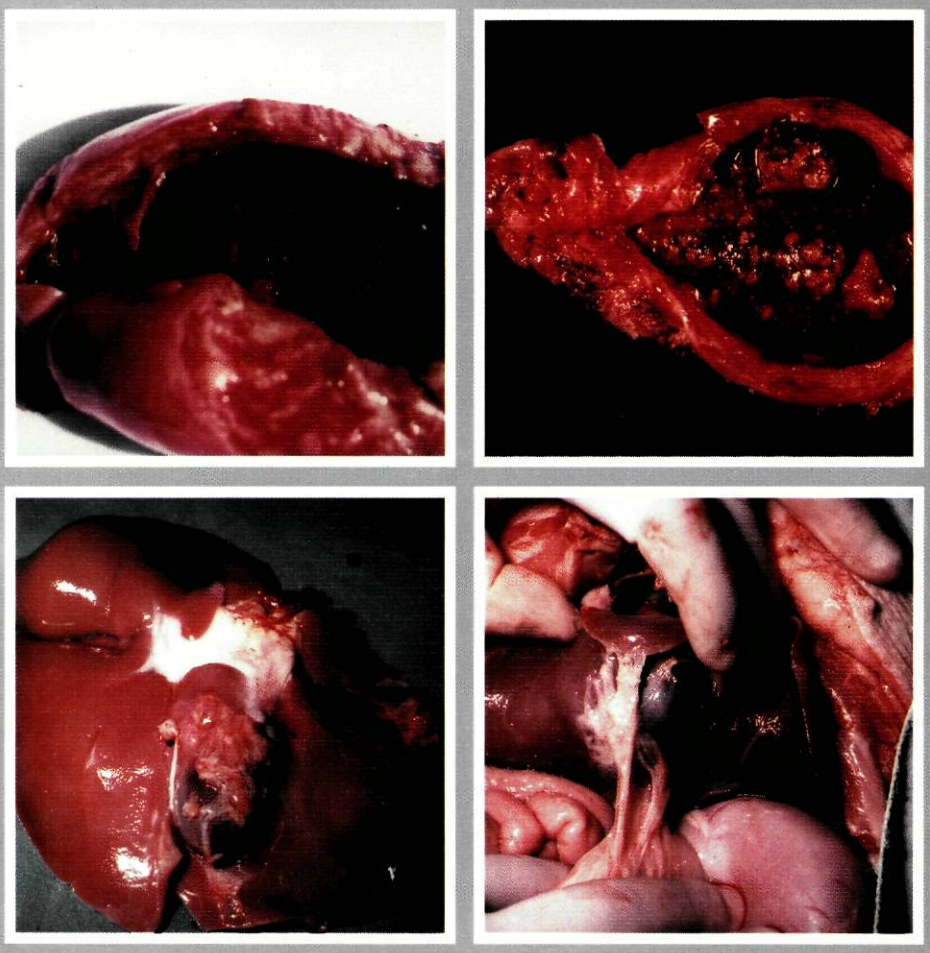
João Paulo Meireles de Araújo Teixeira



# Colecistite Aguda
## Aspectos Clínicos e Experimentais

Porto, 1998

João Paulo Meireles de Araújo Teixeira

# COLECISTITE AGUDA
## Aspectos Clínicos e Experimentais

*Orientador: Prof. Doutor António Braga*
*Co-orientador: Prof. Doutor Vaz Saleiro*

Porto • 1998

*Dissertação de candidatura ao grau de Doutor, apresentada à Faculdade de Medicina do Porto*

*Artigo 48, parágrafo 3 - A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.*
*(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto - Decreto-Lei nº 19337 de 29 de Janeiro de 1931).*

## CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira
Doutor José Augusto Fleming Torrinha
Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia Silva
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor António Alberto Falcão de Freitas
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor Valdemar Miguel Botelho Santos Cardoso
Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Luis Tomé Rocha Ribeiro
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira
Doutor António Germano Pina Silva Leal
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutora Maria Conceição Fernandes Marques Guimarães
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Doutor Luis António Mota Prego Cunha Soares de Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo

Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Meneses
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira
Doutor José Agostinho Marques Lopes
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares da Silva
Doutor Daniel Filipe de Lima Moura

## PROFESSORES JUBILADOS

Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor António Carvalho Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Ferreira
Doutor João Silva Carvalho
Doutor Joaquim Oliveira Costa Maia
Doutor José Fernando Barros Castro Correia
Doutor José Pinto de Barros
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga

## PROFESSORES APOSENTADOS

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues Cruz
Doutor Francisco de Sousa Lé
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

*Ao Prof. Doutor António Braga*

*À memória do Prof. Doutor Vaz Saleiro*

*Ao Prof. Doutor Freitas da Fonseca*

*Ao Prof. Doutor Robert Bailey*

*Ao Serviço onde me fiz Cirurgião*

*Aos meus Pais*
*À Rita*
*e ao João Pedro*

# AGRADECIMENTOS

Reconhecida a atenção dispensada pelo Serviço onde trabalhamos à cirurgia laparoscópica, foi com entusiasmo que aceitamos o desafio que nos foi proposto de estudar aquela técnica no tratamento da colecistite aguda, como tema da dissertação de Doutoramento, que temos a honra de apresentar ao Douto Conselho Científico da Faculdade de Medicina do Porto.

Ao terminar a sua elaboração, é chegado o momento de agradecer a todos aqueles que nos ajudaram, permitindo a sua concretização.

Por imperativo de consciência e de justiça as minhas primeiras palavras são de gratidão, amizade, estima e muita admiração para com o meu Director de Serviço, sentimentos estes profundos, difíceis de exprimir.

O Prof. António Braga, cirurgião e universitário de alto nível, co-regente da disciplina onde somos assistente, muito nos honrou em orientar o presente trabalho. Proporcionou-nos os maiores incentivos, gastando muitas horas na revisão do texto. Por isso, lhe manifestamos o nosso indelével reconhecimento.

Torna-se difícil exprimir em palavras, a nossa gratidão para com o Prof. Vaz Saleiro, cuja competência e disponibilidade muito fizeram sentir na conveniente interpretação dos achados histológicos. Com muita emoção, prestamos sentida homenagem à sua Memória.

O Prof. Vitor Faria teve a gentileza de nos aconselhar na revisão final da parte experimental do nosso trabalho, sugerindo-nos avisados conselhos.

O Prof. Freitas da Fonseca deu-nos uma valiosa e imprescindível ajuda nos exames baceriológicos da bílis que foram fundamentais na investigação experimental, no que teve a colaboração dos Drs. Nuno Pontinha Rodrigues e Fernando Friões.

A Profª Isabel Ramos esclareceu-nos em várias dúvidas, na apreciação das diversas ecografias.

O Dr. Armando Ribeiro realizou, com a sua habitual eficiência, as C.P.R.E. e esfincterotomias endoscópicas, em alguns operados.

A competência do Prof. Henrique de Barros foi muito importante para a correcta valorização estatística dos nossos resultados.

O Dr. Luis Malheiro ajudou-nos em todas as experiências realizadas no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina do Porto, onde sempre pudemos beneficiar da disponibilidade do Médico-Veterinário Dr. Fernando de Carvalho e do preparador Sr. Luis Bastos.

Não podemos deixar de manifestar o nosso reconhecimento ao Serviço onde nos fizemos cirurgião, por todo o apoio e facilidades concedidas, destacando, de modo muito particular, o Dr. Abílio Gomes com quem nos iniciamos na difícil arte que escolhemos.

Do mesmo modo, aos Drs. Jaime Rocha Reis, Adolfo Gama, J. Rocha Coutinho e Prof. A. Costa Cabral em cujos grupos estivemos integrados, testemunhamos o nosso reconhecimento pelo muito que a sua diferenciação técnica se fez sentir na nossa formação.

Seja-nos, igualmente, permitido enaltecer a competência técnica e docente que sempre apreciamos no Prof. A. Carlos Saraiva.

Na pessoa do Dr. José Ramalhão, cirurgião distinto e de quem recebemos sempre provas de inexcedível amizade, cumprimentamos todos os restantes elementos do Serviço.

Finalmente, dedicamos uma palavra de gratidão para com os Profs. Moreno González e Robert Bailey que nos permitiram realizar nos seus Serviços frutuosos estágios, o último dos quais foi decisivo para a nossa preparação em cirurgia laparoscópica.

A secretária do Serviço onde trabalhamos - D. Cristina Moura - muito nos ajudou na dactilografia dos elementos bibliográficos.

A nossa Família, de modo muito especial a minha Mulher, proporcionou-nos sempre o amparo e compreensão indispensáveis para a concretização deste estudo.

À JNICT, agradecemos o apoio que nos foi concedido, através do Centro de Gastrenterologia Médico-Cirúrgico da Universidade do Porto.

# ÍNDICE

Capítulo I - **INTRODUÇÃO** ..... 17

Capítulo II - **EPIDEMIOLOGIA** ..... 21

Capítulo III - **ETIOLOGIA** ..... 25

Capítulo IV - **FISIOPATOLOGIA** ..... 31

Capítulo V - **SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO** ..... 39

Capítulo VI - **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** ..... 47

Capítulo VII - **COMPLICAÇÕES** ..... 51

Capítulo VIII - **TRATAMENTO** ..... 57

Cirurgia por laparotomia ..... 60

Cirurgia por laparoscopia ..... 64

**CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**

Capítulo IX - **INVESTIGAÇÃO CLÍNICA**

***Análise prospectiva de 200 colecistites agudas operadas por: laparoscopia e laparotomia*** ..... 73

Material de Estudo e Métodos ..... 75

Resultados ..... 80

Discussão ..... 103

Capítulo X - **INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL**

***Análise do "Diclofenac" na colecistite aguda*** ..... 119

Aspectos experimentais da colecistite aguda ..... 121

Material de Estudo e Métodos ..... 127

Resultados ..... 131

Discussão ..... 141

Capítulo XI - **RESUMO E CONCLUSÕES** ..... 147

Capítulo XII - **SUMMARY AND CONCLUSIONS** ..... 159

Capítulo XIII - **RESUMÉ ET CONCLUSIONS** ..... 169

Capítulo XIV - **BIBLIOGRAFIA** ..... 179

# Capítulo 1
# INTRODUÇÃO

A colecistite aguda constitui um dos quadros de abdómen agudo de etiopatogenia complexa e ainda não suficientemente esclarecida.

Embora o seu tratamento seja essencialmente cirúrgico, alguns autores continuam a adoptar, numa primeira fase, uma atitude conservadora realizando, posteriormente, a cirurgia; porém, actualmente, a maior parte propõe a cirurgia precoce.

Com a introdução da cirurgia laparoscópica no tratamento da litíase vesicular, desde logo se admitiu a possibilidade de a utilizar nos processos agudos vesiculares.

Contudo, inicialmente, tal atitude foi considerada como uma indiscutível contra-indicação; com o decorrer do tempo, o cepticismo primitivo foi diminuindo, começando a serem apresentados os primeiros resultados, a princípio com certo receio e, posteriormente, com franco entusiasmo.

Todavia, ainda em 1994, no decurso do Congresso da Cirurgia Europeia de Endoscopia, realizado em Madrid [1], era aconselhada muita prudência com a sua realização; já posteriormente, Krahenbuhl [2] em 1996 e, recentemente, Chung [3] em 1997, afirmavam que não estava ainda, suficientemente esclarecida a posição da colecistectomia laparoscópica no tratamento da colecistite aguda.

Dado o interesse do nosso Serviço pela cirurgia laparoscópica, realizando a primeira intervenção deste tipo no H. S. João, em Abril de 1991, logo que esta técnica ficou devidamente alicerçada, começou a utilizá-la no tratamento da afecção em causa.

Nestas condições, julgamos pertinente analisar os primeiros 100 casos operados.

