo Marcelino, Luciano

Fatores prognósticos para sucesso ou falha da CPER na resolução da coledocolitíase: análise retrospectiva da experiência no HCPA / Luciano Paludo Marcelino. -- 2020.

76 f.

Orientador: Alessandro Bersch Osvaldt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Litíase biliar. 2. Coledocolitíase. 3. Endoscopia avançada. 4. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. 5. Cirurgia do Aparelho Digestivo. I. Bersch Osvaldt, Alessandro, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

**A meus pais, avós e esposa pelo apoio incondicional e permanente.**

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
2.1 Litíase biliar.....	10
2.2 Coledocolitíase – manifestações clínicas e diagnóstico.....	11
2.3 Tratamento da coledocolitíase.....	13
2.4 Fatores preditores de sucesso ou falha da CPER.....	15
<b>3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
4.1 Objetivos gerais.....	28
4.2 Objetivos específicos .....	28
<b>5 ARTIGO .....</b>	<b>29</b>
5.1 Artigo na língua portuguesa .....	29
5.2 Artigo na língua inglesa .....	53
<b>6 PERSPECTIVAS.....</b>	<b>76</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>77</b>
7.1 Figura 1.....	77
7.2 Fluxograma 1.....	78



## LISTA DE ABREVIATURAS

- CPER** – Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada  
**ERCP** – *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography*  
**CTPH** – Colangiografia transparieto hepática  
**PTC** – *Percutaneous transhepatic cholangiography*  
**EVB** – Exploração das vias biliares  
**CVL** – Colecistectomia videolaparoscópica  
**CRM** – Colangiressonância magnética  
**USE** – Ultrassonografia endoscópica  
**CIO** – Colangiografia intra-operatória  
**GGT** – Gama glutamil-transferase  
**UST** – Ultrassonografia trans-abdominal  
**TC** – Tomografia computadorizada  
**EE** – Esfincterectomia endoscópica  
**HCPA** – Hospital de Clínica de Porto Alegre

## 1. INTRODUÇÃO

A doença litiásica biliar é uma frequente condição clínica, presente em aproximadamente 10-15% das populações adultas ocidentais [1-5]. Desses pacientes, 8-18% irão evoluir com a passagem de pelo menos um dos cálculos pelo ducto cístico até o ducto colédoco [6,7], caracterizando a coledocolitíase secundária. Uma vez o cálculo presente no ducto colédoco, as manifestações clínicas decorrentes podem ser variadas: desde apresentações assintomáticas e diagnósticas em exames de imagem, até quadros com sintomas de náusea, vômitos, dor em andar superior do abdome e icterícia obstrutiva [8]; alguns casos mais graves cursam com colangite ascendente ou pancreatite aguda biliar [9]. Mesmo sendo a passagem espontânea do cálculo do colédoco ao duodeno frequente, podendo ocorrer em 55-75% dos casos de coledocolitíase [10-12], a retirada do cálculo sempre deve ser buscada, frente a gravidade das complicações associadas [13].

Para o tratamento da coledocolitíase, diferentes vias de acesso à via biliar podem ser empregadas: a via endoscópica, por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), através da canulação da papila duodenal por duodenoscopia; a via percutânea, por colangiografia transparieto hepática (CTPH), através da punção dos ductos biliares periféricos; e a via cirúrgica, por exploração cirúrgica das vias biliares (EVB), seja por coledocotomia ou por via trans-cística [14-17]. A escolha de qual método terapêutico empregar é baseada em algumas informações: momento do diagnóstico da coledocolitíase, urgência na descompressão da via biliar, e experiência da instituição na aplicação dos métodos. Para pacientes com vesícula biliar *in situ*, o grau de suspeição da coledocolitíase proposto pela *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* pode ser empregado [18]. O fluxograma proposto é baseado em características clínicas (idade maior que 55 anos, presença de colangite ascendente ou de pancreatite aguda), alterações laboratoriais (elevação de bilirrubina sérica ou de enzimas hepáticas), e achados ultrassonográficos (visualização da coledocolitíase ou dilatação do ducto colédoco) [14,18]. Conforme a presença desses fatores, o risco do paciente para coledocolitíase é classificado em alto, intermediário ou baixo. Pacientes de alto risco devem ser submetidos à CPER



antes da colecistectomia videolaparoscópica (CVL), podendo a avaliação ser suplementada por colangiressonância magnética (CRM) ou ultrassonografia endoscópica (USE). Pacientes com risco intermediário, podem ser submetidos à CVL com colangiografia intra-operatória (CIO), também podendo ser avaliados por CRM ou USE antes da cirurgia. Caso haja diagnóstico de coledocolitíase durante a CIO, duas opções terapêuticas são possíveis: manejo intra-operatório da coledocolitíase, seja por EVB ou CPER; ou realizar a CPER após a CVL [19-21]. A escolha de qual método dependerá da experiência do cirurgião em EVB ou do endoscopista em CPER intra-operatória, e na disponibilidade da CPER no período pós-operatório [22-35]. Paciente com baixo risco para coledocolitíase podem ser submetidos à CVL sem colangiografia. Quando o diagnóstico de coledocolitíase é realizado em pacientes com colecistectomia prévia, o manejo por CPER ou CTPH é preferível sobre o cirúrgico, por serem menos invasivos. Contudo, para situações de difícil extração por via endoscópica ou percutânea, múltiplos cálculos, ou coledocolitíase recorrente, a EVB associada ou não à derivação biliodigestiva é indicada [8,36].

Mesmo com uma taxa de resolução da coledocolitíase por CPER próxima a 90% [7,37], os demais casos são considerados de difícil remoção endoscópica e necessitarão de procedimentos subsequentes visando elevar o percentual de resolução [15,34]. Identificar quais fatores estão associados à falha ou ao sucesso da CPER na resolução da coledocolitíase em apenas um procedimento é o objetivo dessa dissertação.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Para revisão do tema, realizamos uma revisão sistematizada da literatura científica utilizando a base de dados do PubMed / MEDLINE e LILCAS, sendo as referências analisadas para localizar artigos considerados importantes nesta revisão da literatura. Os descritores utilizados foram “*choledocholithiasis*”, “*ERCP*”, “*bile duct exploration*”, “*PTC*”, e “*prognostic factors*” até a data de julho de 2020.

### 2.1 Litíase biliar

A prevalência da litíase biliar, sobretudo da colelitíase, é alta – estando entre 10-15% na população adulta de países ocidentais [1-4,19], e impactando fortemente nos custos relacionados à saúde. No Rio Grande do Sul, são gastos anualmente 16 milhões de reais pelo Sistema Único de Saúde apenas para o tratamento da colelitíase sintomática e da colecistite aguda, e são realizadas aproximadamente dezesseis mil colecistectomias no mesmo período, 42% das quais por via videolaparoscópica [38-39].

Os cálculos biliares – ou litíase biliar – são, em sua maioria, formados pelo aumento da concentração de colesterol na bile em relação a seus outros dois principais componentes – os sais biliares e os fosfolipídios [8]. Diversos fatores etiológicos são responsáveis por esse desbalanço na concentração dos componentes da bile: obesidade, sedentarismo, dieta hipercalórica, rápida perda de peso, nutrição parenteral, alterações na circulação entero-hepática da bile, alterações genéticas de transportadores que atuam na formação da bile, reposição hormonal, histórico familiar, dentre outros [5,16,40]. O aumento da excreção de bilirrubinato de cálcio na bile, sobretudo em situações de hemólise, leva a formação dos cálculos pigmentares pretos [14,40].

A doença litíásica biliar pode se manifestar por diferentes apresentações clínicas: cólica biliar, colecistite aguda ou crônica, coledocolitíase, pancreatite aguda biliar, fistulização interna; ou até promover a carcinogênese da neoplasia de

vesícula biliar [5]. Dentre essas possíveis manifestações ocasionadas pela litíase biliar, a coledocolitíase apresenta alta prevalência, entre 10-20% em pacientes com colelitíase sintomática, e exige, por vezes, tratamentos complexos e de custo elevado para seu adequado manejo [7].

## 2.2 Coledocolitíase – manifestações clínicas e diagnóstico

A coledocolitíase secundária – a mais frequente em nosso meio – ocorre quando há a migração do cálculo originado na vesícula biliar para o ducto colédoco, através do ducto cístico. O ducto colédoco é formado pela confluência dos ductos hepático comum – ou hepatocolédoco – e cístico, e drena a bile produzida pelo fígado e armazenada pela vesícula biliar ao duodeno através da Ampola de Vater, exteriorizada como uma projeção recoberta por mucosa – ou papila – na luz da segunda porção duodenal. [FIGURA 1]. Taylor e Armstrong demonstraram que apenas 3% dos pacientes com diâmetro do ducto cístico <4mm cursaram com coledocolitíase, comparados à 32,5% naqueles com ducto cístico >4mm [41], sendo esse um importante fator anatômico para a ocorrência de tal evento. A coledocolitíase primária é rara, e ocorre quando a formação do cálculo biliar se dá na própria via biliar principal, geralmente secundária à infecções, situações de estase biliar, ou em pacientes com bile acentuadamente litogênica, como nas mutações do gene *ABCB4*, por exemplo [5].

As manifestações clínicas secundárias à coledocolitíase são a dor em hipocôndrio direito ou epigástrico, náusea e vômitos [8]. Se houver obstrução à passagem de bile, sintomas colestáticos, como a icterícia, colúria e acolia ocorrem. A coledocolitíase também pode se manifestar através de condições clínicas mais graves, como colangite ascendente ou pancreatite aguda [9]. Sabe-se que um percentual alto de pacientes apresenta coledocolitíase assintomática, e que a passagem espontânea dos cálculos pode ocorrer em aproximadamente 50-75% dos casos, em geral precedida de cólica abdominal, colestase, colecistite ou pancreatite aguda [10-12,42]. Ainda assim, toda coledocolitíase diagnosticada deve ser submetida à algum tratamento com vistas à limpeza da

via biliar, devido ao alto risco de complicações ao qual esses pacientes estão sujeitos, como demonstrado por Möller et al. no estudo GallRiks [13,19].

Na avaliação laboratorial frente à suspeita de coledocolitíase, a gama glutamyl-transferase (GGT), a fosfatase alcalina, e a bilirrubina total sérica são os exames que predizem com maior acurácia a presença do cálculo, com *odds-ratio* de 3.2, 2.0, e 1.4, respectivamente [43]. Ainda, *Gillaspie et al.* demonstraram que o valor da bilirrubina total sérica, quando avaliada durante quadro de colecistite aguda ou colelitíase sintomática, prediz a presença de coledocolitíase em com sensibilidade de 90% e acurácia de 70% [44].

A avaliação radiológica de casos suspeitos para coledocolitíase inicia-se com a ultrassonografia trans-abdominal (UST). A UST pode demonstrar a dilatação do ducto colédoco, que mede normalmente até 6mm; contudo, sabe-se que até metade dos pacientes com coledocolitíase pode cursar com via biliar de calibre normal [45]. Outro achado que pode ser demonstrado pela UST é a visualização do cálculo do colédoco, apesar da sensibilidade do método para essa finalidade variar de 13-89% [46]. A tomografia computadorizada (TC) também pode ser empregada na avaliação de casos suspeitos para coledocolitíase, apresentando sensibilidade de 86% e especificidade de até 98% em algumas séries de pacientes [47], além de determinar com maior precisão do que a UST o nível da obstrução biliar, e ajudar na exclusão de diagnósticos diferenciais, sobretudo neoplasias bilio-pancreáticas. Contudo, o principal método diagnóstico não-invasivo da coledocolitíase é a CRM. Apresenta sensibilidade de até 92% e especificidade de até 97% [48-50]. Possui acurácia comparável à da USE, porém, é um método não-invasivo com poucas contraindicações ao seu emprego, principalmente por dispensar uso de agente de contraste. As diretrizes atuais recomendam o emprego da CRM ou da USE para pacientes sem diagnóstico confirmatório da coledocolitíase por UST [7,15].

Outras formas invasivas, além da USE, para o diagnóstico da coledocolitíase são a CIO, ultrassonografia intra-operatória, colangioscopia, e a própria CPER, que possui papel diagnóstico e terapêutico [9,14].

### 2.3 Tratamento da coledocolitíase

Uma vez que seja realizado o diagnóstico de litíase na via biliar principal, esta poderá cursar com resolução espontânea com passagem para o duodeno e eliminação pelas fezes. No entanto, os demais casos se apresentarão sintomáticos, e necessitarão de alguma intervenção para a sua resolução [15]. Três abordagens da via biliar podem ser empregadas para o tratamento da coledocolitíase sem resolução espontânea: a EVB, seja aberta ou videolaparoscópica; a abordagem endoscópica por CPER; ou abordagem por radiologia intervencionista por CTPH ou via dreno de Kehr. [8].

A EVB foi a primeira técnica a ser empregada para o tratamento da coledocolitíase, inicialmente por Ludwig Courvoisier, no final do século XIX, com popularização após o início do século XX [51]. Também nesse período, Hans Kehr desenvolveu e difundiu o uso do “dreno em T”, com vista a manter a drenagem da via biliar no pós-operatório de pacientes submetidos à EVB [51-52]. Após o desenvolvimento e difusão da videolaparoscopia, a técnica da EVB acompanha essa evolução cirúrgica, sendo possível a realização da EVB videolaparoscópica. A abordagem do cálculo no colédoco pode ser realizada através da abordagem pelo ducto cístico, ou por coledocotomia, com ou sem o uso de colangioscopia intra-operatória, com alta taxa de sucesso na resolução da coledocolitíase [21,53-61].

A CPER foi desenvolvida no final da década de 1960, e após alguns anos, esse método começou a ser empregado com sucesso no tratamento da coledocolitíase por *Kawai et al.*, que realizaram as primeiras esfincterectomias endoscópicas (EE) [62]. Desde então, seu emprego com finalidade terapêutica tem sido cada vez mais frequente, por ser abordagem menos invasiva que a cirúrgica, apesar de também apresentar riscos para complicações – principalmente pancreatite pós-procedimento, hemorragia, ou perfuração [63]. A CPER permite a manipulação e retirada dos cálculos da via biliar, bem como a realização de EE ou a dilatação papilar por balão de angioplastia, com boa taxa de sucesso para casos não complicados; mesmo assim, 10-15% das coledocolitíases são de difícil manejo, e necessitarão mais de uma abordagem, com emprego de nova CPER ou de técnica diferente [7,37,64]. Nos pacientes

que se apresentam com colangite aguda secundária à coledocolitíase, a CPER com EE é a primeira escolha para a drenagem da via biliar [37,65-67].

O desenvolvimento e aperfeiçoamento da radiologia intervencionista permitiu que a CTPH ou a abordagem pelo dreno de Kehr também fossem empregadas no manejo da coledocolitíase, com também elevada taxa de resolução da coledocolitíase, superior a 90% na maioria das series [68-74]. A CTPH é realizada através da punção percutânea e cateterismo da via biliar periférica, e, guiado por injeção de agente de contraste e fluoroscopia, os cálculos são manipulados ao duodeno, possibilitando também a dilatação da papila por balão, ou a colocação de prótese biliar se necessária [75-77]. Possui grande vantagem sobre a CPER para o tratamento de coledocolitíase em pacientes com anatomia modificada por divertículo duodenal ou reconstruções cirúrgicas, como anastomoses gastroentéricas ou biliodigestivas [78]. Também é indicada para o manejo de casos de coledocolitíase de difícil remoção endoscópica, ou para cálculos acima da confluência dos ductos hepáticos, podendo também ser empregada a técnica de *rendez-vous* nessas situações [8,14-15,70].

Mesmo com outras alternativas terapêuticas, a CPER é o principal método empregado no manejo da coledocolitíase; no entanto, como citado anteriormente, até 15% dos casos são de difícil remoção endoscópica [7,37]. Para essas situações, a combinação de técnicas endoscópicas, percutâneas e cirúrgicas pode ser empregada, visando uma maior taxa de remoção de cálculos [15,34], uma vez que pacientes que necessitam reinternação dentro de até um ano para nova CPER apresentam maior morbimortalidade em relação aos que conseguiram resolução em um procedimento apenas [79].

