

# A importância da semiologia no diagnóstico diferencial das icterícias aliada a exames complementares

The importance of semiology on the differential diagnosis of jaundices associated to complementary exams

Camila Aparecida Polli<sup>1</sup>, Ana Carolina de Alencar Gonçalves<sup>1</sup>, Alessandra Defácio<sup>1</sup>, Priscila Bechaalani<sup>1</sup>,  
Camila Marquezini de Moraes<sup>2</sup>, Roberto Anania de Paula<sup>3</sup>

## Resumo

O diagnóstico diferencial das doenças que cursam com icterícia é fundamental pois as alterações de captação, conjugação e colestase intra-hepática são tratadas clinicamente enquanto que a obstrução extra-hepática tem, em geral, tratamento cirúrgico. O objetivo desta revisão é enfatizar a importância da semiologia no diagnóstico diferencial das icterícias e, secundariamente, mostrar a importância da epidemiologia e expor os principais exames complementares. Com esta finalidade foi realizada uma revisão de artigos científicos indexados no sistema Medline/Lilacs, Ebsco e Scielo que abordam essa temática. A abordagem inicia-se com anamnese enfatizando as características da icterícia, hipocolia/acolia fecal, prurido, colúria, dor abdominal ou febre. Ao exame físico, atentar para icterícia, vesícula palpável, escarificações cutâneas e sinais de hepatopatia. É relevante a incidência preferencial por faixa etária e na população em geral. Assim, direciona-se a uma hipótese diagnóstica que deve ser investigada com bilirrubina total e frações, transaminases, gama glutamil transferase e fosfatase alcalina. Ultrassom é exame de imagem inicial podendo ser seguido por tomografia computadorizada, ultrassom endoscópico e colangiorressonância para confirmação etiológica. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada deve ser reservada para finalidades terapêuticas. A investigação clínica aprofundada ressaltando a epidemiologia e um exame físico detalhado são capazes de direcionar a um diagnóstico diferencial das icterícias "cirúrgicas" e "não cirúrgicas" e os resultados dos exames associados à discussão clínica,

visam a comprovação do diagnóstico definitivo.

**Descritores:** Icterícia, Hiperbilirrubinemia, Colestase, Diagnóstico diferencial

## Abstract

The differential diagnosis of the diseases that causes jaundice is essential because the disturbance of capture, conjugation and intrahepatic cholestasis are clinically treated while the extrahepatic has, generally, surgery treatment. The objective of this review is to emphasize the importance of semiology on the differential diagnosis of jaundices and, secondarily, demonstrate the importance of epidemiology and explain the principal complementary exams. With this purpose it was realized a review of scientific articles on the databasis of Medline/Lilacs, Ebsco and Scielo that refer to the theme of differential diagnosis of the jaundices. The initial approach begin with a detailed patient's history emphasising the jaundice characteristic, pale feces, pruritus, choluria, abdominal pain or fever. On the physical examination, verify the presence of icterus, palpable gall bladder, skin scarification and signs of liver disease. It is relevant the preferential incidence per age and on the general population. Then the considered hypothesis should be investigated with the measurement of serum bilirubina, transaminases, gamma glutamyl transferase and fosfatase alkaline. Ultrasonography Ultrasound is the initial image exam and could be followed by computed tomography, endoscopic ultrasound and magnetic cholangioresonance to confirm the etiologic diagnosis. The endoscopic retrograde cholangiography should be reserved for therapeutic proposal. The detailed clinical investigation considering the epidemiology and a careful physical examination are able to direct us to a differential diagnosis of the obstructive and non-obstructive jaundices. The results of complementary exams combined to the clinical discussion aim for the proof of the definitive diagnosis.