Com este objectivo, efectuamos um estudo prospectivo concluído em Outubro de 1997, procedendo à análise comparativa de 200 doentes com colecistite aguda, dos quais 100 operados por laparoscopia e os restantes por laparotomia.

Foram estudados vários parâmetros como morbilidade associada, letalidade, estadia hospitalar e estado actual. Igualmente nos debruçamos sobre os eventuais factores de risco, com possível valorização na conversão da colecistectomia laparoscópica em laparotomia.

Para além das recentes aquisições atrás referidas, têm surgido várias investigações com o fim de esclarecer a possível acção dos anti-inflamatórios não esteróides, na terapêutica da doença em causa.

Com o fim de estudarmos este problema, tendo como objectivo o hipotético benefício daquela droga na regressão das lesões da colecistite aguda, nomeadamente naqueles casos em que não foi possível realizar a cirurgia precoce, procedemos a duas séries de investigações no animal. Num primeiro grupo, desencadeamos colecistite aguda pela laqueação do canal cístico associada à introdução vesicular de lisolicetina.

Repetimos, posteriormente, as mesmas experiências em animais submetidos à acção do diclofenac sódico (Voltaren), comparando os exames histológicos vesiculares e a bacteriobilia com os observados no primeiro grupo de experiências.

Antes de apresentarmos a nossa contribuição pessoal para o estudo em questão, analisámos, resumidamente, os aspectos epidemiológicos, etiológicos, clínicos e terapêuticos mais importantes, referidos na literatura, a propósito da colecistite aguda.

# Capítulo II

# EPIDEMIOLOGIA

Das 500.000 colecistectomias realizadas anualmente nos Estados Unidos da América, 20.000 são ocasionadas por colecistites agudas [4]. Porém, isto não corresponde à verdadeira incidência desta afecção, uma vez que muitos casos ainda hoje continuam a ser tratados de modo conservador e como tal não estão incluídos naquela percentagem.

Pode-se manifestar em qualquer idade, embora com maior frequência nos grupos etários mais elevados do que o verificado na litíase não complicada. O seu maior aparecimento nos grupos idosos pode estar em relação com factores multifactoriais, como o aumento da litíase com a idade e maior incidência de doenças associadas como diabetes e ateroesclerose. Aparece, essencialmente, no sexo feminino, embora a relação Mulher/Homem, seja muito mais baixa do que na litíase biliar não complicada. Contudo, na adolescência e no período pós-menopausa instala-se com muito maior frequência na Mulher [5,6,7].

Nas crianças é pouco frequente, coexistindo por vezes com litíase pigmentar (no decurso de anemias hemolíticas) ou Ascaridíase; aqui, a sua distribuição pelos dois sexos é muito semelhante [8].

Tem sido atribuído à diabetes um factor de risco na coleciscite aguda, provavelmente em relação com alterações vasculares coexistentes naquela alteração metabólica.

Assim, em algumas séries de diabéticos com litíase, há referência a 13 a 16% de colecistites agudas [9]. Nos diabéticos, reveste-se ainda de maior morbilidade do que noutras situações (38,9% para 20,8%, respectivamente); as infecções são muito mais graves (19,4% para 6,9%); a mortalidade pode mesmo atingir 4,2% [10].

A gravidade da colecistite aguda faz-se sentir particularmente nos indivíduos com idade superior a 65 anos; a mortalidade que em algumas séries de indivíduos jovens não ultrapassa 1,4%, atinge por vezes 9,3%, no grupo etário acima referido [11].

Para isso, contribui a maior frequência de doenças coexistentes como afecções cardiovasculares, ateroesclerose, diabetes e a maior incidência de litíase coledócica (existente em cerca de 30% dos indivíduos com idade avançada); estes factores estão em relação com formas complicadas desta doença, nomeadamente, empiema, gangrena ou perfuração.

# Capítulo III

# ETIOLOGIA

Na etiologia da colecistite aguda torna-se importante valorizar a obstrução cística (Quadro I), podendo igualmente aparecer noutras situações (Quadro II).

**Quadro I - Colecistite Aguda**

| *Obstrução Cística* |
|---|
| • Cálculos |
| • Pólipos |
| • Áscaris |
| • Fibrose |
| • Torsão |
| • Compressão extrínseca (adenopatias) |

**Quadro II - Colecistite Aguda**

- Refluxo pancreático-biliar
- Pós-operatórios graves
- Traumatizados, queimados
- Diabetes; aterosclerose; arterite de células gigantes;
- Granulomatose alérgica;
- Lupus;
- Periarterite nodosa
- Quimioterapia intra-arterial;
- Drenagem hepática percutânea;
- Hemobilia
- Ascaridíase
- Infecções sistémicas por *Leptospira, Brucella, Actynomices, Salmonella, Mycobacterium*, Sarcoidose
- Infecções vesiculares por *Escherichia, Staphylococcus*, por microrganismos anaérobios
- S.I.D.A.
- Alimentação parentérica total

Esta afecção manifesta-se em 90 a 95% dos casos no decurso da litíase biliar, sendo nos restantes 5 a 10% de origem não litiásica [12].

A colecistite aguda alitiasica é uma afecção muito curiosa, não muito frequente, mas que merece algumas reflexões. Apesar de já ter sido descrita em 1884 por Duncan [13], por Kocker e Maxti em 1906 [14], a primeira série importante foi referida por Glenn em 1947 [15], correspondendo a 17 indivíduos cuja afecção se verificou no decurso do pós-operatório da mais variada etiologia; posteriormente, Thompson apresentou, em 1962, mais 98 casos [16].

Em 1970, foram relatados 7,4% de colecistites agudas alitiásicas num total de 28.621 colecistectomias efectuadas por litíase em Ohio [17]. Em 1979, Glenn referiu um aumento indiscutível desta entidade, encontrando-a em 9,5% das colecistectomias operadas [18].

A etiologia da colecistite aguda alitiásica é muito variada e complexa; manifesta-se, essencialmente, em doentes com cirurgia de alto risco e que estão submetidos a tratamento pós-operatório nas U.C.I.; igualmente se pode instalar em queimados [19], traumatizados [20] , ou no decurso de estados de choque [21].

No quadro III, indicamos os vários actos cirúrgicos em que foi possível documentar no pós-operatório o seu aparecimento [22].

**Quadro III - Colecistite aguda após intervenções cirúrgicas**

1) Cardíacas (cirurgia coronária, mitral, transplantação)
2) Abdomino-pélvicas (herniorrafia inguinal, esofagectomia, cirurgia gástrica, colectomia, pancreatectomia, esplenectomia, cirurgia genital e ano-rectal).
3) Cabeça e pescoço (tireóide, esvaziamento cervical)
4) Torax (esofagectomia, pneumectomia)
5) Vascular (carótida, aorta, "bypass", simpaticectomia, amputações)
6) Urologia (cistostomia, resseção prostática, nefrectomia, uretero-sigmoidostomia, transplantação renal.
7) Ortopédica - artroplastia, cirurgia da coluna.

*(De acordo com Barie)* [22]

Merece, assim particular realce esta afecção no decurso da cirurgia cardiovascular [23], nomeadamente nos aneurismas da aorta abdominal, sendo relatada em 1,1% de acordo com Ouriel [24,25].

A colecistite aguda foi igualmente referida no decurso das seguintes situações: diabetes e aterosclerose [26]; granulomatose alérgica [27,28]; periarterite nodosa [29,30,31]; lupus eritematoso disseminado [32,33]; isquemia por trombose da artéria cística [34,35]. Foi ainda assinalada, coexistindo com: obstrução cística por metástases glanglionares [36,37]; quimioterapia intra-arterial [38]; após terapêutica com linfocina e interleucina 2 [39]; drenagem hepática percutânea [40]; hemobilia [41]; equinococose hepática [42]; infecção sistémica por bactérias ou fungos, nomeadamente *Staphylococcus* [43,44], Candidíase [45], Leptospirose [46],Salmonellose [47], Tuberculose [48], Brucelose [49], Actinomicose [50], Sarcoidose [51], Ascaridíase [52], obstrução da junção cistico-coledócica por catéteres [53], fibrose e anomalias do canal cístico [54,55] observadas por vezes em Pediatria.

Merece referencia em especial, a frequência com que se verifica nos indivíduos submetidos durante longos períodos a alimentação parentérica total [56]. Assim, Messing, baseado em dados ecográficos, verificou-a ao fim da primeira semana em 6% de indivíduos sujeitos àquela terapêutica e em 50% dos casos decorridos 45 dias [57].

Recentemente, apareceram vários relatos de colecistite aguda no decurso de S.I.D.A.[58]. Neste síndrome, surgem essencialmente duas formas de participação biliar: colostase semelhante à colangite esclerosante ou colecistite aguda [59]. Estas situações foram associadas com o vírus Citomegálico, com o Cryptosporidium ou com o Microsporidium [60,61,62].

A revisão das situações cirúrgicas de urgência verificadas no decurso da S.I.DA. revelou que a colecistite aguda era a mais frequente daquelas duas formas apresentando uma mortalidade de 33% [63].

# Capítulo IV

# FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da colecistite aguda começou a ser estudada por Arohnson e Andrews em 1938 [64]. Apesar de nos últimos anos se terem realizado numerosas investigações sobre este assunto, continuam a não estar suficientemente esclarecidos muitos aspectos da sua complexa etiopatogenia.

Na sua produção, desempenham acção importante a obstrução cística, os mediadores inflamatórios, nomeadamente a lisolecitina, as prostaglandinas, bílis saturada e o factor activador de plaquetas; igualmente a lama biliar, hipomotilidade vesicular, desidratação e até o aumento do transporte de pigmento biliar, ocupam um papel de realce na estase vesicular.

A obstrução cística por si só não é susceptível de desencadear colecistites agudas; para que tal aconteça, é necessário que esteja associada a outros factores evidenciados em patologia humana ou experimental: cálculos, bílis litogénica, administração intra-vesicular de: suco pancreático, agentes infecciosos, irritantes químicos, lisolecitina, prostaglandinas [65-73].

Embora a obstrução cística não provoque isoladamente colecistite aguda, proporciona condições óptimas para que haja alterações químicas da bílis vesicular, com todas as consequências daí resultantes; por outro lado, há um aumento da pressão intra-vesicular, com repercussão sobre a função normal da mucosa da vesícula; todos estes factores levam posteriormente à libertação de mediadores inflamatórios; o aumento da pressão intra-vesicular pode ainda condicionar repercussões nas circulações arterial e venosa, havendo mesmo necrose da parede e perfuração [74].

A bílis saturada desempenha também um papel importante, dificultando pela sua viscosidade, a passagem biliar na junção cístico-coledócica. Além disso, a bílis vesicular pode tornar-se mais concentrada, devido ao transporte selectivo dos lipídeos biliares através da parede vesicular potencialmente lesada [75].

O papel dos sais biliares na colecistite aguda foi também analisado. Estas substâncias têm intensa acção detergente, nomeadamente os dihidroxi e

deoxicolato, podendo eventualmente lesar a parede vesicular e levar à libertação de mediadores inflamatórios. Não parece, contudo, que a sua acção seja primordial na colecistite aguda, uma vez que a sua concentração não está aumentada na vesícula obstruída, desaparecendo rapidamente da bílis da vesícula com lesões agudas [75]. Por outro lado, a vesícula biliar é normalmente submetida à acção destas substâncias, sem que haja qualquer complicação.

A lisolecitina tem, indiscutivelmente, alta importância na fisiopatologia da colecistite aguda; a lecitina, componente normal da bílis, é hidrolizada em lisolecitina através de uma enzima que está presente nas lisosomas das células epiteliais vesiculares, no fígado e nas secreções pancreáticas, denominada fosfolipase $A^2$. A lisolecitina tem uma acção citotóxica intensa, excerbada na presença da β glucoronidase (aumentada na bílis vesicular infectada com *Escherichia coli*) [76,77].