A partir do desenvolvimento de diferentes técnicas para o tratamento da coledocolitíase, surge a necessidade da implementação de protocolos que guiem a sequência diagnóstica e terapêutica visando melhores desfechos, como proposto por *Perissat et al.* em 1994 [17,80]. A partir da década de 1990, diversos estudos retrospectivos, e alguns prospectivos, foram publicados, comparando a CPER (pré-operatória, intra-operatória ou pós-operatória) com a EVB ou EVB videolaparoscópica, demonstrando desfechos semelhantes quanto à resolução da coledocolitíase [8,24,29,81]. As evidências iniciais, somadas aos estudos publicados nos anos seguintes, resultaram em meta-análises comparando os

resultados da CPER com os da EVB videolaparoscópica. Os dados são conflitantes entre os estudos, tendendo a favorecer a EVB videolaparoscópica sobre as terapias endoscópicas, tanto na resolução da coledocolitíase, quanto em desfechos secundários, sobretudo tempo de internação [22-23,25,28,30-35]. Com base nesses resultados, há autores que advogam por maior emprego do tratamento cirúrgico laparoscópico frente ao endoscópico [20,82].

Um modelo de escolha do método terapêutico a ser empregado é o proposto pela *American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*. É baseado no grau de suspeição de coledocolitíase da que leva em consideração parâmetros clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, classificados em preditores muito fortes, fortes ou moderados [83]. Pacientes com alto risco para coledocolitíase (com presença de um fator preditor muito forte ou dois fatores preditores fortes) podem ser submetidos à CPER sem avaliação adicional, enquanto pacientes com risco intermediário (com um fator preditor forte ou apenas com fatores moderados da *ASGE*) podem ser submetidos à Colecistectomia Videolaparoscópica (CVL) com Colangiografia Intra-operatória (CIO). A Colangiressonância Magnética (CRM) ou o Ultrassom Endoscópico (USE) podem fornecer informações importantes antes desses procedimentos, quando disponíveis. Quando a coledocolitíase for diagnosticada durante a CVL com CIO, a abordagem cirúrgica ou endoscópica do cálculo no colédoco no momento da cirurgia é preferível sobre CPER posterior à CVL, desde que realizada em centro com experiência em EVB videolaparoscópica ou CPER intra-operatória [22,30,35,84-85]. Pacientes com baixo risco para coledocolitíase (sem fatores preditores da *ASGE*) podem ser submetidos à CVL sem a realização de CIO. O [FLUXOGRAMA 1] resume abordagem diagnóstica e terapêutica realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pela equipe de Cirurgia das Vias Biliares e Pâncreas.

## **2.4 Fatores preditores de sucesso ou falha da CPER**

Existem poucos estudos publicados com o propósito específico de identificar os fatores preditores de sucesso ou de falha da CPER. *Almadi et. al* publicaram em

2018 um estudo retrospectivo, identificando fatores relacionados ao insucesso da CPER no tratamento da coledocolitíase: febre, múltiplos defeitos de enchimento, estenose distal ao cálculo no colédoco, e necessidade de uso de *basket* para extração ou litotripsia mecânica [86]. Outras variáveis independentemente associadas à uma difícil remoção endoscópica já haviam sido identificadas, sendo elas: idade elevada, tamanho do cálculo e relação com o diâmetro da via biliar, cálculo impactado, níveis elevados de bilirrubina sérica, aumento do diâmetro do colédoco e angulação menor que 135° do ducto colédoco [87-88].

É importante identificar precocemente os casos de coledocolitíase que necessitarão tratamento complexo, com múltiplas abordagens endoscópicas, percutâneas ou cirúrgicas, visto que pacientes com necessidade de reinternação e procedimentos subsequentes apresentam maior taxa de mortalidade [79,89-90]. Esses pacientes podem ser transferidos para centros de alta complexidade, com múltiplas opções terapêuticas disponíveis, e ter o tratamento programado em caráter multidisciplinar e baseado em fluxograma pré-existente [80,91].



### 3. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 May;7(2):132-40.
2. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15(3):329-38.
3. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999 Sep;117(3):632-9.
4. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1075-83.
5. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012 Apr;6(2):172-87.
6. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec;56(6 Suppl):S165-9.
7. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019 May;51(5):472-491.
8. Copelan A, Kapoor BS. Choledocholithiasis: Diagnosis and Management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2015 Dec;18(4):244-55.
9. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 7;20(37):13382-401.
10. Collins, Chris, Donal Maguire, Adrian Ireland, Edward Fitzgerald, and Gerald C. O'Sullivan. 2004. "A Prospective Study of Common Bile Duct Calculi in

Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: Natural History of Choledocholithiasis Revisited.” *Annals of Surgery* 239 (1): 28–33.

11. Tranter, S. E., and M. H. Thompson. 2003. “Spontaneous Passage of Bile Duct Stones: Frequency of Occurrence and Relation to Clinical Presentation.” *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 85 (3): 174–77.

12. Lefemine, Valentina, and Richard John Morgan. 2011. “Spontaneous Passage of Common Bile Duct Stones in Jaundiced Patients.” *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 10 (2): 209–13.

13. Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg.* 2014 Oct;149(10):1008-13.

14. Molvar C, Glaenzer B. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes. *Semin Intervent Radiol.* 2016 Dec;33(4):268-276.

15. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2017 May;66(5):765-782.

16. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016 Jul;65(1):146-181.

17. Perissat J, Huibregtse K, Keane FB, Russell RC, Neoptolemos JP. Management of bile duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1994 Jun;81(6):799-810.

18. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, Fishman DS, Qumseya BJ, Cortessis VK, Schilperoort H, Kysh L, Matsuoka L, Yachimski P, Agrawal D, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Khashab MA, Law JK, Lee JK, Naveed M, Sawhney MS, Thosani N, Yang J, Wani SB. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019 Jun;89(6):1075-1105.e15.

19. Warttig S, Ward S, Rogers G; Guideline Development Group. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014 Oct 30;349:g6241.
20. Petelin JB. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2003 Nov;17(11):1705-15.
21. Hanif F, Ahmed Z, Samie MA, Nassar AH. Laparoscopic transcystic bile duct exploration: the treatment of first choice for common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2010 Jul;24(7):1552-6.
22. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, Casadei R, Minni F. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2018 Jul 18;153(7):e181167.
23. Vettoretto N, Arezzo A, Famiglietti F, Cirocchi R, Moja L, Morino M. Laparoscopic-endoscopic rendezvous versus preoperative endoscopic sphincterotomy in people undergoing laparoscopic cholecystectomy for stones in the gallbladder and bile duct. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 11;4(4):CD010507.
24. Hammarström LE, Holmin T, Stridbeck H, Ihse I. Long-term follow-up of a prospective randomized study of endoscopic versus surgical treatment of bile duct calculi in patients with gallbladder in situ. *Br J Surg*. 1995 Nov;82(11):1516-21.
25. Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. *HPB (Oxford)*. 2012 Apr;14(4):254-9.
26. Poulouse BK, Speroff T, Holzman MD. Optimizing choledocholithiasis management: a cost-effectiveness analysis. *Arch Surg*. 2007 Jan;142(1):43-8; discussion 49.
27. Kapoor R, Kaushik SP, Saraswat VA, Choudhuri G, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Prospective randomized trial comparing endoscopic sphincterotomy

followed by surgery with surgery alone in good risk patients with choledocholithiasis. *HPB Surg.* 1996;9(3):145-8.

28. Rogers SJ, Cello JP, Horn JK, Siperstein AE, Schechter WP, Campbell AR, Mackersie RC, Rodas A, Kreuwel HT, Harris HW. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP/S+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg.* 2010 Jan;145(1):28-33.

29. Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet.* 1998 Jan 17;351(9097):159-61.

30. Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc.* 2018 Sep;32(9):3763-3776.

31. Guan G, Sun C, Ren Y, Zhao Z, Ning S. Comparing a single-staged laparoscopic cholecystectomy with common bile duct exploration versus a two-staged endoscopic sphincterotomy followed by laparoscopic cholecystectomy. *Surgery.* 2018 Nov;164(5):1030-1034.

32. Pan L, Chen M, Ji L, Zheng L, Yan P, Fang J, Zhang B, Cai X. The Safety and Efficacy of Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Combined with Cholecystectomy for the Management of Cholecysto-choledocholithiasis: An Up-to-date Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018 Aug;268(2):247-253.

33. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 12;2013(12):CD003327.

34. Gao YC, Chen J, Qin Q, Chen H, Wang W, Zhao J, Miao F, Shi X. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(37):e7925.

35. Schacher FC, Giongo SM, Teixeira FJP, Mattos ÂZ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus surgery for choledocholithiasis - A meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2019 Jul-Aug;18(4):595-600.
36. Zerey M, Haggerty S, Richardson W, Santos B, Fanelli R, Brunt LM, Stefanidis D. Laparoscopic common bile duct exploration. *Surg Endosc*. 2018 Jun;32(6):2603-2612.
37. Easler, Jeffrey J., and Stuart Sherman. 2015. "Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis." *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 25 (4): 657–75.
38. Nunes EC. Internações por Colelitíase e Colecistite no Rio Grande do Sul, 2011-2013.
39. Pesquisa Realizada em [www.datasus.saude.gov.br](http://www.datasus.saude.gov.br), acesso em 19/09/2019.
40. Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Apr;35(4):281-7.
41. Taylor TV, Armstrong CP: Migration of gall stones. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:1320-1322.
42. Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg*. 2004 Jan;239(1):28-33.
43. Yang MH, Chen TH, Wang Se, et al: Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008; 22:1620-1624
44. Gillaspie, Devin B., Kimberly A. Davis, and Kevin M. Schuster. 2019. "Total Bilirubin Trend as a Predictor of Common Bile Duct Stones in Acute Cholecystitis and Symptomatic Cholelithiasis." *American Journal of Surgery* 217 (1): 98–102.
45. Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol* 1996; 40:221-222

46. Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW: Improved visualization of choledocholithiasis by sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143:949-952.
47. Pickuth D: Radiologic diagnosis of common bile duct stones. *Abdom Imaging* 2000; 25:618-621.
48. Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 248-254.
49. Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003; 35: 1029-1032.
50. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 547-557.
51. Spirou, Yannis, Athanasios Petrou, Christos Christoforides, and Evangelos Felekouras. 2013. "History of Biliary Surgery." *World Journal of Surgery* 37 (5): 1006–12.
52. Morgenstern, L. 1993. "Hans Kehr: Not First, but Foremost." *Surgical Endoscopy* 7 (3): 152–54.
53. Fletcher, D. R. 1993. "Common Bile Duct Calculi at Laparoscopic Cholecystectomy: A Technique for Management." *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 63 (9): 710–14.
54. Giurgiu DI, Margulies DR, Carroll BJ, Gabbay J, Iida A, Takagi S, Fallas MJ, Phillips EH. Laparoscopic common bile duct exploration: long-term outcome. *Arch Surg*. 1999 Aug;134(8):839-43; discussion 843-4.
55. Stoker, M. E., R. J. Leveillee, J. C. McCann Jr, and B. S. Maini. 1991. "Laparoscopic Common Bile Duct Exploration." *Journal of Laparoendoscopic Surgery* 1 (5): 287–93.
56. Fielding, G. A., and N. A. O'Rourke. 1993. "Laparoscopic Common Bile Duct Exploration." *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 63 (2): 113– 15.

57. Shapiro SJ, Gordon LA, Daykhovsky L, Grundfest W. Laparoscopic exploration of the common bile duct: experience in 16 selected patients. *J Laparoendosc Surg*. 1991 Dec;1(6):333-41.
58. DePaula AL, Hashiba K, Bafutto M. Laparoscopic management of choledocholithiasis. *Surg Endosc*. 1994 Dec;8(12):1399-403.
59. Phillips, E. H., R. J. Rosenthal, B. J. Carroll, and M. J. Fallas. 1994. "Laparoscopic Trans-Cystic-Duct Common-Bile-Duct Exploration." *Surgical Endoscopy* 8 (12): 1389–93; discussion 1393–94.
60. Lezoche, E., A. M. Paganini, F. Carlei, F. Feliciotti, D. Lomanto, and M. Guerrieri. 1996. "Laparoscopic Treatment of Gallbladder and Common Bile Duct Stones: A Prospective Study." *World Journal of Surgery* 20 (5): 535–41; discussion 542.
61. Carroll BJ, Phillips EH, Daykhovsky L, Grundfest WS, Gershman A, Fallas M, Chandra M. Laparoscopic choledochoscopy: an effective approach to the common duct. *J Laparoendosc Surg*. 1992 Feb;2(1):15-21.
62. Kawai, K., Y. Akasaka, K. Murakami, M. Tada, and Y. Koli. 1974. "Endoscopic Sphincterotomy of the Ampulla of Vater." *Gastrointestinal Endoscopy* 20 (4): 148–51.
63. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP , Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):909-18.
64. Ogura, Takeshi, and Kazuhide Higuchi. 2016. "A Review of Treatment Options for Bile Duct Stones." *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 10 (11): 1271–78.
65. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, Wong J. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11;326(24):1582- 6.
66. Ramchandani, Mohan, Partha Pal, and D. Nageshwar Reddy. 2017. "Endoscopic Management of Acute Cholangitis as a Result of Common Bile Duct

Stones." *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 29 Suppl 2 (April): 78–87.

67. Wanis, Kerollos N., Samson Haimanot, and Rani Kanthan. 2014. "Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Review of Technique and Clinical Indications." *Journal of Gastrointestinal & Digestive System* 4 (4): 1–6.

68. Shin, Jong Soo, Hyung Jin Shim, Byung Kook Kwak, and Hyun-Ki Yoon. 2017. "Biliary Stone Removal through the Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage Route, Focusing on the Balloon Sphincteroplasty Flushing Technique: A Single Center Study with 916 Patients." *Japanese Journal of Radiology* 35 (8): 440–47.

69. Cannavale, Alessandro, Mario Bezzi, Fabrizio Cereatti, Pierleone Lucatelli, Gianfranco Fanello, Filippo Maria Salvatori, Fabrizio Fanelli, Fausto Fiocca, and Gianfranco Donatelli. 2015. "Combined Radiological-Endoscopic Management of Difficult Bile Duct Stones: 18-Year Single Center Experience." *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 8 (6): 340–51.

70. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1117-37. Review.

71. Ozcan, Nevzat, Guven Kahriman, and Ertugrul Mavili. 2012. "Percutaneous Transhepatic Removal of Bile Duct Stones: Results of 261 Patients." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 35 (3): 621–27.

72. Korkes, Fernando, Ariê Carneiro, Felipe Nasser, Breno Boueri Affonso, Francisco Leonardo Galastri, Marcos Belotto de Oliveira, and Antônio Luiz de Vasconcellos Macedo. 2015. "Percutaneous Treatment of Complex Biliary Stone Disease Using Endourological Technique and Literature Review." *Einstein* 13 (4): 611–14.

73. García-García L, Lanciego C. Percutaneous treatment of biliary stones: sphincteroplasty and occlusion balloon for the clearance of bile duct calculi. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Mar;182(3):663-70.

74. Kint, Johan F., Janneke E. van den Bergh, Rogier E. van Gelder, Erik A. Rauws, Dirk J. Gouma, Otto M. van Delden, and Johan S. Laméris. 2015.



“Percutaneous Treatment of Common Bile Duct Stones: Results and Complications in 110 Consecutive Patients.” *Digestive Surgery* 32 (1): 9–15.

75. Ahmed, Osman, Sipan Mathevossian, and Bulent Arslan. 2016. “Biliary Interventions: Tools and Techniques of the Trade, Access, Cholangiography, Biopsy, Cholangioscopy, Cholangioplasty, Stenting, Stone Extraction, and Brachytherapy.” *Seminars in Interventional Radiology* 33 (4): 283–90.

76. Das, Abanti, Vinit Baliyan, Shivanand Gamanagatti, and Arun Kumar Gupta. n.d. “Percutaneous Biliary Intervention: Tips and tricks”. *Tropical Gastroenterology* 2017;38(2):71-89.

77. vanSonnenberg, Eric, and Roshan Panchanathan. 2019. “Percutaneous Transcholecystic Management of Choledocholithiasis: A Next Horizon for Interventional Radiologists?” *Radiology*.

78. Ilgit, Erhan T., Kamil Gürel, and Baran Onal. 2002. “Percutaneous Management of Bile Duct Stones.” *European Journal of Radiology* 43 (3): 237–45.