**Key words:** Jaundice; Hyperbilirubinemia; Cholestasis; Diagnosis, differential

1. Acadêmico do 4º Ano da Faculdade de Medicina de Jundiaí

2. Acadêmico do 5º Ano da Faculdade de Medicina de Jundiaí

3. Professor Doutor Titular da Disciplina de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Jundiaí

**Trabalho realizado:** Disciplina de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Jundiaí

**Endereço para correspondência:** Camila Polli. Rua Anchieta, 77 – aptº 31 – Centro – CEP: 13201-804 - Jundiaí – SP. E-mail: caks\_med@hotmail.com

## Introdução

Icterícia é a coloração amarelada da pele, conjuntiva e palato que se torna clinicamente aparente quando a bilirrubina (Br) sérica atinge níveis superiores à 2mg/dl<sup>1</sup>. Sua fisiopatologia pode envolver três distintos mecanismos: aumento de produção de bilirrubina, deficiência de captação ou conjugação e alteração da excreção biliar. A hiperbilirrubinemia indireta ocorre quando há aumento da produção de bilirrubina ou diminuição da captação ou conjugação estando relacionada às anemias hemolíticas, uso de medicamentos, Crigler Najjar I e II, Síndrome de Gilbert e causas adquiridas de hemólise tais como queimaduras, hematomas e reações transfusionais<sup>2</sup>. A hiperbilirrubinemia predominantemente direta resulta de alterações da excreção da bilirrubina incluindo defeitos de excreção e obstrução biliar. As principais causas de defeitos de excreção incluem hepatite viral ou alcoólica, cirrose, colestase induzida por medicamentos, gravidez, desordens auto-imunes, Dubin-Johnson e Rotor<sup>2</sup>. A obstrução biliar extra-hepática pode resultar de diversas doenças incluindo coledocolitíase, estenoses biliares benignas, câncer periampolar, colangiocarcinoma, tumor de Klatskin, colangite, pancreatite biliar aguda e pancreatite crônica<sup>2,3</sup>.

O diagnóstico diferencial das doenças que cursam com icterícia é fundamental, já que as alterações de captação, conjugação e colestase intra-hepática são tratadas clinicamente enquanto que a obstrução extra-hepática tem, em geral, tratamento cirúrgico<sup>3,4</sup>. A maioria dos diagnósticos pode ser estabelecido ainda na fase propedêutica sendo os dados clínicos e do exame físico fundamentais para o esclarecimento da possível etiologia da icterícia<sup>1,4</sup>.

O objetivo do presente trabalho é enfatizar a importância da semiologia para o diagnóstico diferencial das icterícias em adultos associada a exames complementares. Secundariamente, mostrar a importância do conhecimento da epidemiologia das doenças que cursam com icterícia para o diagnóstico diferencial e expor os principais exames complementares para as principais etiologias.

## Materiais e Método

Foi realizada uma revisão de artigos científicos indexados no sistema de dados Medline, Lilacs, Ebsco e Scielo com as palavras "diagnostico and ictericia" que abordavam a temática do diagnóstico diferencial das icterícias selecionando-os de acordo com a qualidade e ano de publicação.

## Resultados e Discussão

A primeira etapa para o diagnóstico diferencial das

icterícias consiste em uma história clínica minuciosa com ênfase às características da icterícia, presença de hipocolia ou acolia fecal, prurido, colúria, dor abdominal ou febre<sup>5</sup>. Entretanto, é importante salientar que alguns sinais ocorrem mais tardiamente que outros e, ao elaborar um raciocínio clínico, deve-se considerar o conjunto de sintomas e sinais apresentados pelo paciente.

Estudos demonstram que em 50 a 55% dos casos a causa correta da icterícia pode ser determinada pelos sintomas referidos pelo paciente e a associação com achados do exame físico aumenta a acurácia diagnóstica. Além disso, ao se considerar sexo e idade há incremento de 3-5% na acurácia e, ao incluir a epidemiologia, acréscimo similar. Dessa maneira, apenas 25-30% dos casos demandam exames complementares para se estabelecer o diagnóstico etiológico<sup>6</sup>.