No decurso da colecistite aguda, verificou-se a diminuição da concentração biliar de lecitina e aumento da lisolecitina quer em investigações experimentais quer em patologia humana. Entre nós, Silva Leal, em 1973, deu plena confirmação a estes resultados [78].

Recentemente, atribui-se acção primordial à acção das prostaglandinas, encontrando-se níveis destes mediadores francamente aumentados no decurso de colecistites agudas [79,80].

O mecanismo da sua acção está incluído no vulgarmente designado por *"eicosanoid cascade"*. Assim, a fosfolipase $A^2$ liberta ácidos gordos dos fosfolipídeos das membranas, que são precursores do ácido araquidónico; posteriormente formam-se prostaglandinas, trombaxanos e leucotrienos [81].

O fígado segrega igualmente ácido araquidónico, o que é importante para a formação de prostaglandinas, que podem ainda ser libertadas pela simples distensão vesicular.

As prostaglandinas levam a aumento da secreção da mucosa vesicular; a

administração exógena de $PGE^2$ ocasiona também secreção de muco e contração vesicular [82-85].

A acção dos inibidores da cicloxígenase tem sido estudada no metabolismo das prostaglandinas, na colecistite aguda [86-88]; demonstrou-se que a indometacina ou o diclofenac sódico (Voltaren) tem um papel de relevo na redução da secreção vesicular, inibindo a síntese de prostaglandinas; isto tem levantado a hipótese da aplicação clínica destas drogas, tanto mais que há referências à diminuição da dor após o seu emprego [89,90].

Parece, porém, que aqueles inibidores da cicloxígenase só actuam quando administrados nas fases precoces da inflamação de acordo com investigações experimentais de Myers e col [88].

O papel da mucosa vesicular é também muito importante. A vesícula inflamada ao contrário do que normalmente acontece, não tem funções de absorção, mas sim de secreção; há mesmo uma certa correlação entre o grau de secreção e a severidade das lesões observadas em patologia humana e experimental.

Esta secreção é mediada pelos nervos intramurais não adrenérgicos e não colinérgicos [91]; a morfina e os agonistas opiáceos actuando perifericamente, como a encefalina e loperamide têm acção inibidora daquela secreção [92], o mesmo acontecendo com o inibidor da encefalinase. Estas investigações podem vir a ter interesse na aplicação clínica do tratamento da colecistite aguda, sendo particularmente curioso no que diz respeito à morfina, normalmente contra indicada na terapêutica desta afecção [93,94].

O factor activador de plaquetas (F.A.P.) [70] é outro mediador inflamatório que pode actuar na produção de colecistite aguda. Trata-se de um fosfolipídeo autactoide, com acção vaso-activa, protrombótica e pró-inflamatória. É libertado por várias células, nomeadamente, macrófagos, células endoteliais, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, mastócitos e células do músculo liso.

Actua por um mecanismo de *"stress"* sistémico em função de mediação prostanoide: citoquinas, interleucina e factor de necrose tumoral. A sua acção na colecistite aguda foi demonstrada experimentalmente, mas a sua fisiopatologia ainda não está suficientemente esclarecida.

A colecistite aguda não é primitivamente uma doença infecciosa, podendo encontrar-se, porém, microrganismos bacterianos na bílis numa fase secundária. Alguns autores referem-nos em 63% nas primeiras 12 horas e 81%, 48 horas depois [95]. As bactérias atingem a vesícula por via intestinal, hemática e linfática. A obstrução cística favorece a infecção que ocasionaria várias complicações como empiema e colangite. Nos microrganismos encontrados predomina particularmente a *Escherichia coli*, embora tenha sido possível também valorizar, entre outros: *Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella* e até anaeróbios.

A colecistite aguda raramente tem uma origem vascular, embora a ateroesclerose possa ser considerada um factor de risco. Conforme já foi dito, o aumento de pressão intra-vesicular pode levar à isquemia por interferência com a circulação arterial ou venosa.

Em resumo, podemos referir que na fisiopatologia da colecistite aguda devem-se considerar factores multivariados. Em geral, estabelece-se uma obstrução cística produzida por cálculos, bílis saturada ou mesmo compressão extrínseca; há, igualmente, libertação de mediadores inflamatórios tais como: prostaglandinas e lisolecitina que lesam a mucosa vesicular, directa ou indirectamente e ocasionam secreção de fluido e de muco intra-vesicular; pode instalar-se, posteriormente, aumento de pressão dentro da vesícula, com consequente isquemia e infecção secundária bacteriana (Quadro IV).

Na colecistite alitiásica devem ainda ser considerados vários aspectos, devidamente referidos no Quadro V.

Finalmente, torna-se importante assinalar os possíveis factores de risco para o desenvolvimento de colecistites agudas, de acordo com Barie [22] (Quadro VI).

**Quadro IV - Colecistite Aguda. Fisiopatologia (1)**

Obstrução cística
⇓
- Alterações químicas com libertação de mediadores inflamatórios:
  - Lisolecitina
  - Prostaglandinas
  - Factor actividador de plaquetas
- Secreção activa da mucosa vesicular por mediação neural
- Aumento da pressão intra-vesicular por hipersecreção, podendo ocasionar necrose e hemorragia
- Infecção primitiva e vasculite - (pouco significativas)

**Quadro V - Colecistite aguda - Fisiopatologia (2)**

***Colecistite alitiásica:***
Obstrução funcional
Lesão da mucosa
Invasão bacteriana
Isquemia vesicular

***"Sepsis":*** Invasão bacteriana; activação do factor XII, trombose vascular

***Choque:*** Isquemia vesicular

***Obstrução funcional e lesão da mucosa vesicular*** (jejum, APT, ventilação mecânica, opiáceos, estase biliar)

**Quadro VI - Colecistite Aguda. Factores de risco**

- Litíase vesicular
- Idade
- Diabetes
- Choque
- Desidratação e jejum prolongado
- Bacteriemia
- "Sepsis" intra-abdominal
- Insuficiência respiratória
- Insuficiência renal
- Coagulação intra-vascular disseminada
- Administração de narcóticos e drogas vaso-activas
- Transfusões múltiplas
- Alimentação parentérica total
- Ventilação respiratória mecânica prolongada

# Capítulo V

# SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da colecistite aguda é efectuado em função da história clínica, exame físico, imagiologia e exames laboratoriais.

Na história clínica, há quase sempre dores persistentes no hipocôndrio direito, com eventuais internamentos anteriores de urgência em estabelecimentos hospitalares. Por vezes, pode não haver sintomatologia dolorosa acentuada, nem referências a história biliar anterior.

Entre os sintomas relevantes da colecistite aguda [96,97] há a referir: dor abdominal (100%); temperatura superior a 37,5°C (78,6%); defesa localizada (76,5%); náuseas e vómitos (92,6%).

A observação clínica é primordial; a dor, intensa e persistente, no hipocôndrio direito apresenta-se com irradiação para a omoplata direita, para o epigastro ou "em barra" e acompanha-se em geral de contractura localizada; o *"plastron"* no hipocôndrio direito é frequente, para além do conhecido sinal de Murphy. A temperatura pode estar elevada, para cima dos 38°C, sendo em alguns casos inferior aos 37°C. Quando há coexistência de litíase coledócica (essencialmente nos idosos), manifesta-se, por vezes, icterícia associada ou não, a angiocolite.

Nas situações graves de ventre agudo por perfuração vesicular, há em geral contractura generalizada, íleo paralítico, vómitos e por vezes até choque.

A imagiologia é fundamental para o diagnóstico. A ecografia constitui, sem sombra de dúvida, o primeiro exame a que se deve recorrer; é barato, não invasivo, de fácil execução, necessitando, porém de ser convenientemente interpretado.

Nos casos de colecistite aguda, valorizam-se os seguintes elementos: presença ou não de litíase, espessamento vesicular (superior a 3-4 mm), distensão vesicular (diâmetro transversal superior a 4 cm e longitudinal a 8 cm, proporcionando uma forma esférica à vesícula), edema subseroso, líquido pericolecístico, para além do clássico sinal de Murphy (Quadro VII) [98,99,100].

**Quadro VII - Colecistite Aguda. Ecografia**

- Presença ou não de lítiase
- Espessamento vesicular (superior a 3-4 mm)
- Distensão vesicular (Diâmetro longitudinal superior a 8 cm e transversal a 4 cm)
- Edema subseroso
- Líquido pericolecístico
- Sinal de Murphy

A ecografia pode também ser usada através da laparoscopia, de acordo com os estudos entre nós valorizados por Veiga Fernandes e col. [101].

Apesar do reconhecimento de todos estes elementos, a ecografia pode revestir-se de resultados falsos positivos (em que apesar da evidência daqueles sinais não há colecistites agudas) e falsos negativos (em que não obstante a ausência de tais elementos, existem colecistites agudas).

Entre as situações susceptíveis de proporcionarem resultados falsos positivos contam-se: lama biliar, colesterolose, hipoalbuminemia e ascite (no decurso de hipertensão portal, insuficiência cardíaca ou renal); todas estas patologias se podem acompanhar de aumento de espessamento vesicular e de líquido perivesicular [102]; a lama biliar reveste, por vezes, o aspecto de bílis ecogénica, o mesmo acontecendo com sangue intra-luminal [103].

O sinal de Murphy pode, igualmente, manifestar-se na pancreatite aguda, diverticulite aguda e perfuração de úlcera gastro-duodenal; surge, com menos frequência, nas colecistites gangrenosas.

Entre as situações incluídas nos resultados falsos negativos, contam-se alguns casos de colecistite alitiásica, em que nem sempre se evidencia a distensão vesicular, pormenor referido por Becker e col [104].

Contudo, quando os sinais ecográficos são considerados em conjunto é possível conseguir uma sensibilidade de 90 a 95,2% para o diagnóstico desta afecção, relatando alguns autores valores preditivos de 90 a 95% [105].

A colecintigrafia é também muito importante na imagiologia da colecistite aguda. Baseia-se na administração do ácido iminodiacético que é rapidamente fixado pelos hepatócitos normais e eliminado pela vesícula, permitindo a visualização do fígado, árvore biliar e vesícula.

Recentemente, tem-se recorrido a derivados daquela droga como o ácido iminodiacético-disopropil-DISIDA e mebrofenin, que permitem a visualização vesicular mesmo na presença de hiperbilirrubinemia. Normalmente, a vesícula deve evidenciar-se ao fim de 30 minutos; nos casos em que a droga aparece no intestino sem que haja imagem vesicular é muito provável que exista uma colecistite aguda; todavia, quando não houver obstrução cística como acontece na colecistite alitiásica, este exame tem muito menos valor [106].

A colecintigrafia pode dar resultados falsos positivos, nos indivíduos sujeitos a longos períodos de alimentação parentérica total e ainda no decurso de alcoolismo, hepatite, fibrose do canal cístico e até na perfuração gastroduodenal [107,108]. Com o fim de diminuir a sua incidência, tem-se associado a administração de morfina ou colecistoquina (nem sempre isenta de perigos)[109]. Graças a esta última técnica, conseguiu-se obter uma sensibilidade de 100% e especificidade de 85% [110-113].

De um modo geral, pode-se afirmar que os resultados falsos negativos são muito menos frequentes que falsos positivos .

A T.A.C. com contraste dá resultados semelhantes aos da ecografia, sendo útil no diagnóstico da colecistite enfisematosa [114]. Porém, é pouco utilizada, por ser um método invasivo, de custos elevados e de mais difícil execução de que a ecografia; torna-se contudo, útil no diagnóstico diferencial da colecistite aguda.