79. Trieu, Judy A., Hayley K. Rogers, Shifa Umar, Ronald Samuel, Marwan S. Abougergi, Ahmad Najdat Bazarbashi, Madhav Desai, et al. 2020. “Increased Mortality And Costs Seen Among Patients Requiring Repeat Ercp Within The First Year.” *Gastrointestinal Endoscopy* 91 (6): AB356.

80. Zhang, Wei, Bing-Yi Wang, Xiao-Yan Du, Wei-Wei Fang, Han Wu, Lei Wang, Yu-Zheng Zhuge, and Xiao-Ping Zou. 2019. “Big-Data Analysis: A Clinical Pathway on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for Common Bile Duct Stones.” *World Journal of Gastroenterology: WJG* 25 (8): 1002–11.

81. Aliperti G, Edmundowicz SA, Soper NJ, Ashley SW. Combined endoscopic sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy in patients with choledocholithiasis and cholecystolithiasis. *Ann Intern Med.* 1991 Nov 15;115(10):783-5.

82. Berci, George, John Hunter, Leon Morgenstern, Maurice Arregui, Michael Brunt, Brandon Carroll, Michael Edye, et al. 2013. “Laparoscopic Cholecystectomy: First, Do No Harm; Second, Take Care of Bile Duct Stones.” *Surgical Endoscopy* 27 (4): 1051–54.

83. ASGE Standards of Practice Committee, John T. Maple, Tamir Ben-Menachem, Michelle A. Anderson, Vasundhara Appalaneni, Subhas Banerjee, Brooks D. Cash, et al. 2010. "The Role of Endoscopy in the Evaluation of Suspected Choledocholithiasis." *Gastrointestinal Endoscopy* 71 (1): 1–9.
84. Poulouse, B. K., P. G. Arbogast, and M. D. Holzman. 2006. "National Analysis of in-Hospital Resource Utilization in Choledocholithiasis Management Using Propensity Scores." *Surgical Endoscopy* 20 (2): 186–90.
85. Enochsson L, Sharp N, Gimberg K, Sandblom G. The location of bile duct stones may affect intra- and postoperative cholecystectomy outcome: A population-based registry study. *Am J Surg*. 2020 Oct;220(4):1038-1043.
86. Almadi, Majid A., Mohammed Eltayeb, Salem Thaniah, Faisal Alrashed, Mohammad A. Aljebreen, Othman R. Alharbi, Nahla Azzam, and Abdulrahman M. Aljebreen. 2019. "Predictors of Failure of Endoscopic Retrograde Cholangiography in Clearing Bile Duct Stone on the Initial Procedure." *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association* 25 (2): 132–38.
87. Üsküdar, Oğuz, Erkan Parlak, Selçuk Dışibeyaz, Aydın Seref Köksal, Bahattin Cıçek, Zeki Mesut Yalın Kılıç, Bülent Ödemiş, and Nurgül Şaşmaz. 2013. "Major Predictors for Difficult Common Bile Duct Stone." *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 24 (5): 423–29.
88. Kim, Hong Joo, Hyo Sun Choi, Jung Ho Park, Dong Il Park, Yong Kyun Cho, Chong Il Sohn, Woo Kyu Jeon, Byung Ik Kim, and Seon Hyeong Choi. 2007. "Factors Influencing the Technical Difficulty of Endoscopic Clearance of Bile Duct Stones." *Gastrointestinal Endoscopy* 66 (6): 1154–60.
89. Kummerow, Kristy L., Julia Shelton, Sharon Phillips, Michael D. Holzman, William Nealon, William Beck, Kenneth Sharp, and Benjamin K. Poulouse. 2012. "Predicting Complicated Choledocholithiasis." *The Journal of Surgical Research* 177 (1): 70–74.
90. McHenry, Lee, and Glen Lehman. 2006. "Difficult Bile Duct Stones." *Current Treatment Options in Gastroenterology*.

91. Frazee, Richard, Justin Regner, Michael S. Truitt, Vaidehi Agrawal, Megan Swope, Clay Cothren Burlew, Sharmila Dissanaiké, et al. 2019. "The Southwestern Surgical Congress Multi-Center Trial on Suspected Common Duct Stones." *American Journal of Surgery* 217 (6): 1006–9.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Compreender como os pacientes com doenças biliares benignas são manejados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através da criação de um banco de dados abrangente.

### **4.2 Objetivo Específico**

Identificar os fatores preditivos de sucesso ou de falha terapêutica da CPER no tratamento da coledocolitíase.

## **5. ARTIGO**

### **5.1 Artigo em português**

## **Fatores preditivos de sucesso no tratamento da coledocolitíase.**

Luciano Paludo Marcelino, MD<sup>1,2</sup>, Stefano Thofehn<sup>3</sup>, Tatiana Falcão Eyff, MD, MSc<sup>2</sup>, Vivian Pierre Bersch, MD, PhD<sup>2</sup>, Alessandro Bersch Osvaldt, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Brasil.

### **DADOS PARA CORRESPONDENCIA**

Luciano Paludo Marcelino, MD, aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas .

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Rua Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, Brasil.

CEP 90035-002

E-mail: [lucianopmarcelino@gmail.com](mailto:lucianopmarcelino@gmail.com)

Tel.: +55 51 999643006

Fax: +55 51 33598000

### **FINANCIAMENTO**

Não houve financiamento para este estudo.

## RESUMO

**Introdução:** A coledocolitíase é uma frequente complicação da colelitíase, ocorrendo em até 18% desses pacientes. Para a sua resolução, múltiplos tratamentos podem ser empregados, por vezes sem sucesso. Nosso estudo identificará fatores preditores relacionados ao tratamento por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER). **Métodos:** Estudo retrospectivo, de caso-controle, utilizando banco de dados de doenças biliares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Variáveis demográficas, clínicas, radiológicas e relacionadas aos procedimentos foram comparadas entre os grupos de pacientes: com resolução com apenas uma CPER (Grupo 1) vs sem resolução com apenas uma CPER (Grupo 2).

**Resultados:** Trezentos e vinte pacientes foram incluídos no Grupo 1, enquanto 254 foram incluídos no Grupo 2. Após realização de análise multivariada, idade mais avançada, exploração de vias biliares prévia, bilirrubina total sérica elevada, coledocolitíase acima da confluência dos ductos hepáticos, cálculo impactado no ducto cístico ou Síndrome de Mirizzi, dilatação da via biliar diagnosticada durante a CPER, e necessidade de abertura suprapapilar foram independentemente associados à falha do procedimento na resolução da coledocolitíase. Realização de exame de imagem previamente ao procedimento na própria instituição, e cálculo impactado na papila foram associados ao sucesso do tratamento endoscópico.

**Conclusão:** As variáveis identificadas nesse estudo, somadas à de estudos já realizados também com esse objetivo, podem orientar a escolha dos métodos terapêuticos para pacientes com coledocolitíase no futuro, frente à

significativa diferença de desfechos entre os dois grupos. Estudo prospectivo pode comparar pacientes com fatores preditores de falha endoscópica com outros métodos (cirúrgico ou percutâneo).

**PALAVRAS-CHAVE:** coledocolitíase, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, colangiografia transparieto hepática, exploração de vias biliares.



## INTRODUÇÃO

A coledocolitíase representa um importante problema de saúde pública, visto que até 18% dos pacientes com colelitíase podem apresentar essa complicação da doença litiásica biliar [1, 2]. Mesmo em pacientes com coledocolitíase assintomática, a extração do cálculo deve ser buscada, frente às graves complicações associadas (colestase, colangite ascendente ou pancreatite aguda) [3]. No manejo da coledocolitíase, múltiplas opções terapêuticas são possíveis, incluindo a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPER), a colangiografia transparieto hepática (CTPH), e a cirurgia de exploração das vias biliares (EVB), seja por via aberta ou laparoscópica [4-10].

A escolha do método terapêutico é baseada no grau de suspeição de coledocolitíase da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)*, que leva em consideração parâmetros clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos, classificados em preditores muito fortes, fortes ou moderados [11]. Pacientes com alto risco para coledocolitíase (com presença de um fator preditor muito forte ou dois fatores preditores fortes) podem ser submetidos à CPER sem avaliação adicional, enquanto pacientes com risco intermediário (com um fator preditor forte ou apenas com fatores moderados da *ASGE*) podem ser submetidos à Colectomia Videolaparoscópica (CVL) com Colangiografia Intra-operatória (CIO). A Colangiressonância Magnética (CRM) ou o Ultrassom Endoscópico (USE) podem fornecer informações importantes antes desses procedimentos, quando disponíveis. Quando a coledocolitíase for diagnosticada durante a CVL com CIO, a abordagem cirúrgica ou endoscópica do cálculo no colédoco no momento da cirurgia é preferível sobre CPER posterior à CVL, desde que realizada em centro com experiência em EVB videolaparoscópica ou CPER intra-operatória [12-16]. Pacientes com baixo risco para coledocolitíase (sem fatores preditores da *ASGE*) podem ser submetidos à CVL sem a realização de CIO. Outro modelo preditor utiliza a gama glutamyl-transpeptidase sérica (GGT), a amilase sérica, a fosfatase alcalina sérica e o diâmetro do ducto colédoco medido por ultrassonografia para indicar a CPER antes da CVL [17]. *Gillaspie et al.* demonstraram que o valor da bilirrubina total sérica, quando avaliada durante

quadro de colecistite aguda ou colelitíase sintomática, prediz a presença de coledocolitíase em com sensibilidade de 90% e acurácia de 70% [18].

Mesmo com outras alternativas terapêuticas, a CPER é o principal método empregado no manejo da coledocolitíase, sendo resolutive em aproximadamente 90% desses casos; os demais, porém, são considerados como de difícil remoção endoscópica [1, 19]. Para essas situações, a combinação de técnicas endoscópicas, percutâneas e cirúrgicas pode ser empregada, visando uma maior taxa de remoção de cálculos [7, 10], uma vez que pacientes que necessitam reinternação dentro de até um ano para nova CPER apresentam maior morbimortalidade em relação aos que conseguiram resolução em um procedimento apenas [20]. Destaca-se, sobretudo no contexto de coledocolitíase acima da confluência biliar ou após reconstruções gastrointestinais, o emprego da CTPH para a remoção dos cálculos da via biliar [4, 10, 21]. O objetivo de nosso estudo é ajudar a compreender quais fatores predizem a falha da CPER na limpeza da via biliar, visando uma melhor abordagem desses pacientes.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram analisados retrospectivamente todos os pacientes submetidos à CPER ou à CTPH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de 01/01/2014 a 30/06/2019, e selecionados os pacientes que realizaram o procedimento para tratamento de coledocolitíase, em um banco de dados de doenças biliares, previamente coletado. Os pacientes foram divididos em dois grupos, caso tivessem sucesso na limpeza da via biliar com apenas um procedimento de CPER (Grupo 1), ou sem sucesso na limpeza da via biliar com apenas um procedimento de CPER, necessitando mais procedimentos ou sem apresentar resolução da coledocolitíase (Grupo 2). Variáveis demográficas, clínicas, radiológicas, relacionadas aos procedimentos para tratamento da coledocolitíase e relacionadas a desfechos foram recuperadas para estes pacientes.

Cálculo de tamanho amostral foi realizado, considerando um erro alfa igual à 0.05 e um erro beta igual à 0.20, e o risco de não resolução da

coledocolitíase no Grupo 1 de 0,01% e no Grupo 2 de 10%, sendo necessários 132 pacientes incluídos no primeiro grupo, e 108 no segundo. Foi decidido pelos autores utilizar amostra total de pacientes do banco de dados de doenças biliares.

Para análise estatística foi utilizado o SPSS v.18.0. Variáveis contínuas tiveram suas distribuições avaliadas e comparadas entre grupos utilizando o teste *t* de Student, caso possuíssem distribuição normal, ou o teste de Mann-Whitney caso possuíssem distribuição não-paramétrica. Variáveis categóricas tiveram sua frequência avaliada, e foram comparadas entre grupos utilizando o teste de *chi-quadrado*. A análise dos fatores independentemente associados ao sucesso da CPER foi realizada por regressão linear multivariada.

Foram consultados os protocolos para publicação de estudos observacionais e de caso-controle da *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*, acessíveis no site da rede *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (Equator network)*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, inscrito no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação da instituição sob número 2019-0373.

## RESULTADOS

Um mil duzentos e trinta e oito pacientes realizaram CPER ou CTPH no período de 01/01/2014 a 30/06/2019 no HCPA. Desses, foram excluídos: 348 pacientes tratados para obstruções biliares malignas, 60 pacientes tratados por estenoses biliares pós transplante hepático, 28 pacientes tratados por estenoses iatrogênicas da via biliar, 14 pacientes tratados após estenoses de anastomoses biliodigestiva, e 187 pacientes excluídos por outros motivos, sobretudo ausência de coledocolitíase durante a realização da CPER após CIO. Além desses, 27 pacientes realizaram exclusivamente CTPH para o tratamento da coledocolitíase, sendo excluídos da análise. Os 574 pacientes restantes realizaram uma ou mais CPER para tratamento de coledocolitíase, e foram incluídos na análise: 320 (55,7%) compondo o Grupo 1, e 254 (44,3%) compondo o Grupo 2 (**FIGURA 1**).

As características das amostras dos dois grupos estão resumidas na **TABELA 1**. A idade média dos pacientes no Grupo 1 foi de 54,8 anos (DP±19,3) *versus* 58,7 anos (DP±17,8) no Grupo 2 ( $p<0,05$ ). Pacientes tabagistas foram analisados em conjunto com os pacientes ex-tabagistas, sendo a prevalência da comorbidade de 59 (18,4%) no Grupo 1 e de 63 (24,8%) no Grupo 2 ( $p=0,08$ ).

Os exames laboratoriais pré-procedimentos com diferença estatisticamente significativa entre os grupos foram amilase sérica, lipase sérica e bilirrubina sérica total. A elevação da amilase ou lipase séricas foi fator de sucesso da CPER na resolução da coledocolitíase em apenas um procedimento ( $p<0,05$ ), enquanto a elevação da bilirrubina sérica total foi fator de insucesso ( $p<0,05$ ). Trezentos e seis (95,6%) dos pacientes do Grupo 1 tiveram pelo menos um exame de imagem realizado no HCPA antes da CPER, comparados com 224 (88,8%) dos pacientes do Grupo 2 ( $p<0,05$ ), sendo a realização de ultrassonografia trans-abdominal (US) e CRM pré-CPER significativamente diferentes entre os grupos ( $p<0,05$ ). No subgrupo de pacientes que realizaram exames de imagem pré-procedimento, dilatação das vias biliares foi documentada em 253 pacientes no Grupo 1 (82,6%), *versus* 201 no Grupo 2 (89,7%) ( $p<0,05$ ), sendo o tamanho médio do colédoco de 11,1 mm (DP±3,6), e de 13,9 mm (DP±4,8), respectivamente ( $p<0,05$ ; ainda nesse subgrupo, coledocolitíase foi visualizada em 257 pacientes do Grupo 1 (83,9%), e em 203 (90,6) do Grupo 2 ( $p<0,05$ ), e tamanho médio dos cálculos de 9,0 mm (DP±4,6) e de 12,8 mm (DP±6,9), respectivamente ( $p<0,05$ ).

Colangite aguda, abscessos hepáticos e coledocolitíase acima da confluência dos ductos hepáticos diagnosticadas previamente à CPER foram associadas à falha terapêutica ( $p<0,05$ ), enquanto a apresentação com pancreatite aguda associou-se ao sucesso da CPER ( $p<0,05$ ).

A realização de CIO foi significativamente maior nos pacientes com CVL prévia à CPER do Grupo 1, comparados com o mesmo subgrupo do Grupo 2 (38,4 vs 22,7%,  $p<0,05$ ). Dentre os pacientes com CIO prévia a CPER, a colocação de cateter trans-cístico foi realizada em 19 (42,2%) do Grupo 1, e em 3 (12,0%) do Grupo 2, sendo um fator associado ao sucesso da CPER ( $p<0,05$ ). EVB prévia estava relatada em nenhum paciente do Grupo 1, e em 15 pacientes

do Grupo 2 (5,9%), estando fortemente associada ao insucesso da CPER ( $p < 0,05$ ).