As características da icterícia, bem como os sinais e sintomas que a precedem direcionam o raciocínio clínico. Colúria, hipocolia ou acolia fecal e prurido são características de hiperbilirrubinemia direta (Figura 1). A presença de uma icterícia progressiva sem regressão é típica de carcinoma de cabeça de pâncreas<sup>7,8</sup>, enquanto manifestações flutuantes e com remissões espontâneas associadas a episódios de sangramento intestinal orientam o diagnóstico para carcinoma de ampola de Vater<sup>7,9</sup>. Uma icterícia intermitente com pico em horas ou dias pode sugerir coledocolitíase<sup>7,9</sup> e, na presença de febre, calafrios, dor e confusão mental considerar colangite (Figura 2). Apresentações brandas e persistentes associadas a sinais de anemia indicam anemia hemolítica e, quando leve e intermitente agravada por jejum e exercícios físicos sugere Síndrome de Gilbert. A presença de anorexia, náuseas, intolerância alimentar ou ao cigarro, mialgia, astenia, fadiga, cefaléia e febre no período que precede a icterícia é sugestivo de hepatopatia viral<sup>10</sup>. Na anamnese deve-se também aten-

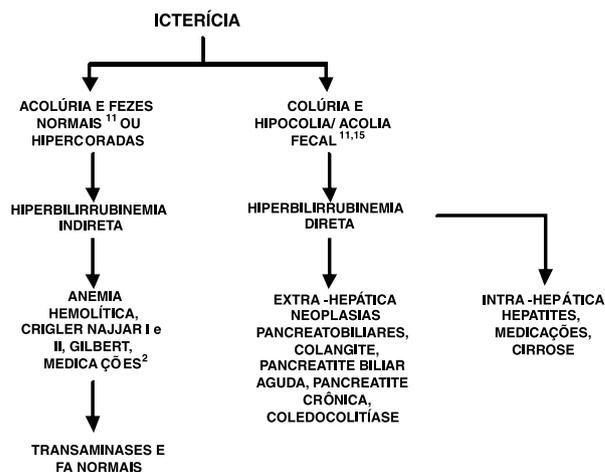


FIGURA 1. Diagnóstico diferencial hiperbilirrubinemias direta e indireta.

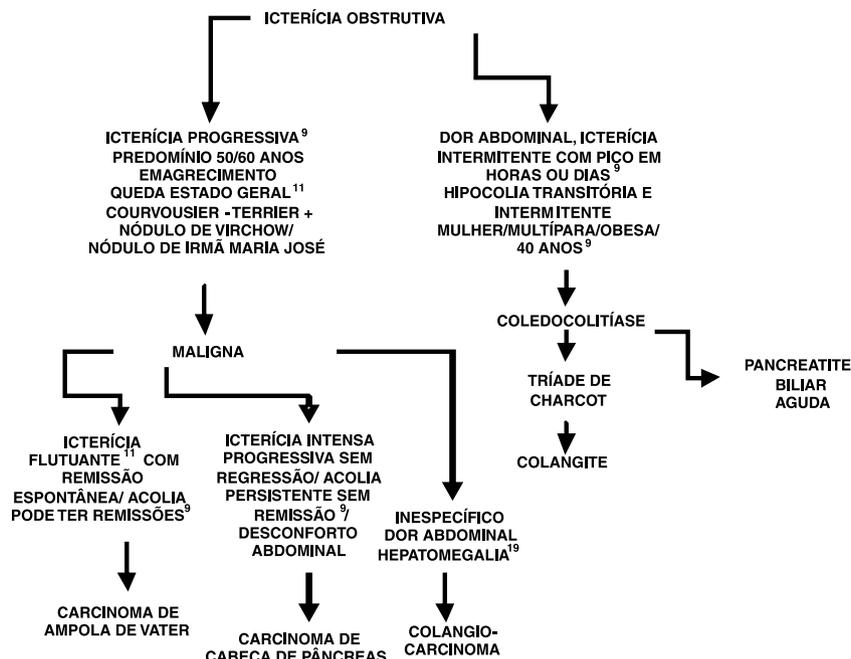


FIGURA 2. Diagnóstico diferencial das icterícias obstrutivas – principais etiologias.

tar à idade do paciente dada a incidência preferencial de neoplasias malignas entre a quinta e sexta década de vida<sup>11</sup>, de hepatite A em crianças e adolescentes<sup>4</sup>, Crigler Najjar I em neonatos e Crigler Najjar II no primeiro ano de vida, coledocolitíase em mulheres na quarta década de vida, principalmente obesas e multiparas. É imprescindível delinear o contexto ambiental e epidemiológico do paciente considerando o local de nascimento, viagens a áreas endêmicas de esquistossomose, hepatites, leptospirose<sup>4</sup> e brucelose<sup>12</sup> incluindo, quando plausível, zoonoses no diagnóstico diferencial das icterícias.