No que respeita ao diagnóstico da colecistite alitiásica os achados relativos aos três métodos são os seguintes: especificidade - T.A.C. - 100%, colecintigrafia 95% e ecografia 92%; sensibilidade - T.A.C. - 100%, ecografia 96%, colecintigrafia 38% [115].

A ecografia e a T.A.C. são pois, superiores à colecintigrafia no diagnóstico da colecistite aguda alitiásica e mesmo nas complicações: abcesso do leito vesicular, perfuração e gangrena vesicular; contudo, nos casos de dúvida, justifica-se a realização da colecintigrafia.

Porém, a ecografia é, por vezes, menos esclarecedora do que a colecintigrafia, porque não permite a visualização de cálculos localizados no canal cístico, causa frequente de colecistite aguda. Nas situações de gangrena vesicular pode ser útil a demonstração de *"rim sign"* que evidência actividade pericolecística no parênquima hepático junto à vesícula biliar [116].

A colangiografia endovenosa pela biligrafina foi usada durante alguns anos, estando hoje praticamente abandonada no diagnóstico da afecção em causa.

A radiografia abdominal simples tem interesse no diagnóstico da colecistite enfisematosa e no diagnóstico diferencial da perfuração vesicular.

Outros métodos como a utilização de leucócitos marcados com Indio [117] e até a RNM [118] tem pouco valor na imagiologia da colecistite aguda.

## EXAMES LABORATORIAIS

Independentemente do valor insubstituível da observação clínica e da importância da imagiologia, torna-se igualmente importante valorizar alguns exames laboratoriais, nomeadamente o leucograma.

A leucocitose com neutrofilia é um achado frequente, ultrapassando em alguns casos 10.000 leucócitos p.m.m$^3$.; em situações complicadas, pode com frequência atingir os 20.000.

A amilasemia é importante no diagnóstico diferencial com a pancreatite aguda.

Perante litíase coledócica, pode haver sinais analíticos de colestase, traduzidos por níveis sanguíneos aumentados de fosfatase alcalina e de bilirrubinas.

Embora as transaminases apresentem, por vezes, valores acima do normal, não tem grande interesse no diagnóstico da colecistite aguda.

# Capítulo VI

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde já convém esclarecer que vários doentes com sintomatologia semelhante à da colecistite aguda não têm qualquer processo inflamatório agudo vesicular.

De acordo com Cox [119], as situações com que mais se justifica o diagnóstico diferencial com esta afecção são:

### *Vias Biliares*

- Cólica biliar
- Colangite ascendente

### *Fígado*

- Hepatite aguda vírica ou alcoólica
- Abcesso hepático
- Tumores
- Peri-hepatite aguda gonocócica ou clamidial (S. Fitz - Hugh - Curtis)
- Hepatomegalia por insuficiência cardíaca
- Síndrome de Hellp (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa de plaquetas)

### *Pâncreas*

- Pancreatite aguda
- Pseudocistos

### *Cólon e Apêndice*

-Apendicite aguda
- Neoplasia do ângulo hepático do colon

### *Doenças gastro-intestinais*

- Úlcera gastro-duodenal perfurada
- Gastrite aguda
- Apendicite aguda

### *Doenças uro-genitais*

- Pielonefrite aguda
- Cólica renal.

### *Afecções pulmonares*

- Pleurisia
- Pneumonia basal direita
- Empiema
- Pleurodinia

### *Doenças cardíacas*

- Isquemia aguda do miocárdio
- Pericardite
- Insuficiência cardiaca congestiva

### *Outras*

- "Herpes zoster" pré-eruptiva

No diagnóstico diferencial destas doenças, para além do exame clínico, desempenham igualmente um papel importante os exames analíticos e, essencialmente, a imagiologia.

# Capítulo VII

# COMPLICAÇÕES

A colecistite aguda pode evoluir para várias complicações, nomeadamente infecção, empiema, fístulas biliares, hemorragia, perfuração e gangrena. A colecistite enfisematosa apresenta-se como uma forma particular de muita gravidade [119].

Apesar de na fase inicial, em geral, não se demonstrarem microrganismos bacterianos, é possível valorizar, secundariamente, o papel da infecção. Jarvinen relatou agentes bacterianos em 63% dos operados às 12 horas [120] e Claesson 81% ao fim de 48 horas [43].

Entre os microrganismos relatados contam-se bactérias Gram negativo pertencentes à Família *Enterobacteriacae*, nomeadamente: *Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Salmonella, Morganela morgagni, Pseudomonas, Serrata fonticula, e Gram positivo, como Streptococcus alfa hemolyticus, Streptococcus beta hemolyticus, Streptococcus não hemolyticus, Enterococcus, Staphylococcus;* igualmente têm sido referidos anaeróbios [121].

Em 65 de 104 colecistites, identificaram-se 48% de bactérias gram negativo, 30% de *Streptococcus*, 15% de anaeróbios e 6% de outros microrganismos[43].

***Empiema*** - O empiema corresponde ao aparecimento de pús na vesícula, surgindo em 2 a 12% das colecistites agudas [122].

Pode-se dar evolução ulterior para fístulas bilio-digestivas, bilio-pleurais ou até bilio-cutâneas. A cirurgia deve ser urgente, tanto mais que a antibioterapia é muitas vezes ineficaz.

***Perfuração*** - Manifesta-se em 3 a 15% das colecistites agudas, particularmente nos idosos, diabéticos e imunodeprimidos; é mais frequente na colecistite alitiásica (40%) e acompanha-se de elevada mortalidade, podendo chegar aos 60% [123].

Pode ocorrer sob a forma de perfuração em peritoneu livre, com coleperitoneu; em alguns casos, corresponde a um abcesso peri-colecístico; ain-

da noutras circunstâncias manifesta-se com início insidioso, traduzindo-se por uma fístula biliar externa ou interna. Um bom exemplo destas últimas é o íleo biliar em que a comunicação da vesícula para o duodeno pode originar a migração de um cálculo que se vai deter na válvula íleo-cecal, originando um quadro oclusivo; do mesmo modo, têm sido descritas fístulas bilio-cólicas.

A perfuração ocorre, essencialmente, no fundo da vesícula, provavelmente porque a vascularização é aí mais deficiente.

A sintomatologia da perfuração vesicular em peritoneo livre corresponde a um quadro de ventre agudo, com contractura, vómitos, íleo-paralitico e por vezes choque séptico de maior ou menor intensidade.

A cirurgia deve ser urgente, seguida de cuidadosa reanimação pós-operatória.

A ***hemorragia*** é ocasionada pela erosão da artéria cística, sendo muito pouco frequente.

A ***gangrena*** vesicular corresponde à inflamação vesicular com necrose; surge essencialmente nos diabéticos, podendo evoluir para a perfuração.

Os ***abcessos pericolecísticos*** localizam-se no leito vesicular, na própria parede da vesícula, em pleno parênquima hepático ou à volta da vesícula, drenando para a cavidade peritoneal.

A ***colecistite enfisematosa*** é uma forma particularmente rara de colecistite aguda, tendo sido descritas até hoje algumas centenas de casos. Traduz-se pelo aparecimento de gaz na vesícula, sendo igualmente designada colecistite gasosa ou pneumocolecistite.

Aparece três a sete vezes mais no homem do que na mulher e a idade média corresponde aos 60 anos; a diabetes é referenciada em 38% dos casos; em mais de um terço de indivíduos, não foi possível demonstrar a existência de litíase.

Deve-se distinguir a colecistite enfisematosa da gangrenosa; na primeira há mais sinais toxi-infecciosos do que na segunda; os microrganismos respon-

sáveis pelo seu aparecimento são os anaeróbios (*Clostridium perfringens*) que se encontram num terço dos casos; igualmente têm sido assinalados *Escherichia coli, Pseudomonas e Streptococcus.*

Admite-se uma possível acção primária isquémica por obliteração da artéria cística, sendo a infecção secundária; entre as suas complicações, cita-se a perfuração vesicular em 10 a 20% dos casos; a mortalidade é elevada podendo atingir 18% ou até 30%, nos casos em que a perfuração se produz em plena cavidade peritoneal [124,125].

No diagnóstico da colecistite enfisematosa são muito importantes a radiografia abdominal simples e a T.A.C. [126].

Torna-se de interesse referir a presença de bolhas gasosas ou imagens lineares de ar na parede vesicular; deve-se establecer o diagnóstico diferencial com abcessos intramurais, inflamação vesicular associada a cálculos, vesícula de porcelana e, essencialmente, fístulas bilio-digestivas com aerobilia. A T.A.C. é o melhor exame para estabelecer o diagnóstico [127].

A cirurgia deve ser muito urgente, revestindo mesmo assim uma mortalidade de 15%; a associação com a oxigenoterapia hiperbárica não tem grande efeito na colecistite enfisematosa [128].

# Capítulo VIII

# TRATAMENTO

# ASPECTOS GERAIS

Embora a colecistite aguda seja uma afecção essencialmente cirúrgica, há um certo número de atitudes de ordem médica que não devem ser esquecidas.

É conveniente a restrição de alimentos, administração de fluidoterapia com correcção de eventuais alterações electrolíticas; a aspiração naso-gastrica pode ser útil no caso de vómitos, reduzindo por outro lado a libertação de colecistoquinina [39]. A morfina, segundo alguns autores, deve ceder o lugar à meperidina; no entanto, não se pode esquecer que ela tem uma acção inibidora das prostaglandinas, o mesmo acontecendo com os anti-inflamatórios não esteróides como a "indometacina" e o "diclofenac sódico"; embora não esteja bem esclarecida a acção destas últimas drogas, alguns autores atribuem-lhe um papel importante na diminuição da sintomatologia dolorosa [88,113,129,130].

A administração de antibióticos justifica-se não só a título profilático, mas ainda com fim de evitar complicações e nos casos de infecção, diabetes, idosos e imunodeprimidos. Pode-se utilizar a ampicilina ou as cefaloporinas de 2ª ou 3ª geração por via endovenosa.

É indispensável proceder ao exame bacteriológico e antibiograma da bilis colhida no acto cirúrgico e ainda à hemocultura.

Mediante a presença de anaeróbios é imprescindível recorrer à associação de penicilina, clindamicina ou metronidazol com aminoglicosídeos; dada a eventual toxicidade renal destes últimos, podem-se substituir pelo aztreonam; o tempo de manutenção da antibioterapia depende da gravidade de cada caso [131].

Nos casos de situações dolorosas muito intensas, pode ser necessário combatê-la, recorrendo-se a bloqueios glanglionares. Como já acima referimos, investigadores da Universidade da Califórnia comunicaram, em 1997 [90], bons resultados no tratamento da cólica biliar por litíase, com os anti-inflamatóri-

os não esteróides, nomeadamente o "diclofenac sódico" (Voltaren). Assim, em 27 doentes verificaram que uma simples injecção de 75 mg daquela droga conseguiu nítida diminuição da sintomtologia dolorosa em 21; igualmente referiram que apenas em 4, houve evolução para a colecistite aguda. Entusiasmados com estes resultados, sugeriram a administração durante vários dias do "diclofenac", admitindo a hipótese, (ainda não confirmada) da regressão de lesões inflamatórias agudas da vesícula.

# TRATAMENTO CIRÚRGICO

## CIRURGIA POR LAPAROTOMIA

A cirurgia ocupa um papel indiscutível no tratamento da colecistite aguda. Pode-se efectuar por laparotomia e recentemente por laparoscopia. Deve ser realizada de urgência nas situações de peritonite biliar o que aconteceu em 7% dos casos em algumas séries [132]; em 88%, seria possível optar entre a cirurgia precoce e tardia, embora actualmente a maior parte dos cirurgiões aceite as vantagens proporcionadas pela primeira [133]. Deve-se recorrer a ela, sempre que a terapêutica médica não proporcione resultados satisfatórios.