Durante a realização da CPER, a presença de divertículo duodenal (10,6% vs 20,5%), cálculo impactado no ducto cístico ou síndrome de Mirizzi (1,3% vs 21,3), ou dilatação das vias biliares (63,4% vs 72,0%); tamanho do colédoco ( $9,4\text{mm} \pm 2,7$  vs  $11,6\text{mm} \pm 4,6$ ), número de cálculos (1,  $d = 1$  vs 2,  $d = 4$ ), tamanho dos cálculos ( $14,3\text{mm} \pm 4,8$  vs  $21,4 \pm 8,1$ ) se mostraram fatores de insucesso da CPER em um único procedimento ( $p < 0,05$ ). A presença de cálculo impactado na papila duodenal foi fator de sucesso para resolução por CPER (17,8% vs 8,7%,  $p < 0,05$ ). Abertura suprapapilar foi necessária em 75 (23,4%) pacientes do Grupo 1, e em 92 (36,2%) do Grupo 2 ( $p < 0,05$ ), e prótese biliar foi deixada em 5 (1,6%) pacientes do Grupo 1, contra 175 (68,9%) dos pacientes do Grupo 2 ( $p < 0,05$ ). Esfincterectomia endoscópica foi realizada em 318 (99,4%) pacientes do Grupo 1, *versus* 222 (87,4%) do Grupo 2 ( $p < 0,05$ ). Em relação às complicações durante a realização da CPER, sangramento, canulação do ducto de Wirsung, e dor ou dificuldade de sedação foram mais frequentes nos pacientes do Grupo 2 ( $p < 0,05$ ).

Todos pacientes do Grupo 1 tiveram remoção completa dos cálculos do colédoco; dentre os pacientes do Grupo 2, 61 (24,0%) tiveram remoção parcial dos cálculos na primeira CPER, enquanto os 193 (76,0%) demais não tiveram cálculo removido nem parcialmente ( $p < 0,05$ ). A **TABELA 2** resume os procedimentos terapêuticos subsequentes empregados no manejo da coledocolitíase dos pacientes do Grupo 2. A maioria (79,9%) dos pacientes apresentou resolução da coledocolitíase com procedimentos subsequentes, 109 (42,9%) com novas CPER, 21 (8,2%) com o emprego de CTPH, 62 (24,4%) através da EVB, e 11 (4,3%) com derivação biliodigestiva. No entanto, 51 pacientes permaneceram sem resolução completa da coledocolitíase (20,1%).

Após realização de análise multivariada para identificação de fatores prognósticos para o sucesso da CPER na resolução da coledocolitíase em um único procedimento, idade elevada, aumento de bilirrubina total sérica, a presença de EVB prévia, coledocolitíase acima da confluência dos ductos hepáticos, necessidade de realização de abertura suprapapilar, cálculo impactado no ducto cístico ou síndrome de Mirizzi e dilatação da via biliar

diagnosticada durante a CPER foram independente associados à falha terapêutica. A realização de exame de imagem na instituição no pré-operatório, bem como cálculo impactado na papila foram independentemente associados ao sucesso do procedimento (**TABELA 3**).

Pacientes do Grupo 1 apresentaram mais pancreatite aguda pós CPER comparados aos pacientes do Grupo 2 (6,3% vs 1,6%,  $p < 0,05$ ). Demais complicações, como hematoma hepático, colangite aguda e abscesso foram mais frequentes em pacientes do Grupo 2 ( $p < 0,05$ ). Os pacientes do Grupo 2 apresentaram número médio de procedimentos, tempo médio de internação e número médio de internações superiores aos pacientes do Grupo 1 ( $p < 0,05$ ). Óbitos por causa biliar, bem como por qualquer causa, ocorreram mais em pacientes do Grupo 2, bem como o tempo para o desfecho foi menor ( $p < 0,05$ ). Os desfechos secundários estão expressos na **TABELA 4**.

## **DISCUSSÃO**

Dos pacientes manejados para coledocolitíase dentro do período selecionado para este estudo, 27 foram tratados exclusivamente com CTPH, sobretudo por apresentarem reconstruções gastrointestinais prévias (*by-pass* gástrico ou gastrectomia com reconstrução em *Y-de-Roux*), cálculos intra-hepáticos, ou apresentarem colangite aguda com necessidade de descompressão urgente da via biliar com indisponibilidade de realizar CPER naquele momento. Essas são situações clínicas em que a abordagem percutânea da coledocolitíase por radiologia intervencionista vem sendo utilizada de maneira efetiva, com bons resultados já publicados [22-24].

Nosso estudo não inclui pacientes com passagem espontânea dos cálculos do colédoco, uma vez que pacientes com coledocolitíase diagnosticada em exames de imagem prévios à CPER (US, TC, RM ou CIO), e sem confirmação durante o procedimento endoscópico, foram excluídos da análise. Apesar dessa evolução natural da coledocolitíase ser esperada em até 50-75% dos pacientes [25, 26], não realizar nenhum procedimento após seu diagnóstico resulta em piores desfechos clínicos [3].

Alguns exames de imagem foram realizados em outras instituições de saúde, sem preenchimento completo das informações no prontuário, resultando em uma diferença estatística entre os dois grupos. A realização do exame no mesmo centro onde o paciente será tratado, com consequente acesso às imagens com qualidade, foi preditor de sucesso da CPER. Concluímos dessa análise a importância da realização do exame de imagem no mesmo local do tratamento, ou, pelo menos, acesso com qualidade às imagens externas.

As taxas de complicações durante a realização da CPER foram semelhantes às reportadas na literatura, excetuando-se a taxa de sangramento [27-29]. Acreditamos que isso se deva a uma maior taxa de registro dos sangramentos após a esfincterectomia endoscópica, considerando que apenas um paciente apresentou repercussão da hemorragia, necessitando observação em leito de terapia intensiva e transfusão de hemoderivados.

Pacientes do Grupo 1 foram submetidos à CVL, em sua maioria, após a realização da CPER, indicando uma tendência na instituição de tratar a coledocolitíase diagnosticada no paciente ainda sem colecistectomia através de CPER pré-operatória. Nos pacientes com diagnóstico de coledocolitíase durante a realização da CVL, a CIO com manutenção de cateter trans-cístico no período pós-operatório foi mais realizada nos pacientes do Grupo 1. Possivelmente o diagnóstico precoce da coledocolitíase, bem como a manutenção de uma via para acesso à via biliar durante a CPER, tenham contribuído para o desfecho favorável, apesar das maiores taxas de complicações associadas ao uso de cateteres trans-císticos [30]. Dos 101 pacientes do Grupo 2 submetidos à cirurgia para remoção do cálculo posteriormente ao procedimento endoscópico (EVB ou derivação biliodigestiva), a resolução foi atingida em 73 desses (72,2%); é importante salientar a falta de coledocoscopia intra-operatória em nossa instituição, desfavorecendo o tratamento cirúrgico. Um paciente em cada grupo apresentava derivação biliodigestiva prévia, porém a reconstrução não impossibilitou o sucesso da CPER em um deles.

Existem poucos estudos publicados com o propósito específico de identificar os fatores preditores de sucesso ou de falha da CPER. *Almadi et. al* publicaram em 2018 um estudo retrospectivo, identificando fatores relacionados ao insucesso da CPER no tratamento da coledocolitíase: febre, múltiplos defeitos

de enchimento, estenose distal ao cálculo no colédoco, e necessidade de uso de *basket* para extração ou litotripsia mecânica [31]. Outras variáveis independentemente associadas à uma difícil remoção endoscópica já haviam sido identificadas, sendo elas: idade elevada, tamanho do cálculo e relação com o diâmetro da via biliar, cálculo impactado, níveis elevados de bilirrubina sérica, aumento do diâmetro do colédoco e angulação menor que 135° do ducto colédoco [32, 33].

Nosso estudo acrescenta pelo menos duas variáveis preditoras de falha que podem ser avaliadas previamente ao procedimento: história de EVB prévia e coledocolitíase acima da confluência; e três variáveis preditoras que podem ser avaliadas durante a CPER: dilatação da via biliar, necessidade de abertura suprapapilar e cálculo impactado na papila, sendo essa última preditora de sucesso. As diferenças nos desfechos clínicos entre os dois grupos, incluindo tempo de internação, número de internações, número de procedimentos, e óbitos refletem a importância de otimizar o tratamento desses doentes, com adoção de protocolos clínicos que guiem o atendimento [34].

É importante identificar precocemente os casos de coledocolitíase que necessitarão tratamento complexo, com múltiplas abordagens endoscópicas, percutâneas ou cirúrgicas, visto que pacientes com necessidade de reinternação e procedimentos subsequentes apresentam maior taxa de mortalidade [20, 35, 36]. Esses pacientes podem ser transferidos para centros de alta complexidade, com múltiplas opções terapêuticas disponíveis, e ter o tratamento programado em caráter multidisciplinar. Em resumo, nosso estudo reforça a necessidade de identificar casos de difícil remoção endoscópica dos cálculos, frente à diferença de desfechos clínicos entre os dois grupos. Um estudo prospectivo e randomizado, incluindo os pacientes com as variáveis preditoras de insucesso aqui identificadas, e em estudos prévios, pode responder qual a melhor sequência terapêutica para lidar com esses casos.

## **OUTRAS INFORMAÇÕES**

Os autores não possuem potenciais conflitos de interesse que necessitem ser declarados.



## REFERENCIAS

1. Manes, Gianpiero, Gregorios Paspatis, Lars Aabakken, Andrea Anderloni, Marianna Arvanitakis, Philippe Ah-Soune, Marc Barthet, et al. 2019. "Endoscopic Management of Common Bile Duct Stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* 51 (5): 472–91.
2. Ko, Cynthia W., and Sum P. Lee. 2002. "Epidemiology and Natural History of Common Bile Duct Stones and Prediction of Disease." *Gastrointestinal Endoscopy* 56 (6 Suppl): S165–69.
3. Möller, Mats, Ulf Gustafsson, Finn Rasmussen, Gunnar Persson, and Anders Thorell. 2014. "Natural Course vs Interventions to Clear Common Bile Duct Stones: Data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks)." *JAMA Surgery* 149 (10): 1008–13.
4. Copelan, Alexander, and Baljendra S. Kapoor. 2015. "Choledocholithiasis: Diagnosis and Management." *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 18 (4): 244–55.
5. Molvar, Christopher, and Bryan Glaenzer. 2016. "Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes." *Seminars in Interventional Radiology* 33 (4): 268–76.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016 Jul;65(1):146-181
7. Gao, Ying-Chao, Jinjun Chen, Qiyu Qin, Hu Chen, Wei Wang, Jian Zhao, Fulong Miao, and Xin Shi. 2017. "Efficacy and Safety of Laparoscopic Bile Duct Exploration versus Endoscopic Sphincterotomy for Concomitant Gallstones and Common Bile Duct Stones: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Medicine* 96 (37): e7925.

8. Perissat, J., K. Huibregtse, F. B. Keane, R. C. Russell, and J. P. Neoptolemos. 1994. "Management of Bile Duct Stones in the Era of Laparoscopic Cholecystectomy." *The British Journal of Surgery* 81 (6): 799–810.
9. Podda, Mauro, Francesco Maria Polignano, Andreas Luhmann, Michael Samuel James Wilson, Christoph Kulli, and Iain Stephen Tait. 2016. "Systematic Review with Meta-Analysis of Studies Comparing Primary Duct Closure and T-Tube Drainage after Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Choledocholithiasis." *Surgical Endoscopy* 30 (3): 845–61.
10. Williams, Earl, Ian Beckingham, Ghassan El Sayed, Kurinchi Gurusamy, Richard Sturgess, George Webster, and Tudor Young. 2017. "Updated Guideline on the Management of Common Bile Duct Stones (CBDS)." *Gut* 66 (5): 765–82.
11. ASGE Standards of Practice Committee, John T. Maple, Tamir Ben-Menachem, Michelle A. Anderson, Vasundhara Appalaneni, Subhas Banerjee, Brooks D. Cash, et al. 2010. "The Role of Endoscopy in the Evaluation of Suspected Choledocholithiasis." *Gastrointestinal Endoscopy* 71 (1): 1–9.
12. Schacher, Fernando C., Sofia M. Giongo, Fernanda J. P. Teixeira, and Ângelo Z. Mattos. 2019. "Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography versus Surgery for Choledocholithiasis - A Meta-Analysis." *Annals of Hepatology* 18 (4): 595–600.
13. Ricci, Claudio, Nico Pagano, Giovanni Taffurelli, Carlo Alberto Pacilio, Marina Migliori, Franco Bazzoli, Riccardo Casadei, and Francesco Minni. 2018. "Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *JAMA Surgery* 153 (7): e181167.
14. Poulouse, B. K., P. G. Arbogast, and M. D. Holzman. 2006. "National Analysis of in-Hospital Resource Utilization in Choledocholithiasis Management Using Propensity Scores." *Surgical Endoscopy* 20 (2): 186–90.

15. Poulouse, B. K., P. G. Arbogast, and M. D. Holzman. 2006. "National Analysis of in-Hospital Resource Utilization in Choledocholithiasis Management Using Propensity Scores." *Surgical Endoscopy* 20 (2): 186–90.
16. Singh, Anand Narayan, and Ragini Kilambi. 2018. "Single-Stage Laparoscopic Common Bile Duct Exploration and Cholecystectomy versus Two-Stage Endoscopic Stone Extraction Followed by Laparoscopic Cholecystectomy for Patients with Gallbladder Stones with Common Bile Duct Stones: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials with Trial Sequential Analysis." *Surgical Endoscopy* 32 (9): 3763–76.
17. Barr, L. L., B. C. Frame, and A. Coulanjon. 1999. "Proposed Criteria for Preoperative Endoscopic Retrograde Cholangiography in Candidates for Laparoscopic Cholecystectomy." *Surgical Endoscopy* 13 (8): 778–81.
18. Gillaspie, Devin B., Kimberly A. Davis, and Kevin M. Schuster. 2019. "Total Bilirubin Trend as a Predictor of Common Bile Duct Stones in Acute Cholecystitis and Symptomatic Cholelithiasis." *American Journal of Surgery* 217 (1): 98–102.
19. Easler, Jeffrey J., and Stuart Sherman. 2015. "Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for the Management of Common Bile Duct Stones and Gallstone Pancreatitis." *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 25 (4): 657–75.
20. Trieu, Judy A., Hayley K. Rogers, Shifa Umar, Ronald Samuel, Marwan S. Abougergi, Ahmad Najdat Bazarbashi, Madhav Desai, et al. 2020. "Increased Mortality And Costs Seen Among Patients Requiring Repeat Ercp Within The First Year." *Gastrointestinal Endoscopy* 91 (6): AB356.
21. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1117-37. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.010. PMID: 17127192.
22. Ilgit, Erhan T., Kamil Gürel, and Baran Onal. 2002. "Percutaneous Management of Bile Duct Stones." *European Journal of Radiology* 43 (3): 237–45.