Ainda na anamnese deve-se pesquisar história de emagrecimento e queda do estado geral sugestivas de neoplasia e, também, por cirurgias prévias favorecendo o diagnóstico de estenoses cicatriciais ou cálculos residuais. É essencial o questionamento acerca do uso de medicamentos tais como fitoterápicos, andrógenos, anticoncepcional hormonal oral, pirimidazina, neurolépticos<sup>5</sup> ou bebida alcoólica. Ressalta-se a importância de investigar transfusões sanguíneas, contato com sangue e secreções, uso de drogas injetáveis que são situações favoráveis à infecção pelos vírus da hepatite B e C<sup>4,10</sup>. História familiar de icterícia e de anemias são importantes pois sugerem doenças congênitas e deficiências enzimáticas.

O exame físico minucioso é também uma etapa essencial para o esclarecimento da etiologia da icterícia<sup>11,5</sup> sendo importante a comprovação da icterícia, presença de escarificações cutâneas, sinais de hepatopatia, anemia ou vesícula palpável. Achados tais

como hepatoesplenomegalia dolorosa<sup>13</sup>, superfície do fígado nodular à palpação<sup>13</sup>, aranhas vasculares, eritema palmar, atrofia muscular, ginecomastia, ascite<sup>3</sup> e veias periumbilicais dilatadas associados à história de alcoolismo são sugestivos de cirrose hepática. A hepatomegalia dolorosa acompanhada de angiomas estelares, náusea, febre, dor, sopro arterial sobre o fígado com história de alcoolismo sugerem hepatite alcoólica aguda. A presença de sinais de anemia, queda do estado geral, vesícula palpável, massas palpáveis ou linfadenomegalias sugerem obstrução maligna<sup>11</sup>.

A análise cuidadosa destes dados direciona a uma hipótese diagnóstica (HD) e, então, segue-se a investigação com exames complementares que oferecem variada contribuição para o diagnóstico<sup>6</sup>. Alguns autores sugerem que a triagem laboratorial deve ser iniciada pela determinação do urobilinogênio urinário<sup>2</sup>. Em geral, função hepática (bilirrubina total e frações, transaminases, gama-glutamiltransferase, fosfatase alcalina, proteína total e frações, albumina) e hemograma são os primeiros exames solicitados. Estudos demonstram que estes exames excluem o diagnóstico diferencial em 12-18% dos casos e, em apenas 1% alteram a HD sendo que, na maioria das vezes, apenas corroboram com a hipótese aventada<sup>6</sup>. Os níveis séricos das frações das bilirrubinas (Br) elucidam o padrão topográfico e, valores de Br totais maiores que 20 mg/dl são altamente sugestivos de afecção maligna biliar<sup>11</sup>. Há aumento significativo nas dosagens de FA e GGT frente a obstrução mecânica dos ductos e canalículos biliares<sup>6</sup>.

Embora a propedêutica seja crucial na investigação da icterícia, técnicas de imagem são necessárias para a confirmação diagnóstica<sup>6,7,5,14</sup> e o diagnóstico etiológico da obstrução extra-hepática, além da importância para avaliação pré-operatória e estadiamento diante de causas neoplásicas<sup>7</sup>. Dentre os exames de imagem disponíveis, estudos sugerem que o ultrassom (US) deve ser o exame inicialmente solicitado<sup>6,3,7,15</sup> e, quando inconclusivo, seguido pela tomografia computadorizada (TC)<sup>6,7</sup>. Outros exames de imagem devem ser reservados para casos especiais após triagem básica devido seu alto custo.