Há a referir numerosas publicações incidindo especialmente sobre a oportunidade de a realizar dentro das 72 horas a seguir ao diagnóstico (cirurgia precoce) ou algumas semanas depois (cirurgia tardia). Vamos abordar primeiramente os pormenores mais importantes sobre os resultados obtidos por laparotomia, analisando posteriormente, os aspectos laparoscópicos que só há pouco tempo começaram a ser discutidos.

A mortalidade da colecistectomia por colecistite aguda é bem mais elevada do que a verificada a seguir à cirurgia electiva. Glenn em 2000 casos,

relata-a em 3,4% [11], enquanto no decurso da cirurgia electiva tal incidência não ultrapassa 0,5%; Reiss, por sua vez, refere 2,7% [134].

Têm sido várias as publicações em que se procede à análise comparativa da cirurgia precoce *versus* tardia. Os defensores da primeira argumentam que se obtem com ela melhores resultados, em virtude do edema facilitar a disseção do pedículo biliar; por outro lado, evita o aparecimento de complicações como o empiema, gangrena e perfuração. A cirurgia tardia pode ainda levar o cirurgião a deparar-se com fenómenos intensos de fibrose, dificultando consideravelmente a dissecção. Porém, os entusiastas desta última, referem, que os tecidos friáveis encontrados nas primeiras horas a seguir à inflamação aguda, são susceptíveis de tornar o acto cirúrgico mais hemorrágico e, por consequência, susceptível de maiores complicações, como lesão biliar.

Tem sido relatado numerosas publicações procedendo ao estudo comparativo da cirurgia precoce e tardia. Entre elas, justifica -se referir as investigações de Mitchell [135] e de Pellegrini [136].

Os cirurgiões de Oxford verificaram que 23% das colecistites agudas que não foram operadas nas primeiras 72 horas, tiveram que ser intervencionadas, posteriormente, de urgência; 54% dos doentes enviados para a Consulta Externa, foram novamente internados a curto prazo, necessitando alguns de cirurgia urgente, com complicações mais acentuadas do que na cirurgia precoce.

Entre as várias publicações referidas sobre este assunto, destaca-se ainda a de Krahenbuhl [2], em 1996, em que se analisam 678 colecistites agudas operadas por vários autores englobando terapêutica precoce e tardia (Quadro VIII).

Embora a morbilidade tenha sido muito semelhante nos 2 grupos (19 e 22%, respectivamente), a mortalidade subiu de 0% na cirurgia precoce para 2% na tardia; a lesão biliar foi igualmente menos frequente na precoce do que na tardia (0,3% e 0,7%); contudo, na cirurgia tardia houve menos incidência de fístulas biliares por deiscência do coto cístico; após esta última, a duração

**Quadro VIII - Colecistite Aguda. Cirg. precose *vs* tardia (Krahenbuhl)**

| | *Van der Linden 1970*[137] | *MacArthur 1975*[138] | *Lathinen 1978*[139] | *Jarvinen 1980*[140] | *Norrby 1983*[141] |
|---|---|---|---|---|---|
| Doentes | P - 70% | P - 15% | P - 47% | P - 83% | P - 10% |
| | T - 58% | T - 17% | T - 44% | T - 82% | T - 9% |
| Morbilidade | P - 14,3% | P - 26,6% | P - 29,7% | P - 13,8% | P - 14,9% |
| | T - 3,4% | T - 29,4% | T - 47,7% | T - 17,3% | T - 15,4% |
| Mortalidade | P - 0% | P - 0% | P - 9% | P - 0% | P - 0% |
| | T - 3,4% | T - 0% | T - 9,1% | T - 1,2% | T - 1,1% |
| Estadio | P - 10,1% | P - 13,1% | P - 13% | P - 10,7% | P - 9,1% |
| | T - 18% | T - 2,9% | T - 25% | T - 18,2% | T - 15,5% |
| Lesão V.B.P. | P - 0% | P - 0% | P - 0% | P - 0% | P - 1% |
| | T - 0% | T - 0% | T - 0% | T - 1% | T - 1% |
| Biloma | P - 0% | P - 0% | P - 1% | P - 1% | P - 2% |
| | T - 0% | T - 0% | T - 1% | T - 0% | T - 0% |

*P= Precoce; T= Tardia*

do internamento hospitalar e os custos económicos foram nitidamente mais favoráveis.

Nos idosos as vantagens da cirurgia precoce tornam-se ainda mais evidentes. Assim, numa série de 195 casos coligidos por Addison [142], em que 10% dos indivíduos tinham mais de 75 anos e 20% estavam acima dos 80, a mortalidade após cirurgia precoce foi de 4,7% e 20% no decurso da tardia.

Parece-nos, pois, ser licito concluir que as publicações apresentadas nos últimos anos sobre este assunto apontam, indiscutivelmente, para melhores resultados obtidos com a cirurgia por laparotomia efectuada precocemente no decurso da colecistite aguda, confirmando estudos anteriores de Essenhigh [143], Sianesi [144] e, entre nós, de Silva Leal [78].

Embora a colecistectomia constitua o objectivo primordial do tratamento da colecistite aguda, em situações especiais justifica-se recorrer ainda hoje à exérese parcial da vesícula (operação de Thoreck); tal atitude pode ser tomada

quando se verificam dificuldades por hemorragia durante a dissecção do leito hepático vesicular [145].

Entre as outras opções para o tratamento da colecistite aguda, a colecistostomia tem presentemente um papel muito reduzido. Há, porém, que reconhecer, que salvou e ainda continua a salvar a vida de muitos doentes com alto risco cirúrgico, nos quais quer por doenças associadas quer por dificuldades técnicas, não foi possível realizar a colecistectomia. Assim, graças a ela, numa série de 60 doentes, 70% dos quais com mais de 70 anos, houve somente 5% de mortalidade e 8% de morbilidade; igualmente em 37 casos, com idade média de 69 anos, foram relatadas apenas 2 mortes, encontrando-se os outros 35 bem ao fim de 1 ano [146,147].

Deve-se ainda realçar a "simples" colecistostomia percutânea, cuja indicação pode ser preciosa no tratamento inicial, em doentes críticos, em que apenas é possível proceder num primeiro tempo à drenagem do empiema vesicular; tem sido referidas várias séries com resultados animadores, embora, como é óbvio não constitua um tratamento definitivo. Pode ser realizada sob controlo ecográfico, mediante via trans-hepática ou transperitoneal [148-152]; conforme a seu tempo veremos, é por vezes utilizada a preceder, num primeiro tempo, a colecistectomia laparoscópica. A colecistostomia endoscópica por via papilar é outra alternativa a considerar, embora raramente utilizada[153].

Recentemente, alguns autores referiram igualmente bons resultados com a mini-laparotomia [154].

No tratamento da colecistite aguda há ainda a referir as situações em que existe litíase da V.B.P., o que se verifica em 15 a 20% dos casos; nos idosos tal incidência pode aumentar para 30% [155].

No seu tratamento cirúrgico há várias opções, nomeadamente a sua extracção por esfincterotomia endoscópica pré-operatória ou mediante coledocotomia no decurso da laparotomia.

Alguns autores baseados nas eventuais complicações da esfincterotomia

endoscópica (1,06% de mortalidade e 7,76% de morbilidade), registados na meta-análise de 2730 casos compilados por Siegel [156] dão a sua preferência à extracção dos cálculos mediante coledocotomia associada à colecistectomia.

Nas situações de alto risco, pode-se justificar não proceder à remoção dos cálculos evidenciados durante a laparotomia e fazê-lo, posteriormente, por esfincterotomia endoscópica pós-operatória.

A coexistência de litíase coledócica acarreta, conforme já foi acentuado, maior mortalidade e morbilidade no tratamento cirúrgico da colecistite aguda.

Finalmente, julgámos importante referir que a colangiografia per-operatória deve ser sempre efectuada nos casos em que haja dúvidas sobre a anatomia do pedículo biliar ou suspeitas de cálculos coledócicos e, principalmente, quando não se efectuou a CPRE pré-operatória [157]. Esta última é de enorme utilidade nos casos de história de icterícia, provas funcionais hepáticas alteradas e ectasia das vias biliares demonstrada na ecografia; pode, pois, ser de muito valor não só como elemento diagnóstico, mas também como terapêutico, quando associada à esfincterotomia endoscópica. A ecografia per-operatória tem sido também muito valorizada no diagnóstico da litíase coledócica; não deve ser igualmente esquecido o alto interesse da colangiografia por RNM recentemente introduzida na avaliação da calculose da via biliar principal [158].

## CIRURGIA POR LAPAROSCOPIA

Com a introdução da cirurgia laparoscópica no tratamento da litíase vesicular por Mouret e Dubois [159,160], começou-se a admitir a possibilidade de a utilizar no tratamento da colecistite aguda. Porém, desde logo, esta afecção foi considerada uma contra-indicação, quer durante a sua fase inicial quer ainda alguns anos depois.

Começaram, posteriormente, a surgir os primeiros relatos correspondentes a pequenas séries de operados.

Flowers referiu 15 casos com 13% de morbilidade, 33,3% de conversões e 2,2 dias de internamento [161].

Unger relatou 55 operados com 11% de morbilidade, 7% de conversões e 2,6 dias de estadia hospitalar [162].

Jacobs apresentou, em 79 colecistites agudas, 4% de morbilidade, 5% de conversões e 4 dias de internamento [163].

Ferzli referiu, em 37 casos, 24% de morbilidade, 2,7% de conversões e 1,8 dias de internamento hospitalar [164].

Rattner comunicou, em 20 operados, 7,7% de morbilidade, 35% de conversões (a leucocitose acima de 13.000 seria um factor de risco) e 2 dias de estadia hospitalar [165].

Por sua vez Velasco referiu em 27 casos, 11% de morbilidade, 7,4% de conversões e 1,9 dias de permanência hospitalar [166].

Entre nós, nas diversas séries publicadas [167-174] assinalam-se igualmente várias colecistites agudas operadas com êxito.

Verifica-se, assim, que a colecistectomia laparoscópica começou a impor-se lenta, mas progressivamente, no tratamento da colecistite aguda. Porém, o receio pelo eventual aumento de lesão da via biliar, possíveis fístulas por deiscência de coto cístico e o elevado número de conversões poderão justificar a prudência e algum cepticismo com que, ainda em 1994, foi considerada por alguns cirurgiões no Congresso Mundial de Cirurgia Endoscópica, realizado em Madrid: *"Time safety margins can not be properly evaluated until a more data become available"* [1].

Apesar disso, vários autores não hesitaram em afirmar: *"Laparoscopic cholecystectomy in skilled surgical hands is also superior to open surgery for acute inflamation of the gallblader"* [175].

Em 1996, Krahenbuhl [2] procedeu à compilação de 429 operados de colecistite aguda por laparoscopia referidos na literatura, com 9,5% de morbilidade, 18,2% de conversão e 0,22% de mortalidade; referiu ainda 1,44% de bilomas por deiscência do coto cístico.

Por sua vez Wehrli [175] analisou, no mesmo ano, a experiência Suiça, sobre o assunto em questão, relatando 20,3% de morbilidade, 26,9% de conversões, 0,20% de mortalidade e 0,4% de lesão coledócica.

Entre nós, Veiga Fernandes [101] apresentou uma incidência de conversão de 5,7%, em doentes operados 2 semanas após o acidente agudo, nos quais naquele momento já havia, porém, desaparecimento dos sintomas clínicos e ecográficos de colecistite aguda.

A alta incidência de conversões continuou a ser um facto constante nas várias séries publicadas: Taylor 68% em 44 casos [176], Koo 25% em 46 [177], Wielbken 26% em 35 [178], Chung 13,5% em 52 casos [179].

Em 1997 surgiram várias publicações que importa referir.