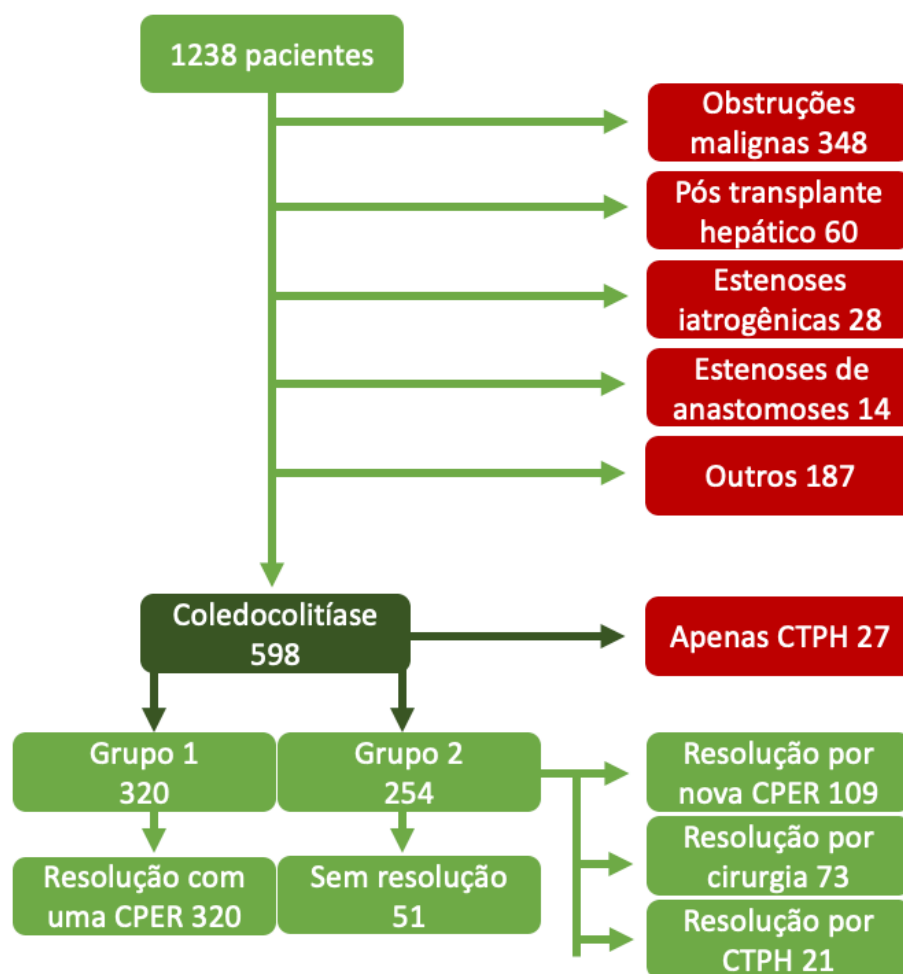
23. Ozcan, Nevzat, Guven Kahriman, and Ertugrul Mavili. 2012. "Percutaneous Transhepatic Removal of Bile Duct Stones: Results of 261 Patients." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 35 (3): 621–27.
24. Ramchandani, Mohan, Partha Pal, and D. Nageshwar Reddy. 2017. "Endoscopic Management of Acute Cholangitis as a Result of Common Bile Duct Stones." *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 29 Suppl 2 (April): 78–87.
25. Tranter, S. E., and M. H. Thompson. 2003. "Spontaneous Passage of Bile Duct Stones: Frequency of Occurrence and Relation to Clinical Presentation." *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 85 (3): 174–77.
26. Lefemine, Valentina, and Richard John Morgan. 2011. "Spontaneous Passage of Common Bile Duct Stones in Jaundiced Patients." *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 10 (2): 209–13.
27. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med*. 1996 Sep 26;335(13):909-18. doi: 10.1056/NEJM199609263351301. PMID: 8782497.
28. Andriulli, Angelo, Silvano Loperfido, Grazia Napolitano, Grazia Niro, Maria Rosa Valvano, Fulvio Spirito, Alberto Pilotto, and Rosario Forlano. 2007. "Incidence Rates of Post-ERCP Complications: A Systematic Survey of Prospective Studies." *The American Journal of Gastroenterology* 102 (8): 1781–88.
29. Vezakis, Antonios, Georgios Fragulidis, and Andreas Polydorou. 2015. "Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Perforations: Diagnosis and Management." *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 7 (14): 1135–41.
30. Araujo, Thiago Bozzi de, Camila Horr Zaki, Rafaela Avallone Mantelli, Vinicius Fornari Fernandes, Guilherme Gonçalves Pretto, Bernardo Silveira Volkweis, Carlos Otavio Corso, Geraldo Pereira Jotz, and Leandro Totti Cavazzola. n.d. "Intraoperative Cholangiography with Filling Defects:

Comparative Complication Analysis of Transcystic Duct (TCD) Catheter Maintenance.”

31. Almadi, Majid A., Mohammed Eltayeb, Salem Thaniah, Faisal Alrashed, Mohammad A. Aljebreen, Othman R. Alharbi, Nahla Azzam, and Abdulrahman M. Aljebreen. 2019. “Predictors of Failure of Endoscopic Retrograde Cholangiography in Clearing Bile Duct Stone on the Initial Procedure.” *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association* 25 (2): 132–38.
32. Üsküdar, Oğuz, Erkan Parlak, Selçuk Dışibeyaz, Aydın Seref Köksal, Bahattin Çiçek, Zeki Mesut Yalın Kılıç, Bülent Ödemiş, and Nurgül Şaşmaz. 2013. “Major Predictors for Difficult Common Bile Duct Stone.” *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* 24 (5): 423–29.
33. Kim, Hong Joo, Hyo Sun Choi, Jung Ho Park, Dong Il Park, Yong Kyun Cho, Chong Il Sohn, Woo Kyu Jeon, Byung Ik Kim, and Seon Hyeong Choi. 2007. “Factors Influencing the Technical Difficulty of Endoscopic Clearance of Bile Duct Stones.” *Gastrointestinal Endoscopy* 66 (6): 1154–60.
34. Frazee, Richard, Justin Regner, Michael S. Truitt, Vaidehi Agrawal, Megan Swope, Clay Cothren Burlew, Sharmila Dissanaik, et al. 2019. “The Southwestern Surgical Congress Multi-Center Trial on Suspected Common Duct Stones.” *American Journal of Surgery* 217 (6): 1006–9.
35. Kummerow, Kristy L., Julia Shelton, Sharon Phillips, Michael D. Holzman, William Nealon, William Beck, Kenneth Sharp, and Benjamin K. Poulouse. 2012. “Predicting Complicated Choledocholithiasis.” *The Journal of Surgical Research* 177 (1): 70–74.
36. McHenry, Lee, and Glen Lehman. 2006. “Difficult Bile Duct Stones.” *Current Treatment Options in Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1007/s11938-006-0031-6>.

## FIGURAS

**Figura 1** – Pacientes incluídos na análise e método terapêutico empregado para o tratamento da coledocolitíase.



## TABELAS

**Tabela 1** – Características demográficas, laboratoriais, radiológicas e clínicas da amostra.

	<b>Grupo 1 = 320</b>	<b>Grupo 2 = 254</b>	<b>p</b>
<b>Idade - média em anos (±DP)</b>	54,8 (±19,3)	58,7 (±17,8)	<b>0.01</b>
<b>Sexo feminino - n (%)</b>	225 (70,3)	165 (65,0)	0.20
<b>Comorbidades</b>			
HAS - n (%)	149 (46,6)	115 (45,3)	0.82
(Ex-) Tabagismo - n (%)	59 (18,4)	63 (24,8)	0.08
Esteatose hepática - n (%)	50 (15,6)	34 (13,4)	0.52
DM - n (%)	49 (15,3)	38 (15,0)	1.00
ECV prévio - n (%)	37 (11,6)	31 (12,2)	0.91
Obesidade - n (%)	24 (7,5)	24 (9,4)	0.49
IRC - (%)	15 (4,7)	9 (3,5)	0.63
<b>Exames laboratoriais basais</b>			
Hemoglobina - média em g/dL (±DP)	13,0 (±1,4)	12,8 (±1,8)	0.13
Hematócrito - média em % (±DP)	38,4 (±4,0)	38,0 (±5,1)	0.28
Creatinina - mediana em mg/dL (mín-máx)	0,7 (0,4-10,3)	0,7 (0,3-8,0)	0.69
Amilase - mediana em U/L (IIQ)	66 (61)	55 (47)	<b>0.01</b>
Lipase - mediana em UI/L (IIQ)	37 (56)	34 (33)	<b>0.03</b>
Bilirrubina total - mediana em mg/dL (mín-máx)	1,1 (0,3-30,5)	1,5 (0,3-46,6)	<b>0.01</b>
INR - mediana (mín-máx)	0,9 (0,4-14,0)	0,9 (0,8-3,8)	0.66
<b>Exames de imagem pré-CPER</b>			
Qualquer exame de imagem no HCPA – n (%)	306 (95,6)	224 (88,2)	<b>0.02</b>
US – n (%)	261 (81,6)	179 (70,5)	<b>0.01</b>
TC – n (%)	67 (20,9)	63 (24,8)	0.31
RM – n (%)	128 (40,0)	78 (30,7)	<b>0.02</b>
Dilatação da via biliar – n (%)	253/306 (82,6)	201/224 (89,7)	<b>0.01</b>
Tamanho do colédoco – média em mm (±DP)	11,1 (±3,6)	13,9 (±4,8)	<b>0.01</b>
Coledocolitíase visualizada – n (%)	257/306 (83,9)	203/224 (90,6)	<b>0.03</b>
Tamanho do cálculo – média em mm (±DP)	9,0 (±4,6)	12,8 (±6,9)	<b>0.01</b>
<b>Cirurgias prévias</b>			
CVL prévia – n (%)	117 (36,6)	110 (43,4)	0.12
CVL no dia anterior a CPER – n (%)	8/117 (6,8)	4/110 (3,6)	0.43
CIO prévia – n (%)	45/117 (38,4)	25/110 (22,7)	<b>0.01</b>
Coledocolitíase na CIO prévia – n (%)	40/45 (88,8)	21/25 (84,0)	0.75
Cateter trans-cístico – n (%)	19/45 (42,2)	3/25 (12,0)	<b>0.01</b>
EVB prévia – n (%)	0	15 (5,9)	<b>0.01</b>
Derivação biliodigestiva prévia – n (%)	1 (0,3)	1 (0,4)	1.00
<b>Condições clínicas associadas</b>			
Colangite aguda pré-CPER – n (%)	47 (14,7)	66 (26,0)	<b>0.01</b>
Pancreatite aguda pré-CPER – n (%)	41 (12,8)	12 (4,7)	<b>0.01</b>

Coledocolitose acima da confluência – n (%)	12 (3,8)	27 (10,6)	<b>0.01</b>
Abscesso hepático pré-CPER – n (%)	3 (0,9)	11 (4,3)	<b>0.01</b>
<b>Achados durante a CPER</b>			
Divertículo duodenal – n (%)	34 (10,6)	52 (20,5)	<b>0.01</b>
Cálculo impactado na papila – n (%)	57 (17,8)	22 (8,7)	<b>0.01</b>
Cálculo no cístico ou Mirizzi – n (%)	4 (1,3)	54 (21,3)	<b>0.01</b>
Dilatação das vias biliares – n (%)	203 (63,4)	183 (72,0)	<b>0.03</b>
Tamanho do colédoco – média em mm (±DP)	9,4 (±2,7)	11,6 (±4,6)	<b>0.01</b>
Número de cálculos – mediana (IIQ)	1 (1)	2 (4)	<b>0.01</b>
Tamanho dos cálculos – média em mm (±DP)	14,3 (±4,8)	21,4 (±8,1)	<b>0.01</b>
Abertura suprapapilar – n (%)	75 (23,4)	92 (36,2)	<b>0.01</b>
Esfincterectomia endoscópica – n (%)	318 (99,4)	222 (87,4)	<b>0.01</b>
Prótese biliar pós-CPER – n (%)	5 (1,6)	175 (68,9)	<b>0.01</b>
Profilaxia para pancreatite pós-CPER – n (%)	21 (6,6)	17 (6,7)	1.00
Remoção parcial dos cálculos – n (%)	0	61 (24)	<b>0.01</b>
<b>Complicações durante a CPER</b>			
Sangramento – n (%)	47 (14,7%)	27 (10,6%)	0.18
Canulação do Wirsung – n (%)	4 (1,3%)	16 (6,3%)	<b>0.01</b>
Dor ou dificuldade na sedação – n (%)	4 (1,3%)	14 (5,5%)	<b>0.01</b>
Perfuração duodenal – n (%)	3 (0,9%)	7 (2,8%)	0.18

DP: desvio-padrão; mín-máx: mínimo e máximo; IIQ: intervalo interquartil; n: número de pacientes; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; ECV: evento cardiovascular; IRC: insuficiência renal crônica; INR: *International normalized ratio*; CPER: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; US: ultrassom trans-abdominal; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética ou colangioressonância; CVL: colecistectomia videolaparoscópica; CIO: colangiografia intra-operatória; EVB: exploração de vias biliares. *p*: significância estatística. Utilizados teste de *chi-quadrado* para variáveis categóricas, teste *t* de *Student* para variáveis contínuas de distribuição normal, e teste de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas de distribuição não-paramétrica.



**Tabela 2** – Diferentes métodos terapêuticos utilizados para resolução da coledocolitíase nos pacientes do Grupo 2.

<b>Pacientes do Grupo 2</b>	
<b>Com resolução – n (%)</b>	203 (79,9)
CPER – n (%)	109 (42,9)
CTPH – n (%)	21 (8,2)
EVB – n (%)	62 (24,4)
Derivação biliodigestiva – n (%)	11 (4,3)
<b>Sem resolução – n (%)</b>	51 (20,1)

n: número de pacientes.

**Tabela 3** – Fatores prognósticos para a resolução da coledocolitíase com uma CPER apenas.

	<b>OR (IC)</b>	<b>p</b>
<b>Fatores de risco</b>		
Idade	1,008 (1,002 - 1,013)	<b>0.01</b>
Bilirrubina total sérica basal	1,02 (1,01 – 1,03)	<b>0.01</b>
EVB prévia	2,44 (1,79 - 3,33)	<b>0.01</b>
Coledocolitíase acima da confluência	1,44 (1,15 – 1,81)	<b>0.01</b>
Abertura suprapapilar	1,42 (1,18 – 1,70)	<b>0.01</b>
Cálculo impactado no cístico ou Mirizzi	2,12 (1,78 – 2,51)	<b>0.01</b>
Dilatação da via biliar na CPER	1,50 (1,01 – 2,26)	<b>0.05</b>
<b>Fatores protetores</b>		
Qualquer exame de imagem pré-CPER	0,59 (0,47 – 0,75)	<b>0.01</b>
Cálculo impactado na papila	0,56 (0,40 – 0,80)	<b>0.01</b>

OR: *odds-ratio*; IC: intervalo de confiança. *p*: significância estatística. Utilizada regressão linear múltipla para identificação das variáveis independentes.

**Tabela 4** – Desfechos clínicos, laboratoriais e procedimentos subsequentes da amostra.

	<b>Grupo 1 = 320</b>	<b>Grupo 2 = 254</b>	<b>p</b>
<b>Complicações pós procedimentos</b>			
Pancreatite aguda – n (%)	20 (6,3)	4 (1,6)	<b>0.01</b>
Pancreatite aguda complicada – n (%)	3 (0,9)	3 (1,2)	1.00
Hematoma hepático – n (%)	0	47 (8,2)	<b>0.01</b>
Colangite aguda – n (%)	1 (0,3)	12 (4,7)	<b>0.01</b>
Abscesso hepático – n (%)	1 (0,3)	12 (4,7)	<b>0.01</b>
Coleções intra-abdominais – n (%)	9 (2,8)	13 (5,1)	0.22
Trombose de ramo portal – n (%)	5 (1,6)	6 (2,4)	0.69
<b>Exames laboratoriais pós procedimentos</b>			
Hemoglobina - média em g/dL ( $\pm$ DP)	11,8 ( $\pm$ 1,6)	12,1 ( $\pm$ 1,9)	0.63
Creatinina - mediana em mg/dL (mín-máx)	0,7 (0,3-8,3)	0,7 (0,3-5,9)	0.75
Amilase - mediana em U/L (IIQ)	71 (68)	61 (69)	<b>0.04</b>
Lipase - mediana em UI/L (IIQ)	48 (74)	38 (59)	<b>0.05</b>
Bilirrubina total - mediana em mg/dL (mín-máx)	1,1 (0,3-26,4)	1,3 (0,3-27,2)	<b>0.05</b>
INR - mediana (mín-máx)	1,0 (0,8-5,1)	1,0 (0,8-13,0)	0.89
<b>Cirurgias posteriores à CPER</b>			
CVL pós – n (%)	175 (54,7)	107 (42,1)	<b>0.01</b>
CVL no dia seguinte à CPER – n (%)	21/175 (12,0)	14 /107 (13,0)	0.93
CIO pós – n (%)	87/175 (49,7)	91 (85,0)	<b>0.01</b>
Coledocolitíase na CIO pós – n (%)	0	70/91 (76,9)	<b>0.01</b>
Cateter trans-cístico – n (%)	0	6/91 (6,5)	<b>0.01</b>
EVB pós – n (%)	0	90 (35,4)	<b>0.01</b>
Aberta	-	32/90 (35,6)	
Videolaparoscópica	-	30/90 (33,3)	
Convertida	-	28/90 (31,1)	
Trans-cística – n (%)	-	3/90 (0,3)	
Coledocotomia – n (%)	-	87/90 (96,7)	
Rafia primária – n (%)	-	38/90 (42,2)	
Dreno de Kehr – n (%)	-	52/90 (57,8)	
Derivação biliodigestiva pós – n (%)	0	11 (4,3)	<b>0.01</b>
Com alça jejunal – n (%)	-	8/11 (72,7)	
Com duodeno – n (%)	-	3/11 (27,3)	
<b>Procedimentos realizados</b>			
Procedimentos por paciente – média ( $\pm$ DP)	1,0	2,4	<b>0.01</b>
Total de CPER – n	320	533	
Total de CTPH - n	0	86	
<b>Outros desfechos</b>			
Número de internações – média ( $\pm$ DP)	1,0	2,3	<b>0.01</b>
Tempo de internação – mediana em dias (IIQ)	7 (8)	19 (25)	<b>0.01</b>
Tempo de seguimento – mediana em dias (IIQ)	125 (703)	468 (1014)	<b>0.01</b>
Uso de ácido ursodesoxicólico – n (%)	2 (0,6)	21 (8,3)	<b>0.01</b>

Óbito por qualquer causa – n (%)	11 (3,4)	22 (8,7)	<b>0.01</b>
Óbito por causa biliar – n (%)	0	15/22	<b>0.01</b>
Tempo para óbito – mediana em dias ( )	637 (765)	76 (518)	<b>0.01</b>

DP: desvio-padrão; mín-máx: mínimo e máximo; IIQ: intervalo interquartil; n: número de pacientes; INR: *International normalized ratio*; CPER: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; CTPH: colangiografia transparieto hepática; CVL: colecistectomia videolaparoscópica; CIO: colangiografia intra-operatória; EVB: exploração de vias biliares. *p*: significância estatística. Utilizados teste de *chi-quadrado* para variáveis categóricas, teste *t* de *Student* para variáveis contínuas de distribuição normal, e teste de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas de distribuição não-paramétrica.