Na maioria dos casos o US permite identificar o nível de obstrução e diferenciar icterícia obstrutiva de doença colestática intra-hepática<sup>7</sup>. Na ausência de dilatação de vias biliares extra-hepáticas reforça-se a HD de hepatite ou cirrose. Dilatação intra-hepática com via biliar principal normal sugere câncer peri-hilar como no tumor de Klatskin. Dilatação das vias biliares extra-hepáticas indica carcinoma de cabeça de pâncreas, carcinoma de Ampola de Vater, colangiocarcinoma ou pancreatopatia crônica, sobretudo na vigência do sinal de Courvoisier-Terrier<sup>8,16</sup>. Quando há presença de dor e cálculos vesiculares direciona-se a HD para Coledocolitíase.

A evolução da TC, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) e US além do desenvolvimento da RNM e US endoscópico promoveu avanços no diagnóstico e estadiamento de malignidades pancreatobiliares que compõem rol de diagnósticos diferenciais das icterícias obstrutivas. O uso da TC multislice com reconstrução multiplanar pode demonstrar claramente o sítio da obstrução permitindo a diferenciação entre diferentes causas de obstrução e auxiliando no plano de tratamento<sup>17</sup>. O US endoscópico apresenta sensibilidade de mais de 90% na detecção de tumores periampulares e pancreáticos e, segundo ANG permite evitar 30% de intervenções desnecessárias. Esse método tem a vantagem de identificar invasões vasculares e possibilitar a biópsia de lesões suspeitas auxiliando na abordagem terapêutica e estadiamento<sup>14</sup>. A CPRE tem sensibilidade de 64% no diagnóstico de doenças pancreatobiliares, mas pouca acurácia no estadiamento tumoral. Apresenta ainda risco de complicações graves tais como pancreatite aguda devendo, portanto, ser utilizado com finalidade terapêutica<sup>8,14</sup> em pacientes com icterícia severa ou colangite que necessitam de descompressão imediata<sup>7,14</sup>. A colangiografia transhepática percutânea (CTP) é considerada técnica invasiva sendo utilizada apenas quando é indispensável obter amostra histológica da lesão após tentativa frustrada com CPRE<sup>14</sup>. A colangiorressonância é um método promissor altamente efetivo, não

invasivo e com maior eficácia para determinar localização e extensão de patologias pancreatobiliares<sup>14</sup>, mas dado seu alto custo tem sido reservada para casos especiais<sup>6,8,16,18</sup>.

Estudos relacionados a neoplasias pancreáticas sugerem que o risco de malignidade relacionado a exames de imagem demonstrando presença de dilatação de ducto pancreático com ou sem dilatação de vias biliares é comparável à presença de icterícia obstrutiva clinicamente determinada conferindo às técnicas de imagem modesto incremento no valor diagnóstico em relação à semiologia<sup>6,16</sup>.

Estudos recentes relatam uso de marcadores bioquímicos como o ácido siálico<sup>3</sup> no diagnóstico diferencial de neoplasias hepáticas e pancreatobiliares sugerindo que seja marcador de crescimento tumoral já que níveis séricos foram significativamente maiores em icterícias relacionadas a neoplasias que nos casos não relacionados, mas considerando fato de que pode haver aumento desse marcador em estados inflamatórios este não é um método apropriado para o diagnóstico diferencial. Até o momento não existem estudos comprovando a eficácia de marcadores bioquímicos no diagnóstico diferencial das icterícias.