Eldar relatou 137 casos dos quais 28% [180] foram convertidos, essencialmente em gangrenas vesiculares. Igualmente, analisou a incidência de conversão de acordo com o tempo decorrido entre o diagnóstico da colecistite aguda e a cirurgia; quando este período era superior a 4 dias, a incidência de conversão aumentava consideravelmente (23% e 47% antes e após os 4 dias, respectivamente), o mesmo acontecendo com as complicações (8,5% e 27%, respectivamente). Referiu como factores responsáveis pela conversão: idade superior a 65 anos, histologia vesicular, vesícula não palpável, cálculo de grandes dimensões, leucocitose superior a 13.000, intervalo de tempo entre o diagnóstico e a cirurgia.

Do mesmo modo, o sexo masculino, a macrolitíase, a bilirrubinemia superior a 0,8 mg/dl, temperatura acima de 38°C, seriam factores importantes no aparecimento de complicações. No que respeita a estas últimas, referiram-se infecções da parede, atelectasia pulmonar, pancreatite, fístula biliar , ab-

cesso sub-frénico. No mesmo ano, Garber [181] procedeu à compilação de 194 casos, operados por 18 cirurgiões diferentes, o que nos parece criticável.

Igualmente verificou maior número de conversões e de complicações quando a cirurgia foi efectuada após o 4º dia de diagnóstico de colecistite aguda: 1,8% e 31,7% no que respeita a conversões e 2,7 e 13% nas complicações, respectivamente.

Porém, assinalou uma mortalidade de 1,5%; o internamento hospitalar foi de 5,5 dias nos operados até ao 4º dia e 10,8 naqueles em que a cirurgia se realizou após aquele período de tempo.

Como causas de conversão relatou: indefinições anatómicas (68%), fístulas colecisto-duodenais (18%), e hemorragia (14%).

Ainda em 1997, Chung [3] referiu 11% de conversões no decurso de 70 colecistites agudas, essencialmente nos indivíduos com idade superior a 65 anos e mediante cálculos de grandes dimensões; no grupo convertido havia maior incidência de complicações.

Colonvall [182] apresentou, recentemente, a experiência do seu serviço respeitante a colecistites agudas tratadas por colecistectomia laparoscópica. Relatou uma mortalidade de 0,9% , morbilidade de 13,5% e incidência de conversão de 10%. A morbilidade, mortalidade e incidência de conversão foram mais acentuadas no grupo que foi operado para cima de 10 dias a seguir ao diagnóstico. Como complicações de realce, referiu 4 fistulas biliares, 3 abcessos sub-frénicos e 2 hemorragias. Encontrou, igualmente, na totalidade dos seus casos 0,4% de lesões biliares; concluiu pela necessidade de cirurgia precoce.

Ainda em 1997, Eldar [183] procedeu ao estudo comparativo de 146 colecistectomias laparoscópicas e 97 por laparotomia em doentes com colecistite aguda. A incidência de conversão no primeiro grupo foi de 27%, apresentando complicações em 16,5% das laparoscopias e 26% no decurso da cirurgia por laparotomia.

Referiu ainda, como elemento importante, uma incidência de complicações de 28% na colecistectomia que foi convertida para 12% naquela em que não foi necessário recorrer à laparotomia.

Nas situações em que há coexistência de litíase coledócica com colecistite aguda (cerca de 10% dos casos) vários autores propõem actualmente a extracção dos cálculos por esfincterotomia endoscópica, antes da colecistectomia laparoscópica, a exemplo no que acontece em cirurgia electiva.

Em cerca de 1500 casos desta última compilados da literatura por Niederau [184] (Quadro IX), verificou-se êxito em 97,2% com uma morbilidade de 6,5% e mortalidade de 0,15% [185-190].

**Quadro IX - Esfincterotomia Endoscópica anterior à cirurgia laparoscópica**

| *Autores* | *Êxito* | *Complicações* | *Mortalidade* |
|---|---|---|---|
| Cotton et al [185] | 94,0 | 6,4 | 0,7 |
| Neuhaus et al [186] | 86,3 | 10,3 | 0 |
| Martin et al [187] | 85,0 | 6,2 | 2 |
| Graham et al [188] | 100 | 6,4 | 0 |
| Soehendra et al [189] | 99,5 | n.r | 0,01 |
| Dusseldorf [190] | 97,7 | 5,1 | 0 |
| ***Total*** | 97,2% | 5,1% | 0,15% |

*De acordo com Niederau [184]*

Por sua vez, Brodish referiu a utilização da mesma técnica em cerca de 20.000 casos descritos na literatura [191].

Arregui publicou a sua experiência com a esfincterotomia endoscópica intra-operatória [192].

Do mesmo modo, podem-se extrair os cálculos coledócicos por laparoscopia, recorrendo à via transcística ou transcoledócica [193-197]. Porém, a via laparoscópica pode ser mais sofisticada e de mais difícil execução, no momento presente, do que a esfincterotomia endoscópica pré-operatória.

Numa série de 911 colecistectomias laparoscópicas operadas no nosso Serviço, (incluindo lesões agudas e crónicas) foram tratadas 85 litíases coledócicas com esfinterectomia endoscópica anterior à laparoscopia; não houve mortalidade e apenas se registou morbilidade em 3 casos (uma pancreatite aguda edematosa e duas hiperamilasemias pouco acentuadas).

A reflexão dos factos atrás referidos demonstra que a colecistite aguda deixou de ser uma contra-indicação à realização da colecistectomia laparoscópica.

Contudo, continua a ser bem evidente as preocupações com que os cirurgiões encaram a alta incidência de conversões e até a possibilidade de aparecimento de complicações, entre as quais a eventual lesão iatrogénica da via biliar principal.

Por outro lado, muitas séries publicadas correspondem ao somatório da experiência de vários cirurgiões, de serviços diferentes, o que se torna criticável, por muitas vezes não corresponder a critérios uniformes.

A meditação do que atrás dissemos permite-nos, pois, deduzir as seguintes afirmações:

1 - A colecistectomia laparoscópica começa, lenta mas progressivamente a ganhar lugar de destaque no tratamento da colecistite aguda.

2 - Porém, verifica-se ainda um certo receio com a sua utilização, dado o número de complicações referidas na literatura, principalmente nos casos convertidos.

3 - Não estão suficientemente definidos os parâmetros susceptíveis de proporcionarem informações pré-operatórias nos casos mais expostos à conversão.

4 - Por todas estas razões, é importante proceder a um estudo prospectivo realizado por cirurgiões do mesmo serviço, devidamente protocolizado, efectuando a análise comparativa entre doentes com colecistite aguda tratada por laparoscopia e laparotomia.

# CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

# Capítulo IX

# INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

## Análise Prospectiva de 200 casos de Colecistite Aguda operados por: Laparoscopia e Laparotomia

O objectivo da investigação clínica por nós realizada consistiu no estudo prospectivo de 200 colecistites agudas, das quais 100 foram operadas por laparoscopia (Grupo A) e 100 por laparotomia (Grupo B).

No que respeita à primeira série, consideramos 2 sub-grupos ($A_1$ e $A_2$), correspondentes às colecistectomias realizadas por laparoscopia e aquelas em que esta intervenção foi convertida em laparotomia.

Procedemos ainda à análise comparativa das 100 colecistectomias por laparotomia acima referidas (Grupo B), com 76 intervenções biliares idênticas realizadas anteriormente à introdução da cirurgia laparoscópica (Grupo C).

## MATERIAL DE ESTUDO E MÉTODOS

De Janeiro de 1991 a Outubro de 1997, foram operados no Serviço de Cirurgia II, 200 doentes com colecistite aguda, 100 por colecistectomia laparoscópica e 100 por laparotomia.

O diagnóstico foi efectuado mediante história clínica, exame físico, exames analíticos (leucograma) e imagiologia (ecografia). Apenas foram incluídas neste estudo os indivíduos cujo exame histológico vesicular revelou sinais indiscutíveis de colecistite aguda.

Os parâmetros estudados foram os seguintes: idade, sexo, doenças associadas (diabetes, ateroesclerose, afecções renais, respiratórias, cardíacas), risco cirúrgico (ASA - classificação de risco da Sociedade Americana de Anestesiologia), sintomatologia (história de litíase, localização e irradiação da dor, vómitos, icterícia, *"plastron"*, temperatura superior a 38°C).

Nos exames analíticos avaliou-se a intensidade da leucocitose (10 a 15.000 p.m.$m^3$, 16 a 20.000, superior a 20.000), amilasemia, transaminases, fosfátase alcalina e bilirrubinas.

Na imagiologia, analisaram-se os dados proporcionados pela ecografia: litíase, espessamento da parede vesicular, sinal de Murphy, edema subseroso e líquido pericolecístico; igualmente se assinalou a realização de C.P.R.E. nos casos em que tal se justificava.

Avaliou-se o tempo decorrido entre o diagnóstico e o acto cirúrgico, o tipo de cirurgia, morbilidade associada, letalidade e duração do internamento hospitalar; foi ainda estudado o exame bacteriológico da bílis.

Nas situações de colecistectomia laparoscópica em que foi necessário converter, analisaram-se os eventuais factores predisponentes responsáveis por tal atitude.

A análise estatística foi efectuada de acordo com a metodologia adiante referida. As variáveis quantitativas, contínuas ou descontínuas, foram comparadas pela prova t de Student ou ANOVA, ou em alternativa usando provas não paramétricas (Mann-Whitney e KrusHale - Walley) quando indicado [198]. As proporções compararam-se pela prova do $\chi 2$ ou pela prova exacta de Fisher [199]. A grandeza da associação entre variáveis mediu-se pelo cálculo de Odds Ratios (OR) [200] e respectivos intervalos de confiança a 95%; utilizou-se o programa EGRET para realização logistica não condicional.

Todos os doentes foram internados pelo Serviço de Urgência e logo que se realizou o diagnóstico de colecistite aguda foram submetidos a tratamento médico que consistiu em aspiração naso-gástrica, fluidoterapia, antibioterapia, (cefalosporinas, 1gr E.V. de 12 em 12 horas) e administração intramuscular de Petidina. A indicação cirúrgica foi orientada de acordo com a evolução clínica de cada caso; a escolha entre a cirurgia laparoscópica e a laparotomia realizou-se em função das disponibilidades do material de endoscopia utilizável.

A técnica cirúrgica efectuada, no que respeita à colecistectomia laparoscópica, foi a já por nós descrita em comunicações anteriores [171] e codificada por Dubois [160]. Nos casos de vesícula muito tensa, procedeu-se ao seu esvaziamento mediante agulha de Veress (Figs. 1 e 2); em alguns casos removeu-



*Fig. 1 - Aspectos operatórios de empiema vesicular.*



*Fig. 2 - Empiema vesicular. Drenagem da bílis vesicular antes da colecistectomia.*

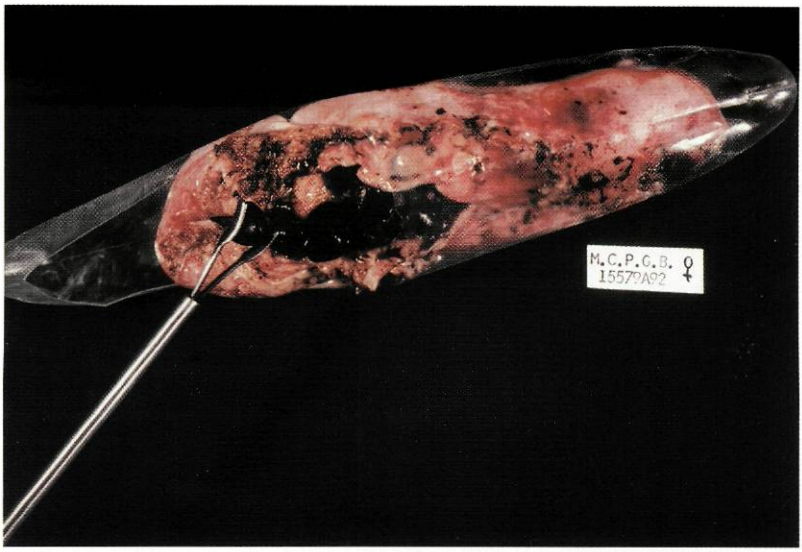



*Fig. 3 - Colecistite aguda com litíase múltipla. Extracção da vesícula com saco de plástico.*

se a vesícula à custa de uma saco de plástico (Fig. 3). Perante situações de difícil identificação do triângulo de Callot, realizou-se a colecistectomia directa (do fundo para o infundibulo vesicular). Procedeu-se à colangiografia per-operatória de modo selectivo (Fig. 4); a drenagem abdominal aspirativa foi sistemática, mantendo-se durante 24 horas. A fluidoterapia, a administração de antibióticos e de analgésicos condicionaram-se, de acordo com a evolução de cada caso; a alimentação oral foi retomada ao fim de 6 horas.