## 5.2 Artigo em inglês

## **Factors predictive of the successful treatment of choledocholithiasis**

Luciano Paludo Marcelino, MD<sup>1,2</sup>, Stefano Thofehn<sup>3</sup>, Tatiana Falcão Eyff, MD, MSc<sup>2</sup>, Vivian Pierre Bersch, MD, PhD<sup>2</sup>, Alessandro Bersch Osvaldt, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Surgical Post-Graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Department of Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Universidade Luterana do Brasil Medical School, Canoas, Brazil

### **CORRESPONDING AUTHOR**

Luciano Paludo Marcelino, MD

Alumn of the Surgical Post-Graduate Program.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2400 Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Brazil.

P.O. 90035-002

E-mail: [lucianopmarcelino@gmail.com](mailto:lucianopmarcelino@gmail.com)

Tel.: +55 51 999643006

Fax number: +55 51 33598000

### **FUNDING**

There was no funding for this study.

## **ABSTRACT**

**Background:** Choledocholithiasis is a common complication of cholelithiasis, occurring in up to 18% of patients. Multiple treatments are often performed during the course of the management of choledocholithiasis, sometimes without success. Our study was performed identify the factors predictive of the success of treatment with retrograde endoscopic cholangiopancreatography (ERCP).

**Methods:** This was a retrospective, case-control study that used data from a biliary disease database at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Demographic, clinical, radiological and procedure-related variables were compared between patients with successful biliary clearance after one ERCP procedure (Group 1) ad those with unsuccessful biliary clearance after one ERCP procedure (Group 2).

**Results:** Three hundred twenty patients were included in Group 1, while 254 were included in Group 2. Multivariate analysis showed that older age, previous biliary exploration, elevated serum total bilirubin, choledocholithiasis above the level of the confluence of the hepatic ducts, stones retained in the cystic duct or Mirizzi syndrome, dilatation of the bile duct diagnosed during ERCP, and the need for suprapapillary opening were independently associated with the failure of the first ERCP to achieve bile duct clearance. The performance of imaging at the same institution prior to the procedure and the retention of stones in the duodenal papilla were associated with the success of endoscopic treatment.

**Conclusions:** The variables identified in this study, when considered in conjunction with the results of previously published studies, can be used to guide the choice of therapeutic methods for patients with choledocholithiasis in the future, given the significant difference in outcomes between the two groups. In the future, a prospective study should be performed to determine whether the same factors are predictive of the success of other methods of treatment (surgical or percutaneous).

**KEYWORDS:** choledocholithiasis; common bile duct stone; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; percutaneous transhepatic cholangiography; common bile duct exploration.

## INTRODUCTION

Choledocholithiasis is an important public health problem, since up to 18% of patients with cholelithiasis develop this complication of biliary lithiasis [1, 2]. Even in patients with asymptomatic choledocholithiasis, stone extraction should be performed to avoid serious complications secondary to the presence of bile duct stones (cholestasis, ascending cholangitis or acute pancreatitis) [3]. There are multiple therapeutic options available for the management of choledocholithiasis, including endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), and common bile duct exploration surgery (CBDE), either conventional or laparoscopic [4-10].

The choice of the therapeutic method is based on the degree of suspicion of choledocholithiasis according to the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) guidelines, which weights clinical, laboratory and ultrasound parameters according to whether they are very strong, strong or moderate predictors [11]. Patients at high risk for choledocholithiasis (with the presence of a very strong predictor or two strong predictors) can undergo ERCP without further evaluation, while patients at intermediate risk (with one strong predictor or one or more moderate predictors) can undergo laparoscopic cholecystomy (LC) with intraoperative cholangiography (IOC). Magnetic cholangioresonance (RM) or endoscopic ultrasound (EU) can provide important information before these procedures, when they are available. When choledocholithiasis is diagnosed during LC with IOC, the surgical or endoscopic approach to the stone in the common bile duct at the time of surgery is preferred over post-LC ERCP, as long as it is performed in a center with experience in laparoscopic CBDE or intraoperative ERCP [12-16]. Patients at low risk for choledocholithiasis (without predictive factors according to the ASGE guidelines) can undergo LC without IOC. Another prediction model uses the serum gamma glutamyl-transpeptidase (GGT) range, serum amylase level, serum alkaline phosphatase level and the diameter of the choledochal duct measured on ultrasound to determine the need for ERCP before LC [17]. *Gillaspie et al.* [18] showed that the total serum bilirubin level, when evaluated during acute cholecystitis or symptomatic cholelithiasis, can be used to predict the presence of choledocholithiasis with a sensitivity of 90% and an accuracy of 70%.



Even given the availability of other therapeutic methods, ERCP is the main method used to manage choledocholithiasis, and it is effective in approximately 90% of cases; the remaining 10% of cases are considered difficult to treat endoscopically [1, 19]. For these situations, a combined approach with endoscopic, percutaneous and/or surgical techniques can be adopted to achieve a higher rate of stone removal [7, 10]; patients needing readmission within a year for ERCP have higher morbidity and mortality rates than those who were treated with just one procedure [20]. PTC can be a good option for the treatment of common bile duct stones, mainly biliary stones located above the common hepatic duct confluence or after gastrointestinal surgeries involving reconstruction [4, 10, 21]. The aim of our study was to elucidate which factors are predictive of the success of ERCP with regard to common bile duct clearance, with the aim of developing a better approach for these patients.

## **MATERIALS AND METHODS**

All patients who underwent ERCP or PTC at *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA), a tertiary hospital in Southern Brazil, from 01/01/2014 to 06/30/2019 were retrospectively analyzed, and those who underwent the procedures due to choledocholithiasis were selected. Patient data were extracted from a previously established database of biliary disease. Patients were divided into two groups: Group 1 patients had successful bile duct clearance after one ERCP procedure and Group 2 patients did not have successful bile duct clearance after one ERCP procedure and needed more procedures or did not achieve resolution of choledocholithiasis. Demographic, clinical and radiological variables related to the procedures for the treatment of choledocholithiasis and variables related to the outcomes were extracted for these patients.

A sample size calculation was performed, based on an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.20, a risk of the lack of choledocholithiasis resolution of 0.01% in Group 1 and 10% in Group 2. In total, 132 patients were needed in the first group and 108 in the second group. The authors decided to use the total available sample of patients from the biliary disease database.

SPSS v.18.0 was used for the statistical analysis. The normality of the distributions of the continuous variables was evaluated, and comparisons between the groups were made with Student's t test if the distribution was normal

or the Mann-Whitney test if it was nonparametric. Categorical variables are represented as frequencies and were compared with the chi-square test. The analysis of factors independently associated with the success of ERCP was performed with multivariate linear regression.

We consulted the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) protocols regarding the publication of observational and case-control studies, which is available on the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (Equator network) website. The study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA and enrolled in the Research and Post-Graduate Group of the institution under the number 2019-0373.

## **RESULTS**

One thousand two hundred thirty-eight patients underwent ERCP or PTC from 01/01/2014 to 06/30/2019 at HCPA. Of these, 348 patients were treated for malignant biliary obstructions, 60 patients were treated for biliary strictures after liver transplantation, 28 patients were treated for iatrogenic biliary strictures, 14 patients were treated after biliodigestive anastomosis strictures, and 187 patients were excluded for other reasons, including the absence of choledocholithiasis identified during ERCP after IOC. In addition, 27 patients were treated for choledocholithiasis exclusively by PTC and were excluded from the analysis. The 574 remaining patients underwent one or more ERCP procedures for the treatment of choledocholithiasis and were included in the analysis: 320 (55.7%) were in Group 1 and 254 (44.3%) were in Group 2 (Figure 1).

The baseline characteristics of the two groups are summarized in Table 1. The mean age of the patients in Group 1 was 54.8 years (SD  $\pm$  19.3), and the mean age in Group 2 was 58.7 years (SD  $\pm$  17.8) ( $p < 0.05$ ). Current smokers were analyzed together with past smokers. In total, 59 patients (18.4%) in Group 1 and 63 patients (24.8%) in Group 2 had comorbidities ( $p = 0.08$ ).

The baseline laboratory exams with statistically significant differences between the groups were serum amylase, serum lipase and total serum bilirubin. Elevated serum amylase and serum lipase levels were associated with successful biliary clearance after one ERCP procedure ( $p < 0.05$ ), while elevated total serum bilirubin levels were associated with biliary clearance failure ( $p < 0.05$ ).

Three hundred six patients in Group 1 (95.6%) had at least one radiologic exam performed at HCPA before ERCP, compared with 224 patients in Group 2 (88.8%) ( $p < 0.05$ ). In the subgroup of patients who underwent preprocedure imaging exams, dilatation of the bile ducts was reported in 253 patients in Group 1 (82.6%) and 201 in Group 2 (89.7%) ( $p < 0.05$ ), and the mean choledochal diameter was 11.1 mm (SD  $\pm$  3.6 mm) in patients in Group 1 and 13.9 mm (SD  $\pm$  4.8 mm) in patients in Group 2 ( $p < 0.05$ ). Additionally, choledocholithiasis was observed in 257 patients in Group 1 (83.9%) and in 203 (90.6%) in Group 2 ( $p < 0.05$ ), and the average diameters of the bile duct stones were 9.0 mm (SD  $\pm$  4.6) and 12.8 mm (SD  $\pm$  6.9), respectively ( $p < 0.05$ ).

Acute cholangitis, liver abscesses and choledocholithiasis above the confluence of the hepatic ducts diagnosed prior to ERCP were associated with therapeutic failure ( $p < 0.05$ ), while acute pancreatitis was associated with the success of ERCP ( $p < 0.05$ ).

IOC during LC prior to ERCP was more often used in patients in Group 1 than in the same subgroup in Group 2 (38.4 vs 22.7%,  $p < 0.05$ ). Transcystic catheter placement was performed in 19 patients in Group 1 (42.2%) and in 3 patients in Group 2 (12.0%) and was associated with the success of ERCP ( $p < 0.05$ ). Previous CBDE was reported in none of the patients in Group 1 and in 15 patients in Group 2 (5.9%) and was strongly associated with ERCP failure ( $p < 0.05$ ).

During the ERCP procedure, the presence of duodenal diverticulum (10.6% vs 20.5%), a retained stone in the cystic duct or Mirizzi syndrome (1.3% vs 21.3%), dilatation of the biliary system (63, 4% vs 72.0%), larger choledochal diameter (9.4 mm  $\pm$  2.7 vs 11.6 mm  $\pm$  4.6), more stones (1,  $d=1$  vs 2,  $d=4$ ), and larger diameter of stones (14.3 mm  $\pm$  4.8 vs 21.4  $\pm$  8.1) were associated with the failure of ERCP ( $p < 0.05$ ). The presence of a retained stone in the duodenal papilla was associated with the success of ERCP (17.8% vs 8.7%,  $p < 0.05$ ). Suprapapillary opening was performed in 75 (23.4%) patients in Group 1 and in 92 (36.2%) in Group 2 ( $p < 0.05$ ), and biliary plastic stents were inserted in 5 patients in Group 1 (1.6%) and 175 patients in Group 2 (68.9%) ( $p < 0.05$ ). Endoscopic sphincterotomy was performed in 318 patients in Group 1 (99.4%) and 222 in Group 2 (87.4%) ( $p < 0.05$ ). Regarding complications during the ERCP

procedure, bleeding, cannulation of Wirsung's duct, and pain or difficulty with sedation were more common in patients in Group 2 ( $p < 0.05$ ).

All patients in Group 1 underwent the complete removal of the common bile duct stones; among the Group 2 patients, 61 (24.0%) underwent partial stone removal in the first ERCP procedure, while the remaining 193 (76.0%) did not undergo successful stone removal ( $p < 0.05$ ). Table 2 summarizes the subsequent therapeutic procedures used in the management of choledocholithiasis in patients in Group 2. The majority (79.9%) of the patients experienced the resolution of choledocholithiasis with subsequent procedures: 109 (42.9%) after repeated ERCP procedures, 21 (8.2%) after PTC, 62 (24.4%) after CBDE, and 11 (4.3%) after biliodigestive derivation. However, in 51 patients (20.1%) the complete resolution of choledocholithiasis was not achieved.

Multivariate analysis was performed to identify factors predictive of the success of ERCP with regard to the resolution of choledocholithiasis in a single procedure, and older age, increased serum total bilirubin levels, previous CBDE, stones above the confluence of the hepatic ducts, need for suprapapillary opening, stones retained in the cystic duct or Mirizzi syndrome, and biliary dilatation diagnosed during ERCP were independently associated with endoscopic therapeutic failure. Preprocedure radiologic exams at the same institution and the retention of stones in the duodenal papilla were independently associated with the success of the procedure (Table 3).

A higher proportion of Group 1 patients than Group 2 patients developed acute pancreatitis after ERCP (6.3% vs 1.6%,  $p < 0.05$ ). Other complications, such as hepatic hematoma, acute cholangitis and liver abscess, were more common in patients in Group 2 ( $p < 0.05$ ). Group 2 patients needed more procedures, longer hospital stays and more hospitalizations than Group 1 patients ( $p < 0.05$ ). More deaths from biliary causes and all-cause deaths occurred in Group 2, and the time until the outcome was shorter in Group 2 than in Group 1 ( $p < 0.05$ ). Secondary outcomes are shown in Table 4.

## **DISCUSSION**

Of the patients treated for choledocholithiasis within the period selected for this study, 27 were treated exclusively by PTC, mainly due to previous gastrointestinal surgery (gastric bypass or Roux-en-Y gastrectomy), intrahepatic

stones, or acute cholangitis requiring urgent biliary decompression when ERCP was unavailable. These are clinical situations in which the percutaneous approach to choledocholithiasis by interventional radiology has been used effectively, and good results have already been published [22-24].

Our study did not include patients with spontaneous stone passage, since patients with choledocholithiasis diagnosed on radiological exams prior to ERCP and without confirmation during the endoscopic procedure were excluded from the analysis. Although this natural evolution of choledocholithiasis is expected in up to 50-75% of patients [25, 26], the failure to performing any procedure after the diagnosis of choledocholithiasis results in poor clinical outcomes [3].

Some patients underwent imaging exams for the diagnosis of common bile duct stones in other health institutions, and these images were not available for review prior to ERCP in our hospital. There was a significant difference between the groups in the success of ERCP when the radiological exams were performed at HCPA. We concluded from this analysis the importance of performing an imaging exam in the same place as the treatment or, at least, having access to good-quality images from external sources.