## Conclusão

A investigação clínica aprofundada e um exame físico detalhado são cruciais na avaliação do paciente icterício sendo possível direcionar o diagnóstico diferencial das icterícias "cirúrgicas" e "não cirúrgicas" através da semiologia. Além disso, dada à incidência preferencial de doenças em algumas idades e na população em geral, a faixa etária e a prevalência na população podem orientar o raciocínio clínico no diagnóstico etiológico da icterícia. Os principais exames laboratoriais são BTF, transaminases, GGT, FA, proteína total e frações, hemograma e urobilinogênio urinário. BTF elucida padrão topográfico, GGT e FA aumentam em obstrução mecânica de vias biliares, transaminases aumentadas sugerem causa intra-hepática e hemograma tem pouco valor no diagnóstico diferencial. Os principais exames de imagem são ultrassom, tomografia computadorizada, ultrassom endoscópico, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e colangiorressonância magnética. O US deve ser o primeiro exame de imagem solicitado na investigação da icterícia seguido pela TC. Colangiorressonância é um método promissor e altamente eficaz com uso limitado pelo alto custo e a CPRE deve ser reservada apenas para finalidades terapêuticas. Os resultados dos exames de imagem associados à semiologia direcionam à comprovação do diagnóstico definitivo.

## Referências Bibliográficas

1. Strauss E. Diagnóstico diferencial das icterícias. *Prat Hosp*. 1988; 3(5): 17-21.
2. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. [Review] *Am Fam Physician*. 2004; 69: 299-304.
3. Cylwik B, Chrostek L, Zalewski B, Dabrowski A, Szmitkowski M. Serum total sialic acid in differential diagnostics of jaundice caused by malignant and nonmalignant diseases: a ROC curve analysis. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:2317-22.
4. Martinelli ALC. Icterícia. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2004;37(3/4):246-52.
5. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. [Review] *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5:776-82.
6. de Bree E, Tsiftsis DD, Santos RM, Lavelle SM, Cuervas-Mons V, Gauthier A, et al. Objective assessment of the contribution of each diagnostic test and of the ordering sequence in jaundice caused by pancreatobiliary carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(4):438-45.
7. Valls C. L'ictère nu : rôle du radiologue dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique. [Revue] *J Radiol*. 2006; 87: 460-78.
8. Ross WA, Wasan SM, Evans DB, Wolff RA, Trapani LV, Staerkel GA, et al. Combined EUS with FNA and ERCP for the evaluation of patients with obstructive jaundice from presumed pancreatic malignancy. *Gastrointest Endosc*. [serial on line] 2008; [cited 2008 April 12] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00165107>
9. Jinick Brook HJ. Diagnóstico diferencial: etapa clinica. Jinick Brook HJ. *El enfermo icterico*. 3ª ed. Mexico (D.F.) Interamerica; 1970. p. 44-72.
10. Focaccia R. Hepatites virais. In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002. v.1, p.289-90.
11. Schanaider A, Perrota U, Correia MM. Icterícias: diagnóstico diferencial. *J Bras Med*. 1993; 64:168-70.
12. Pappas G, Christou L, Akritidis NK, Tsianos EV. Jaundice of unknown origin: Remember zoonoses! [Review] *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41:505-8
13. Soares PRB, Mattos AA. Algoritmo para o diagnóstico diferencial das icterícias. *Momento & Perspectiv Saúde*. 1987; 1:58-9.
14. Barinagarrementeria R. Actualidades en el manejo endoscópico de la ictericia obstructiva maligna. [Revisión] *Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70(supl.1): 95-106.
15. Franchi-Teixeira AR, Antoniali F, Boin IFSF, Leonardi LS. Icterícia obstructiva: diagnóstico laboratorial e de imagem. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30:198-208.
16. Agarwal B, Krishna NB, Labundy JL, Safdar R, Akduman EI. EUS and/or EUS-guided FNA in patients with CT and/or magnetic resonance imaging findings of enlarged pancreatic head or dilated pancreatic duct with or without a dilated common bile duct. *Gastrointest Endosc*. [serial on line] 2008; [cited 2008 April 12] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00165107>
17. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. MR imaging of acute biliary disorders. [Review] *Radiographics*. 2007; 27:477-95.
18. Ang TL, Teo EK, Fock KM. Endosonography- vs. endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based strategies in the evaluation of suspected common bile duct stones in patients with normal transabdominal imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 1163-70.
19. Gore RM, Shelhamer RP. Biliary tract neoplasms: diagnosis and staging. [Review] *Cancer Imaging*. 2007;7 (Spec No A):S15-23.

Trabalho recebido: 12/12/2007

Trabalho aprovado: 21/07/2008