Em 10 indivíduos com suspeita de litíase coledócica (antecedentes de icterícia, alterações das provas funcionais hepáticas e ectasia das vias biliares revelada na ecografia), realizou-se uma C.P.R.E. pré-operatória; perante a demonstração de cálculos, recorreu-se à sua extracção mediante esfincterotomia endoscópica, o que aconteceu em 8 casos.

Em 2 indivíduos, procedeu-se num primeiro tempo à colecistostomia

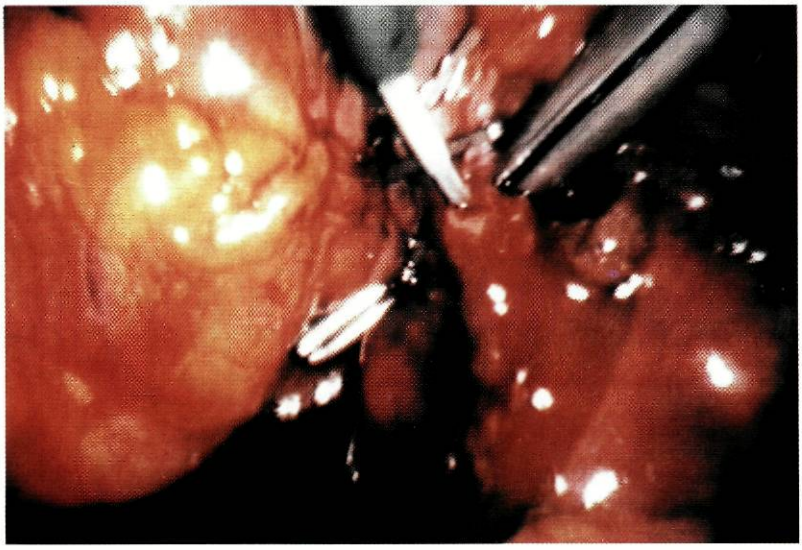


*Fig. 4 - Colecistite aguda. Colangiografia per operatória transcística.*

percutânea, dado o estado crítico dos doentes; realizou-se, posteriormente a colecistectomia laparoscópica.

A colecistectomia por laparotomia foi efectuada por incisão sub-costal direita, realizando-se a colecistectomia anterógrada ou retrógada, conforme a dificuldade dos casos. A atitude seguida para com a colangiografia per-operatória e drenagem abdominal foi idêntica à seguida na cirurgia laparoscópica.

Neste grupo das laparotomias, recorreu-se à C.P.R.E. em 20 indivíduos, tendo-se encontrado 6 litíases coledócicas que foram removidas por esfincterotomia endoscópica pré-operatória; no decurso da laparotomia, evidenciaram-se, mediante colangiografia per-operatória, mais 6 casos de litíase que foram extraídos por coledocotomia; finalmente, há ainda a registar na mesma série, mais 2 litíases diagnosticadas por C.P.R.E. pós-operatória que foram tratadas por esfincterotomia endoscópica pós-operatória.

Na totalidade das colecistectomias por colecistite aguda, encontraram-

-se 14 pancreatites agudas biliares diagnosticadas por sintomatologia clínica, ecografia, amilasemia, C.P.R.E. e T.A.C.; incluem-se 9 no grupo das laparoscopias e 5 no das laparotomias.

A fluidoterapia, a antibioterapia pós-operatória e administração de analgésicos foram mantidas de acordo com a gravidade de cada caso. A alimentação oral retomou-se, na série das laparotomias, logo que se restabeleceu o trânsito intestinal, em geral ao fim de 2/3 dias.

Em todos os doentes, foi avaliado o resultado clínico pós-operatório, mediante questionário enviado e, sempre que tal se justificava, por consulta hospitalar com realização de ecografia e, se necessário, C.P.R.E.

Registaram-se como resultados muito bons os indivíduos que ficaram sem qualquer sintomatologia; os assinalados por bons, correspondiam àqueles que apenas referiam perturbações dispéticas; os razoáveis apresentavam sintomatologia dolorosa esporádica; os rotulados como maus, relatavam para além de sintomatologia dolorosa, de quando em vez, alguns episódios de angiocolite; considerou-se um *follow-up* mínimo de 6 meses após o acto cirúrgico.

## RESULTADOS

### *1) A análise global dos 200 casos operados de colecistite aguda no período de 1991 a 1997 (Grupos A e B), proporcionou as seguintes informações:*

***Idade*** - 50,9 ±14,7 (21-87 anos)

***Sexo*** - Homens - 49,5%; Mulheres - 50,5%

***Etiologia*** - litíase 97%; sem litíase - 3%; ASA - I - 45,5%; II - 34,5%; III - 11%; IV - 4%; pancreatite aguda litiásica - 7%; litíase da V.B.P. 11%.

***Doenças associadas*** - 46%.

***Sintomatologia*** - dor no hipocôndrio direito - 97,5% (irradiação em barra - 18%, para o epigastro - 42%, para a F.I.D. - 20%, sem irradiação - 20%; vómitos -71%, icterícia - 10%; "plastron" - 18,5%; temperatura superior a 38ºC - 35%.

***Leucocitose*** - 10-15000 $mm^3$. - 68,5%; 16-20000 - 26,5%; acima de 20000 - 5%.

***Tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia:***

Urgente - 35,5%

2-4 dias - 38%

5-6 dias - 14%

acima de 6 dias - 12,5%

***Ecografia*** - Litíase - 97,4%

***Espessamento vesicular*** - 85%

***Diâmetro vesicular aumentado*** - 79,8%

***S. Murphy*** - 84,5%

***Líquido pericolecístico*** - 26,4%

***Edema perivesicular*** - 35,8%

***Histologia*** - colecistite aguda simples - 75%; empiema - 8,5%; colecistite necro-hemorrágica -16,5%.

***Mortalidade*** - 1%

***Morbilidade*** - 20,5%:

acidente vascular cerebral - 1; enfartes do miocárdio - 2; biloma - 1; lesões V.B.P. - 2; embolia pulmonar - 1; abcesso subfrénicos - 5; abcessos parietais - 13; oclusão - 1; complicações urinárias - 4; pneumopatias - 6; cálculos residuais - 4, eventrações - 2

***Exame bacteriológico da bílis*** - presença de agentes bacterianos em 37,5%.

***Resultados clínicos à distância:***

Muito bons - 72,5%
bons - 20%
razoáveis - 1,5%
maus - 2,5%
falecidos - 1%
ignorados - 2,5%

## *2) Grupos A (100 colecistectomias laparoscópicas) e B (100 colecistectomias por laparotomia) (Quadros X, XI, XII).*

A observação dos Quadros X, XI e XII permite-nos referir os seguintes resultados:

Ausência de diferença significativa no que respeita à distribuição pela idade, sexo e etiologia: **idade** - A - 56,4 anos, B - 61,6; **sexo** - Homens - A - 52%, B - 47%, Mulheres - A - 48%, B - 53%; **etiologia** - litíase A - 96%, B - 98%. O mesmo aconteceu com a **litíase coledócica**: A - 8%, B - 14%, com a **ASA I e II**, A - 84%, B - 76%; **ASA III e IV** - A - 16%, B - 24% e com **pancreatite aguda** 9% no A e 5% no B.

Em relação a **doenças associadas**, houve maior prevalência no grupo B (A - 35%, B - 57%), com valores significativos.

- No que respeita à **sintomatologia** não houve diferenças correspondente a: história de litíase, dor no hipocôndrio direito, vómitos e icterícia; o **"plastron"** e a **temperatura superior a 38º** foram mais evidentes no grupo B do que no A ("plastron" A - 10% e B - 27%, respectivamente; **temperatura superior a 38º** - A-31%, B-39%, com valores significativos).

A leucocitose foi mais elevado no segundo grupo; neste último a cirurgia foi mais precoce do que no primeiro.

**Quadro X**

| | *A*<br>*C. Laparoscópica*<br>*n=100* | *B*<br>*C. por Laparotomia*<br>*n=100* | *P* |
|---|---|---|---|
| **Idade** | (21-87)<br>56,4 ± 14,4 | (22-87)<br>61,6 ± 14,6 | 0,08 |
| **Sexo** | **p. 100** | **p. 100** | |
| Feminino | 48 | 53 | |
| Masculino | 52 | 47 | 0,0572 |
| **Alitiásica** | 4 | 2 | 0,678 |
| **Litíase V.B.P.** | 8 | 14 | 0,258 |
| **Pancr. aguda** | 9 | 5 | 0,268 |
| **D. associadas** | 35 | 57 | **0,003** |
| **ASA** | | | |
| I | 52 | 39 | |
| II | 32 | 37 | |
| III | 14 | 18 | |
| IV | 2 | 6 | 0,194 |
| **Sintomatologia** | | | |
| Hist. litíase | 99 | 100 | 0,995 |
| Dor hipoc. dto. | 98 | 97 | 0,985 |
| Vómitos | 64 | 78 | 0,043 |
| Icterícia | 9 | 11 | 0,0814 |
| "Plastron" | 10 | 27 | **0,004** |
| Temp. > 38°C | 31 | 39 | **0,030** |

A ecografia proporcionou resultados semelhantes nos dois grupos.

A mortalidade operatória foi nula no Grupo A e de 2% no B, embora sem significado estatístico.

As causas de morte, no grupo B, foram

a) Enfarte do miocárdio em doente de 48 anos, operado há 5 anos de valvulopatia aortica e mitral.

b) Acidente vascular cerebral ao 35º dia numa doente com 87 anos.

**Quadro XI**

| | *A*<br>*C. Laparoscópica*<br>*n=100*<br>p. 100 | *B*<br>*C. por Laparotomia*<br>*n=100*<br>p. 100 | *p* |
|---|---|---|---|
| **Leucócitos** | | | |
| 10-15.000 p.m.m$^3$ | 80 | 57 | 0,0004 |
| 16-20.000 | 17 | 36 | |
| > 20.000 | 3 | 7 | |
| **Ecografia** | | | |
| Litíase | 95,9 | 99 | 0,368 |
| Espess. vesic. | 82,5 | 87,5 | 0,438 |
| Diâmetro vesic. | 80,4 | 79,2 | 0,971 |
| S. Murphy | 91,8 | 77,8 | 0,009 |
| Líq. pericolecistico | 30,9 | 21,9 | 0,207 |
| Edema perivesicular | 40,2 | 31,3 | 0,251 |
| **Tempo entre diagnóstico e cirurgia** | | | |
| Urgente | 15 | 56 | |
| 2-4 dias | 51 | 25 | |
| 5-6 dias | 19 | 9 | |
| > 6 dias | 15 | 10 | 0,00005 |
| **Mortalidade operatória** | 0 | 2 | 0,477 |
| **Morbilidade** | 10 | 32 | 0,0002 |
| **Complicações per-operatórias** | | | |
| Hemorragia incoercível | 5 | 1 | |
| Perfuração da vesícula | 6 | | |
| Lesão biliar | 1 | 1 | |

***Nota:*** *(A fosfitase alcalina e a bilirrubinemia estavam aumentadas nas litíases coledócicas, assim como a amilasemia na pancreatite aguda; no que respeita às transaminases, os resultados não foram significativos).*

As complicações pós-operatórias foram particularmente mais evidentes no grupo das laparotomias (A - 10%, B - 32%), com resultado significativo.