The complication rates during ERCP were similar to those reported in the literature, except for the bleeding rate [27-29]. We believe this was secondary to the higher rate of bleeding registered after endoscopic sphincterotomy, as only one patient developed hemodynamic instability after hemorrhage and required observation in the intensive care unit and the administration of packed red blood cells.

Most patients in Group 1 underwent LC after ERCP, indicating a trend at our institution to treat choledocholithiasis diagnosed in patients with *in situ* gallbladder through preoperative ERCP. Patients who had choledocholithiasis diagnosed during LC and IOC with transcystic catheter maintenance in the postoperative period were more common in Group 1. Possibly, the early diagnosis of choledocholithiasis, as well as the maintenance of a route of access to the bile duct during ERCP, contributed to the favorable outcome, despite the higher rates of complications associated with the use of transcystic catheters [30]. Of the 101 patients in Group 2 who underwent surgery to remove the stone after endoscopic procedure failure (CBDE or biliogestive derivation), bile duct clearance was achieved in 73 (72.2%); it is important to highlight the lack of

intraoperative choledocoscopy in our institution, discouraging the surgical treatment of complex biliary lithiasis. One patient in each group had undergone previous biliodigestive derivation. Reconstruction did not prevent the success of ERCP in one of those patients.

There have been few published studies with the specific purpose of identifying the predictors of the success of ERCP. In 2018, *Almadi et al.* published a retrospective study and identified the association of the following variables with the failure of ERCP in the treatment of choledocholithiasis: fever, multiple filling defects, stenosis in the bile duct distal to the stone, and the need to use a basket for extraction or mechanical lithotripsy [31]. Other variables have been found to be independently associated with difficult endoscopic removal, namely, older age, retained stones, higher levels of serum bilirubin, larger stone diameters, the relationship of the stone diameter with the diameter of the bile duct, larger diameter of the bile duct and an angle less than 135° [32, 33].

Our study adds at least two variables that can be used to predict treatment failure and are assessable prior to the procedure: a history of previous EVB and choledocholithiasis above the hepatic duct confluence. Our study also adds three predictive variables that can be assessed during ERCP: dilatation of the common bile duct, the need for suprapapillary opening and stones retained in the duodenal papilla. The retention of stones in the duodenal papilla is a predictor of therapeutic success. The differences in clinical outcomes between the two groups, including length of stay, number of admissions, number of procedures, and deaths, reflect the importance of optimizing the treatment of these patients via the adoption of clinical protocols to guide care [34].

It is important to identify early cases of choledocholithiasis that will require complex treatment with multiple endoscopic, percutaneous or surgical approaches, since patients in need of readmission and subsequent procedures have a higher mortality rate [20, 35, 36]. These patients can be transferred to centers equipped to cope with highly complex cases that have multiple therapeutic options available and offer multidisciplinary treatment. In summary, our study reinforces the need to identify cases in which the endoscopic removal of stones is likely to be difficult, given the difference in clinical outcomes between the two groups. A prospective and randomized study that includes patients with

the variables predictive of failure identified here and in previous studies should be performed to determine the best therapeutic sequence for these cases.

### **DISCLOSURES**

The authors have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

## REFERENCES

1. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE (2019) Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 51:472-491
2. Ko CW, Lee SP (2002) Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc* 56:S165-S169
3. Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A (2014) Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 149:1008-1013
4. Copelan A, Kapoor BS (2015) Choledocholithiasis: diagnosis and management. *Tech Vasc Interv Radiol* 18:244-255
5. Molvar C, Glaenzer B (2016) Choledocholithiasis: evaluation, treatment, and outcomes. *Semin Intervent Radiol* 33:268-276
6. European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016) EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 65:146-181
7. Gao YC, Chen J, Qin Q, Chen H, Wang W, Zhao J, Miao F, Shi X (2017) Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 96:e7925
8. Perissat J, Huibregtse K, Keane FBV, Russell RCG, Neoptolemos JP (1994) Management of bile duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy. *BJS (British Journal of Surgery)* 81:799-810
9. Podda M, Polignano FM, Luhmann A, Wilson MS, Kulli C, Tait IS (2016) Systematic review with meta-analysis of studies comparing primary duct closure and T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration for choledocholithiasis. *Surg Endosc* 30:845-861



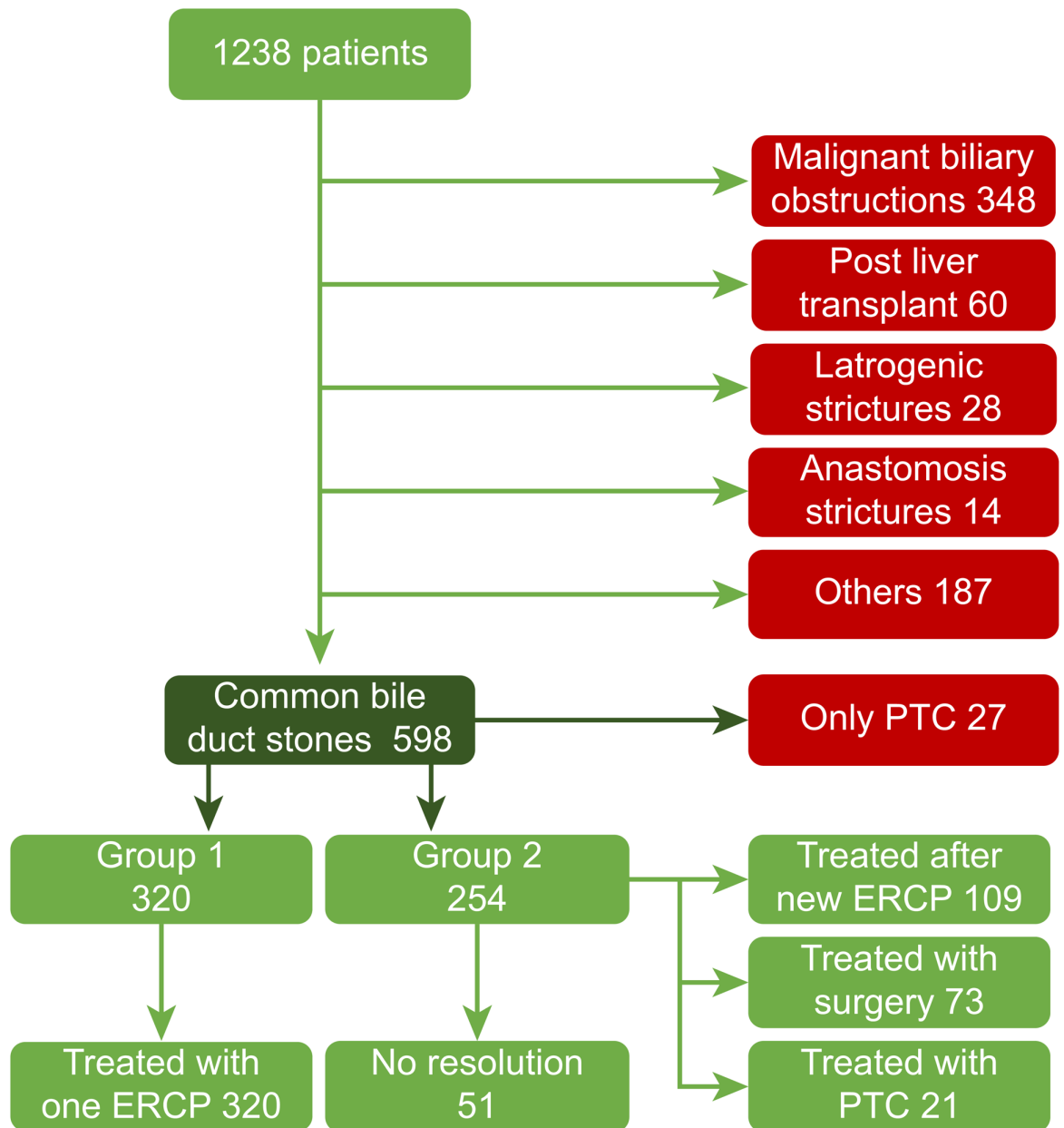
10. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G, Young T (2017) Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut* 66:765-782
11. Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA (2010) The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 71:1-9
12. Schacher FC, Giongo SM, Teixeira FJP, Mattos ÂZ (2019) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus surgery for choledocholithiasis – A meta-analysis. *Ann Hepatol* 18:595-600
13. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, Casadei R, Minni F (2018) Comparison of efficacy and safety of 4 combinations of laparoscopic and intraoperative techniques for management of gallstone disease with biliary duct Calculi: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Surg* 153:e181167
14. Poulouse BK, Arbogast PG, Holzman MD (2006) National analysis of in-hospital resource utilization in choledocholithiasis management using propensity scores. *Surg Endosc* 20:186-190
15. Enochsson L, Sharp N, Gimberg K, Sandblom G (2020) The location of bile duct stones may affect intra- and postoperative cholecystectomy outcome: a population-based registry study. *Am J Surg* 220:1038-1043
16. Singh AN, Kilambi R (2018) Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gallbladder stones with common bile duct stones: systematic review and meta-analysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc* 32:3763-3776
17. Barr LL, Frame BC, Coulanjon A (1999) Proposed criteria for preoperative endoscopic retrograde cholangiography in candidates for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 13:778-781
18. Gillaspie DB, Davis KA, Schuster KM (2019) Total bilirubin trend as a predictor of common bile duct stones in acute cholecystitis and symptomatic cholelithiasis. *Am J Surg* 217:98-102

19. Easler JJ, Sherman S (2015) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the management of common bile duct stones and gallstone pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 25:657-675
20. Trieu J, Rogers H, Umar S, Samuel R, Abougergi M, Bazarbashi AN, Desai M, Peluso H, Kröner P, Khan A, Singh S, Bilal M, Berzin T (2020) Increased mortality and costs seen among patients requiring repeat ercp within the first year. *Gastrointest Endosc* 91:AB356
21. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y (2006) Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:1117-1137
22. Ilgit ET, Gürel K, Önal B (2002) Percutaneous management of bile duct stones. *Eur J Radiol* 43:237-245
23. Ozcan N, Kahriman G, Mavili E (2011) Percutaneous transhepatic removal of bile duct stones: results of 261 patients. *Cardiovasc interv radiol* 35:621-627
24. Ramchandani M, Pal P, Reddy DN (2017) Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones. *Dig Endosc* 29 Suppl 2:78-87
25. Tranter SE, Thompson MH (2003) Spontaneous passage of bile duct stones: frequency of occurrence and relation to clinical presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 85:174-177
26. Lefemine V, Morgan RJ (2011) Spontaneous passage of common bile duct stones in jaundiced patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 10:209-213
27. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM (1996) Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 335:909-918
28. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, Pilotto A, Forlano R (2007) Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 102:1781-1788

29. Vezakis A, Fragulidis G, Polydorou A (2015) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related perforations: diagnosis and management. *World J Gastrointest Endosc* 7:1135-1141
30. de Araujo TB, Jotz GP, Zaki CH, Mantelli RA, Fernandes VF, Pretto GG, Volkweis BS, Corso CO, Cavazzola LT (2020) Intraoperative cholangiography with filling defects: comparative complication analysis of postoperative transcystic duct (TCD) catheter maintenance. *Surg Endosc*, DOI: 10.1007/s00464-020-08133-y
31. Almadi MA, Eltayeb M, Thaniah S, Alrashed F, Aljebreen MA, Alharbi OR, Azzam N, Aljebreen AM (2019) Predictors of failure of endoscopic retrograde cholangiography in clearing bile duct stone on the initial procedure. *Saudi J Gastroenterol* 25:132-138
32. Üsküdar O, Parlak E, Dışibeyaz S, Köksal AS, Cıçek B, Kılıç ZM, Ödemiş B, Şaşmaz N (2013) Major predictors for difficult common bile duct stone. *Turk J Gastroenterol* 24:423-429
33. Kim HJ, Choi HS, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Choi SH (2007) Factors influencing the technical difficulty of endoscopic clearance of bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 66:1154-1160
34. Frazee R, Regner J, Truitt MS, Agrawal V, Swope M, Burlew CC, Dissanaik S, Vangipurum D, Bruns B, O'Meara L, Stivers J, Kwok A, Grover BT, Kothari SN, Cibari C, Dunn J, McIntyre RC, Jr., Wright F, Scherer EP, Crane C, Schroepfel TJ, Callaghan E, Gordy S, Todd R (2019) The southwestern surgical congress multi-center trial on suspected common duct stones. *Am J Surg* 217:1006-1009
35. Kummerow KL, Shelton J, Phillips S, Holzman MD, Nealon W, Beck W, Sharp K, Poulouse BK (2012) Predicting complicated choledocholithiasis. *J Surg Res* 177:70-74
36. McHenry L, Lehman G (2006) Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol* 9:123-132

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1:** Patients included in the analysis and therapeutic method performed for choledocholithiasis treatment.



## TABLES

**Table 1.** Baseline demographic, laboratory, radiological and clinical characteristics of the sample

	<b>Group 1 = 320</b>	<b>Group 2 = 254</b>	<b>p</b>
<b>Age - mean in years (±SD)</b>	54.8 (±19.3)	58.7 (±17.8)	<b>0.01</b>
<b>Female sex - n (%)</b>	225 (70.3)	165 (65.0)	0.20
<b>Comorbidities</b>			
HTN - n (%)	149 (46.6)	115 (45.3)	0.82
(Past-) Smoking - n (%)	59 (18.4)	63 (24.8)	0.08
Hepatic steatosis - n (%)	50 (15.6)	34 (13.4)	0.52
DM - n (%)	49 (15.3)	38 (15.0)	1.00
Previous CVE - n (%)	37 (11.6)	31 (12.2)	0.91
Obesity - n (%)	24 (7.5)	24 (9.4)	0.49
CKD - (%)	15 (4.7)	9 (3.5)	0.63
<b>Baseline laboratorial tests</b>			
Hemoglobin – mean in g/dL (±SD)	13.0 (±1.4)	12.8 (±1.8)	0.13
Hematocrit - mean in % (±SD)	38.4 (±4.0)	38.0 (±5.1)	0.28
Creatinine - median in mg/dL (min-max)	0.7 (0.4-10.3)	0.7 (0.3-8.0)	0.69
Amilase - median in U/L (IQR)	66 (61)	55 (47)	<b>0.01</b>
Lipase – median in UI/L (IQR)	37 (56)	34 (33)	<b>0.03</b>
Total bilirubin - median in mg/dL (min-max)	1.1 (0.3-30.5)	1.5 (0.3-46.6)	<b>0.01</b>
INR - median (min-max)	0.9 (0.4-14.0)	0.9 (0.8-3.8)	0.66
<b>Baseline radiological tests</b>			
Any exam at HCPA – n (%)	306 (95.6)	224 (88.2)	<b>0.02</b>
US – n (%)	261 (81.6)	179 (70.5)	<b>0.01</b>
CT – n (%)	67 (20.9)	63 (24.8)	0.31
MRI – n (%)	128 (40.0)	78 (30.7)	<b>0.02</b>
Bile duct dilatation– n (%)	253/306 (82.6)	201/224 (89.7)	<b>0.01</b>

Bile duct diameter – mean in mm (±SD)	11.1 (±3.6)	13.9 (±4.8)	<b>0.01</b>
Bile duct stone visualization – n (%)	257/306 (83.9)	203/224 (90.6)	<b>0.03</b>
Stone diameter – mean in mm (±SD)	9.0 (±4.6)	12.8 (±6.9)	<b>0.01</b>
<b>Previous surgeries</b>			
Previous LC – n (%)	117 (36.6)	110 (43.4)	0.12
LC one day before ERCP – n (%)	8/117 (6.8)	4/110 (3.6)	0.43
Previous IOC – n (%)	45/117 (38.4)	25/110 (22.7)	<b>0.01</b>
Bile duct stone at IOC – n (%)	40/45 (88.8)	21/25 (84.0)	0.75
Trans cystic catheter – n (%)	19/45 (42.2)	3/25 (12.0)	<b>0.01</b>
Previous CBDE – n (%)	0	15 (5.9)	<b>0.01</b>
Previous biliodigestive derivation – n (%)	1 (0.3)	1 (0.4)	1.00
<b>Baseline complications of bile duct stones</b>			
Pre-ERCP acute cholangitis – n (%)	47 (14.7)	66 (26.0)	<b>0.01</b>
Pre-ERCP acute pancreatitis – n (%)	41 (12.8)	12 (4.7)	<b>0.01</b>
Stone above hepatic ducts confluence – n (%)	12 (3.8)	27 (10.6)	<b>0.01</b>
Pre-ERCP liver abscess – n (%)	3 (0.9)	11 (4.3)	<b>0.01</b>
<b>Findings during ERCP</b>			
Duodenal diverticulum – n (%)	34 (10.6)	52 (20.5)	<b>0.01</b>
Stone retained at duodenal papilla – n (%)	57 (17.8)	22 (8.7)	<b>0.01</b>
Stone at cystic duct or Mirizzi – n (%)	4 (1.3)	54 (21.3)	<b>0.01</b>
Bile ducts dilatation – n (%)	203 (63.4)	183 (72.0)	<b>0.03</b>
Bile duct diameter – mean in mm (±SD)	9.4 (±2.7)	11.6 (±4.6)	<b>0.01</b>
Number of stones – median (IQR)	1 (1)	2 (4)	<b>0.01</b>
Stone diameter – mean in mm (±SD)	14.3 (±4.8)	21.4 (±8.1)	<b>0.01</b>
Suprapapillary opening – n (%)	75 (23.4)	92 (36.2)	<b>0.01</b>

Endoscopic sphincterectomy – n (%)	318 (99.4)	222 (87.4)	<b>0.01</b>
Post-ERCP biliary stenting – n (%)	5 (1.6)	175 (68.9)	<b>0.01</b>
Prophylaxis for post-ERCP pancreatitis – n (%)	21 (6.6)	17 (6.7)	1.00
Partial stones removal – n (%)	0	61 (24)	<b>0.01</b>
<b>ERCP complications</b>			
Bleeding – n (%)	47 (14.7%)	27 (10.6%)	0.18
Wirsung cannulation – n (%)	4 (1.3%)	16 (6.3%)	<b>0.01</b>
Pain or difficulty in sedation – n (%)	4 (1.3%)	14 (5.5%)	<b>0.01</b>
Duodenal perforation – n (%)	3 (0.9%)	7 (2.8%)	0.18

---

SD: standard-deviation; min-max: minimum and maximum; IQR: interquartile range; n: number of patients; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus; CVE: cardiovascular event; CKD: chronic kidney disease; INR: *International normalized ratio*; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; US: trans-abdominal ultrasound; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance or cholangioresonance; LC: laparoscopic cholecystectomy; IOC: intraoperative cholangiography; CBDE: common bile duct exploration. *p*: statistical significance. Chi-square test was used for categorical variables. Student's *t* test used for continuous variables of normal distribution, and Mann-Whitney test used for continuous variables with non-parametric distribution.

**Table 2.** Different therapeutic methods used to treat choledocholithiasis in

Group 2 patients

<b>Group 2 patients</b>	
<b>With resolution – n (%)</b>	203 (79.9)
ERCP – n (%)	109 (42.9)
PTC – n (%)	21 (8.2)
CBDE – n (%)	62 (24.4)
Biliodigestive derivation – n (%)	11 (4.3)
<b>Without resolution – n (%)</b>	51 (20.1)

n: number of patients.



**Table 3.** Prognostic factors for the resolution of choledocholithiasis with one ERCP only

	<b>OR (CI)</b>	<b>P</b>
<b>Risk factors</b>		
Age	1.008 (1.002 - 1.013)	<b>0.01</b>
Basal serum total bilirubin	1.02 (1.01 – 1.03)	<b>0.01</b>
Previous CBDE	2.44 (1.79 - 3.33)	<b>0.01</b>
Stone above hepatic ducts confluence	1.44 (1.15 – 1.81)	<b>0.01</b>
Suprapapillary opening	1.42 (1.18 – 1.70)	<b>0.01</b>
Stone retained at cystic duct or Mirizzi	2.12 (1.78 – 2.51)	<b>0.01</b>
Bile duct dilatation in ERCP	1.50 (1.01 – 2.26)	<b>0.05</b>
<b>Protective factors</b>		
Any pre-ERCP image exam at same institution	0.59 (0.47 – 0.75)	<b>0.01</b>
Stone retained at duodenal papilla	0.56 (0.40 – 0.80)	<b>0.01</b>

OR: *odds-ratio*; CI: confidence interval. ERCP: endoscopic retrograde

cholangiopancreatography; CBDE: common bile duct exploration; *p*: statistical significance. Multiple linear regression was used to identify the independent variables.

**Table 4.** Clinical and laboratorial outcomes and subsequent procedures

	<b>Group 1 = 320</b>	<b>Group 2 = 254</b>	<b>P</b>
<b>Post-procedures complications</b>			
Acute pancreatitis – n (%)	20 (6.3)	4 (1.6)	<b>0.01</b>
Complicated acute pancreatitis – n (%)	3 (0.9)	3 (1.2)	1.00
Liver hematoma – n (%)	0	47 (8.2)	<b>0.01</b>
Acute cholangitis – n (%)	1 (0.3)	12 (4.7)	<b>0.01</b>
Liver abscess – n (%)	1 (0.3)	12 (4.7)	<b>0.01</b>
Intra-abdominal fluid collections – n (%)	9 (2.8)	13 (5.1)	0.22
Portal vein thrombosis – n (%)	5 (1.6)	6 (2.4)	0.69
<b>Post-procedures laboratorial exams</b>			
Hemoglobin - mean in g/dL ( $\pm$ SD)	11.8 ( $\pm$ 1.6)	12.1 ( $\pm$ 1.9)	0.63
Creatinine - median in mg/dL (min-max)	0.7 (0.3-8.3)	0.7 (0.3–5.9)	0.75
Amilase - median in U/L (IQR)	71 (68)	61 (69)	<b>0.04</b>
Lipase – median in UI/L (IQR)	48 (74)	38 (59)	<b>0.05</b>
Total bilirrubine - median in mg/dL (min-max)	1.1 (0.3-26.4)	1.3 (0.3-27.2)	<b>0.05</b>
INR - median (min-max)	1.0 (0.8-5.1)	1.0 (0.8-13.0)	0.89
<b>Post-ERCP surgical procedures</b>			
LC – n (%)	175 (54.7)	107 (42.1)	<b>0.01</b>
LC on the day after ERCP – n (%)	21/175 (12.0)	14 /107 (13.0)	0.93
IOC – n (%)	87/175 (49.7)	91 (85.0)	<b>0.01</b>
Cholelithiasis at IOC – n (%)	0	70/91 (76.9)	<b>0.01</b>
Trans-cystic catheter – n (%)	0	6/91 (6.5)	<b>0.01</b>
CBDE – n (%)	0	90 (35.4)	<b>0.01</b>
Conventional (open)	-	32/90 (35.6)	
Laparoscopic	-	30/90 (33.3)	
Converted	-	28/90 (31.1)	
Trans-cystic – n (%)	-	3/90 (0.3)	
Coledochotomy – n (%)	-	87/90 (96.7)	
Primary suture closing– n (%)	-	38/90 (42.2)	
T-tube – n (%)	-	52/90 (57.8)	
Biliodigestive derivation – n (%)	0	11 (4.3)	<b>0.01</b>
Jejunal – n (%)	-	8/11 (72.7)	
Duodenal – n (%)	-	3/11 (27.3)	
<b>Procedures performed</b>			
Procedures per patient – mean ( $\pm$ SD)	1.0	2.4	<b>0.01</b>
Total ERCP – n	320	533	
Total PTC - n	0	86	
<b>Other outcomes</b>			
Total admissions per patient – mean ( $\pm$ SD)	1.0	2.3	<b>0.01</b>
Hospital length – median in days (IQR)	7 (8)	19 (25)	<b>0.01</b>

Follow-up – median in days (IQR)	125 (703)	468 (1014)	<b>0.01</b>
Ursacol prescription – n (%)	2 (0.6)	21 (8.3)	<b>0.01</b>
Death due any cause – n (%)	11 (3.4)	22 (8.7)	<b>0.01</b>
Death due to biliary causes – n (%)	0	15/22	<b>0.01</b>
Time until death – median in days (IQR)	637 (765)	76 (518)	<b>0.01</b>

---

SD: standard-deviation; min-max: minimum and maximum; IQR: interquartile

range; n: number of patients; INR: *International normalized ratio*; ERCP:

endoscopic retrograde cholangiopancreatography; PTC: percutaneous

transhepatic cholangiography; LC: laparoscopic cholecystectomy; IOC:

intraoperative cholangiography; CBDE: common bile duct exploration. *p*:

statistical significance. Chi-square test was used for categorical variables.

Student's *t* test used for continuous variables of normal distribution, and Mann-

Whitney test used for continuous variables with non-parametric distribution.

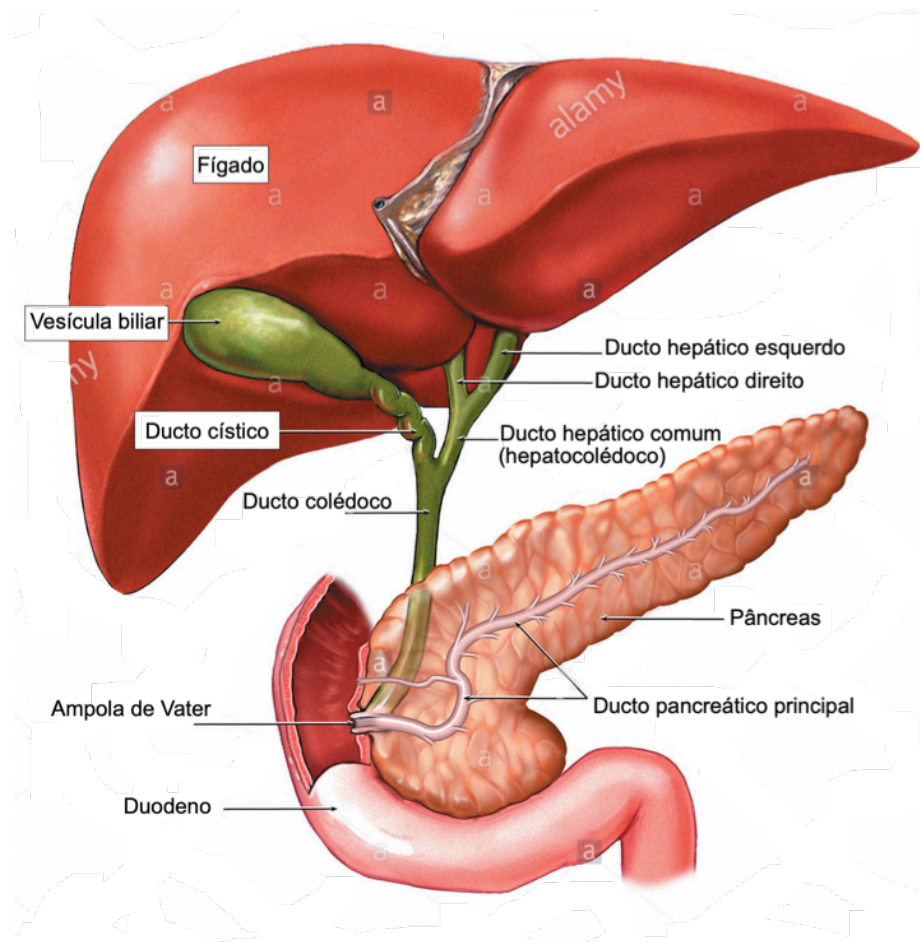
## **6. PERSPECTIVAS**

O artigo derivado dessa dissertação e presente nessa tese foi enviado para publicação no *Surgical Endoscopy*, periódico da *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeon (SAGES)*, após revisão editorial realizada pela *American Journal Experts (AJE)*. O estudo reforça a necessidade de identificar casos de difícil remoção endoscópica dos cálculos, frente à diferença de desfechos clínicos entre os dois grupos.

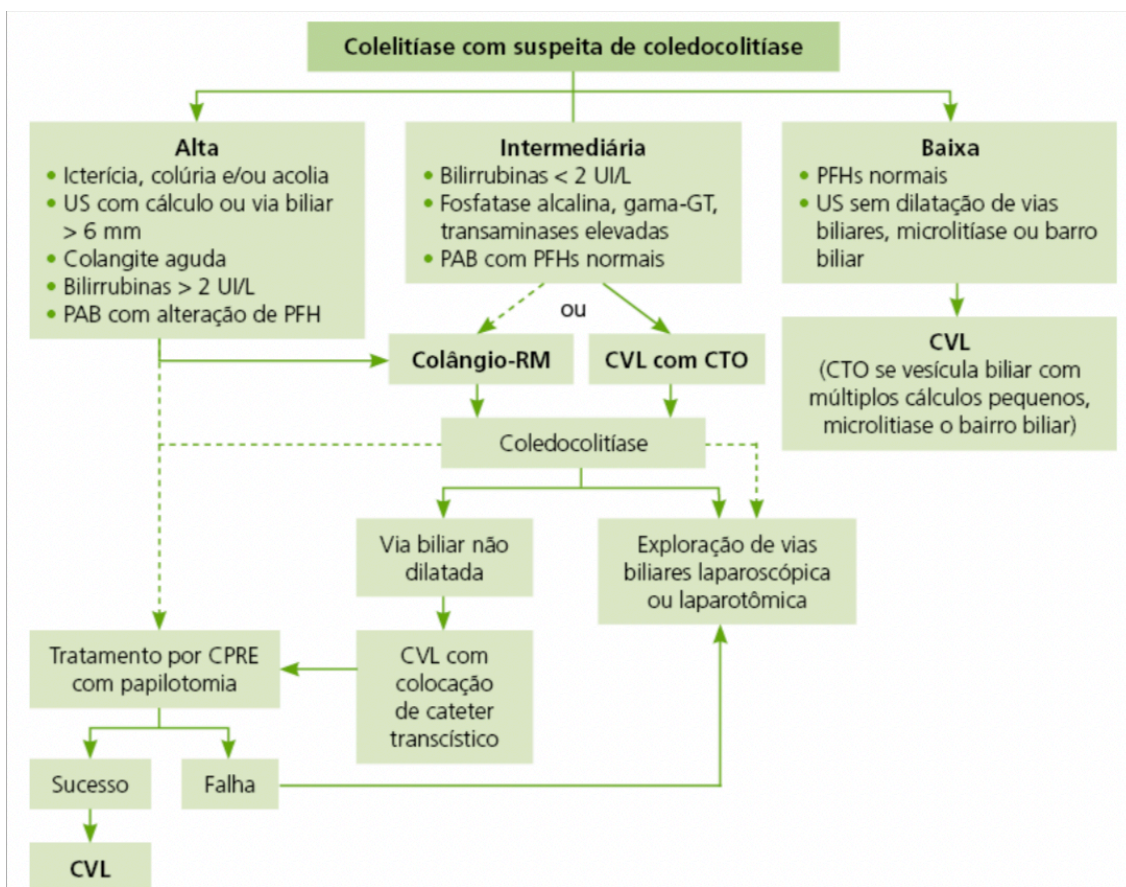
Um estudo prospectivo e randomizado, incluindo os pacientes com as variáveis preditores de insucesso aqui identificadas, e em estudos prévios, pode responder qual a melhor sequência terapêutica para lidar com esses casos.

## **7. ANEXOS**

**7.1 Figura 1:** Anatomia das vias biliares extra-hepáticas e relação com estruturas próximas. Adaptada de [www.alamy.com](http://www.alamy.com).



**7.2 Fluxograma 1:** Algoritmo para manejo da suspeita de coledocolitíase. Adaptado de Rohde, Luiz ; Osvaldt, Alessandro Bersch. Rotinas em Cirurgia Digestiva, 3a edição, capítulo 64, Artmed, Porto Alegre, 2018.



**FIGURA 64.3** Fluxograma para tratamento da coledocolitíase.

CTO, colangiografia transoperatória; colângio-RM, colangiressonância magnética; CPRE, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica; CVL, colecistectomia videolaparoscópica; gama-GT, gamaglutamiltransferase; PAB, pancreatite aguda biliar; PFH, prova de função hepática; US, ultrassonografia.