**Quadro XII**

| | *A*<br>*C. Laparoscópica*<br>*n=100*<br>p. 100 | *B*<br>*(C. por Laparotomia)*<br>*n=100*<br>p. 100 | *p* |
|---|---|---|---|
| **Morbilidade** | 10 | 32 | 0,0002 |
| Enfarte miocárdio | 0 | 2 | |
| Embolia pulmonar | 0 | 1 | |
| Bilomas | 1 | 0 | |
| Lesão V.B.P. | 1 | 1 | |
| Abc. parietais | 4 | 9 | |
| Abc. sub-frénico | 0 | 5 | |
| Pneumop. | 1 | 5 | |
| Urinárias | 0 | 4 | |
| Cálculo Residual | 1 | 3 | |
| A.V.C. | 0 | 1 | |
| Oclusão | 0 | 1 | |
| Eventração | 2 | 0 | |
| **Histologia** | | | |
| C. aguda | 80 | 70 | 0,262 |
| Empiema | 7 | 10 | |
| Necro-hemor. | 13 | 20 | 0,142 |
| **Bact. bílis** | | | |
| Gram (-) | 38 | 39 | 0,99 |
| E. coli | 36 | 36 | 0,883 |
| Klebsiella | 7 | 9 | 0,794 |
| Proteus | 1 | 1 | 0,995 |
| Pseudomonas | 0 | 2 | 0,995 |
| Outras Enterobact. | 0 | 2 | 0,498 |
| Gram (+) | 4 | 3 | 0,731 |
| St. alfa hemolítico | 2 | 2 | 0,995 |
| St. beta hemolítico | 1 | 0 | 0,495 |
| St. não hemolítico | 1 | 0 | 0,495 |
| Staf. coagulase (+) | 1 | 1 | 0,995 |
| Staf. coagulase (-) | 0 | 0 | 0,995 |
| **Dias internamento** | 5 (3,2) | 12,1 (0,3) | **0,00005** |
| **Estado actual** | | | |
| Muito Bom | 78 | 66 | |
| Bom | 16 | 24 | 0,272 |
| Razoável | 0 | 3 | |
| Mau | 2 | 3 | |
| Falecidos | 1 | 1 | |
| Ignorados | 2 | 3 | |

No Grupo A (laparoscopias) registaram-se:

1) Biloma ao 2º dia, tratado por drenagem percutânea orientada por ecografia;
2) Lesão da V.B.P., ocorrida durante a conversão, num indivíduo com Síndrome de Mirizi; diagnosticada a lesão, foi corrigida por anastomose hepatico-jejunal, tendo o doente alta decorridos 10 dias;
3) Pneumopatia que condicionou o internamento durante 5 dias;
4) Cálculo residual evidenciado ao 15º dia, já com a doente em casa, extraído por esfincterotomia endoscópica;
5) Quatro abcessos parietais;
6) Duas eventrações ao nível da porta umbilical evidenciadas aos 30 e 45 dias após a cirurgia.

No Grupo B, das laparotomias, encontraram-se as seguintes complicações:

1) Uma lesão da V.B.P. tratada por anastomose hepático-jejunal;
2) Oclusão por brida ao 5º dia, corrigida por nova laparotomia;
3) Cinco abcessos sub-frénicos, 2 drenados por ecografia e 3 reoperados;
4) Nove abcessos da parede;
5) Uma embolia pulmonar, responsável pelo falecimento de 1 operado;
6) Cinco pneumopatias;
7) Um acidente vascular cerebral mortal e dois enfartes de miocárdio, um dos quais foi responsável por um dos óbitos acima referidos.
8) Quatro infecções do tracto urinário;
9) Três cálculos residuais manifestados no período entre 15 a 25 dias, extraídos mediante esfincterotomia endoscópica.

A histologia vesicular não revelou diferenças nos 2 grupos: colecistite aguda simples (A - 80%, B - 70%); empiema (A - 7%, B - 10%); necro-hemorrárica e gangrenosa (A - 13%, B - 20%).

Igualmente não foram encontradas diferenças na demonstração de agentes microbianos: Gram (-) (A - 38%, B - 39%; Gram (+) (A - 4%, B - 3%).

Ao contrário, a estadia hospitalar foi muito menor no Grupo A (laparoscopia), 5 dias do que no B (laparotomias), 12,1 dias.

O estado actual do doente foi igualmente bom nos dois grupos referidos:

Muito bom: A - 79%; B - 66%;

Bom: A - 16%; B - 24%;

Razoável: A - 0%; B - 3%.

Mau: A - 2%; B - 3%.

Nas duas séries, havia 2 doentes falecidos por neoplasia pulmonar e em 5 (2 no A e 3 no B), não foi possível obter informações; nos 5 casos maus, contavam-se 4 cálculos residuais (3 no B e 1 no A) ao fim de 2, 3, 4 anos extraídos por esfincterotomia endoscópica; noutro, a C.P.R.E. não mostrou anomalias.

*Em resumo, a análise correspondente ao Grupo A e B revelou as seguintes diferenças significativas:*

a) Temperatura superior a 38°C, "plastron" e leucocitose pré-operatória, mais elevados no Grupo B.

b) Tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia mais elevada no grupo A.

c) Menor incidência de morbilidade no grupo A.

d) Menor mortalidade operatória no Grupo A do que no B (0% e 2% respectivamente, embora sem significado estatístico).

e) Menor estadia hospitalar no Grupo A, assim como mais rápida recuperação social.

f) Resultados semelhantes no estado actual dos dois grupos.

### *3) Grupos $A_1$ (76 colecistectomias laparoscópicas sem conversão) e $A_2$ (24 com conversão) (Quadros XIII, XIV, XV)*

Os resultados estão expressos nos Quadros XIII, XIV e XV.

**Quadro XIII**

| | *$A_1$ C. Laparoscópica (sem conversão) n = 76* | *$A_2$ C. Laparoscopica (com conversão) n = 24* | *p* |
|---|---|---|---|
| **Idade** | (24-87) 55,4 ± 13,8 | (21-84) 59,8 ± 15,8 | 0,136 |
| **Sexo** | **p. 100** | **p. 100** | **0,992** |
| Feminino | 47,4 | 50 | |
| Masculino | 52,6 | 50 | |
| **Alitiásica** | 3 | 1 | 0,995 |
| **Litíase V.B.P.** | 9,2 | 4,2 | 0,676 |
| **Pancr. aguda** | 10,5 | 4,2 | 0,675 |
| **D. associadas** | 34,2 | 37,5 | 0,961 |
| **ASA** | | | |
| I | 51,3 | 54,2 | |
| II | 34,2 | 25,0 | |
| III | 11,8 | 20,8 | |
| IV | 2,6 | 0 | 0,532 |
| **Sintomatologia** | | | |
| Hist. litíase | 100 | 95,8 | 0,248 |
| Dor hipoc. dto. | 97,4 | 100 | 0,248 |
| Vómitos | 68,4 | 50 | 0,163 |
| Icterícia | 9,2 | 8,3 | 0,995 |
| "Plastron" | 3,9 | 29,2 | **0,002** |
| Temp. > 38°C | 4,5 | 50 | **0,040** |

**Quadro XIV**

| | $A_1$ C. Laparoscópica (sem conversão) n=76 | $A_2$ (C. Laparoscópica) (com conversão) n=24 | p |
|---|---|---|---|
| **Leucócitos** | | | |
| 10-15.000 p.m.m$^3$ | 85,5 | 62,5 | 0,02 |
| 16-20.000 | 13,2 | 29,2 | |
| > - 20.000 | 1,3 | 8,3 | |
| **Ecografia** | | | |
| Litíase | 98,7 | 86,4 | 0,035 |
| Esp. vesic. | 84 | 77,3 | 0,526 |
| Diâm. vesic. | 80 | 81,8 | 0,995 |
| S. Murphy | 90,7 | 95,5 | 0,670 |
| Liq. pericolecístico | 18,7 | 72,7 | **0,00005** |
| Edema vesicular | 30,7 | 72,7 | **0,001** |
| **Tempo entre diagnóstico e cirurgia*** | | | |
| Urgente | 17,1 | 8,3 | |
| 2-4 dias | 65,8 | 4,2 | **0,00005** |
| 5-6 dias | 15,8 | 29,2 | |
| > 6 dias | 1,3 | 58,3 | **0,005** |
| **Mortalide operatória** | 0 | 0 | |
| **Morbilidade** | 6,5 | 20,8 | 0,056 |

**Conversão de 4,5%, e de 61,7% antes e após 4 dias, respectivamente.*

A sua análise permite as seguintes informações:

Não houve diferença significativa nos 2 grupos em relação a:

Idade ($A_1$ - 55,4 anos, $A_2$ - 59,8 anos);

Sexo (Homens: ($A_1$ 52,6%, $A_2$ - 50%; Mulheres ($A_1$ - 47,4%, $A_2$ - 50%);

Doenças associadas ($A_1$ - 34,2%, $A_2$ - 37,5%).

No que respeita aos indivíduos classificados de acordo com a ASA no grupo $A_2$, os ASA III e IV foram de 20,8% e no grupo $A_1$ de 14,4%; tais valores não foram significativos.

**Quadro XV**

| | $A_1$ *C. Laparoscópica (sem conversão)* $n = 76$ *p. 100* | $A_2$ *C. Laparoscópica (com conversão)* $n = 24$ *p. 100* | *p* |
|---|---|---|---|
| **Morbilidade** | 6,5 | 20,8 | 0,057 |
| Bilomas | 1 | 0 | |
| Lesão V.B.P. | 0 | 1 | |
| Abc. da parede | 0 | 4 | |
| Pneumop. | 1 | 0 | |
| C.álculo Residual | 1 | 0 | |
| A.V.C. | 0 | 0 | |
| Eventração | 2 | 0 | |
| **Complic. per-operat.** | | | |
| Hemorragias | 2,6 | 20,8 | |
| Perfuração vesicular | 3,9 | 25 | |
| Indef. Anatómicas | 0 | 54 | |
| **Histologia** | | | |
| C. aguda | 82,9 | 70,8 | |
| Empiema | 6,6 | 8,3 | |
| Necro-hemor. | 10,5 | 20,8 | 0,282 |
| **Bact. bílis** | | | |
| Gram (-) | 32,9 | 54,2 | 0,102 |
| E. coli | 31,6 | 50 | 0,163 |
| Klebsiella | 3,9 | 16,7 | **0,049** |
| Outras Enterobacteriacae | 1,3 | 0 | 0,995 |
| Proteus | 0 | 4,2 | **0,240** |
| Gram (+) | 5,7 | 0 | 0,569 |
| St. alfa hemol. | 2,7 | 0 | 0,995 |
| St. beta hemol. | 1,4 | 0 | 0,995 |
| St. n/hemol. | 1,4 | 0 | 0,995 |
| Staf. coagulase(+) | 0 | 0 | 0,995 |
| Staf. coagulase (-) | 0 | 0 | 0,995 |
| **Dias internamento** | 4,2 (2,6) | 7,7 (3,5) | **0,0003** |
| **Estado actual** | | | |
| Muito bom | 78,8 | 91,6 | |
| Bom | 20,5 | 4,1 | 0,436 |
| Razoável | 0 | 0 | |
| Mau | 1,35 | 4,1 | |
| Falecidos | 1,35 | 0 | |
| Ignorados | 2,68 | 0 | |

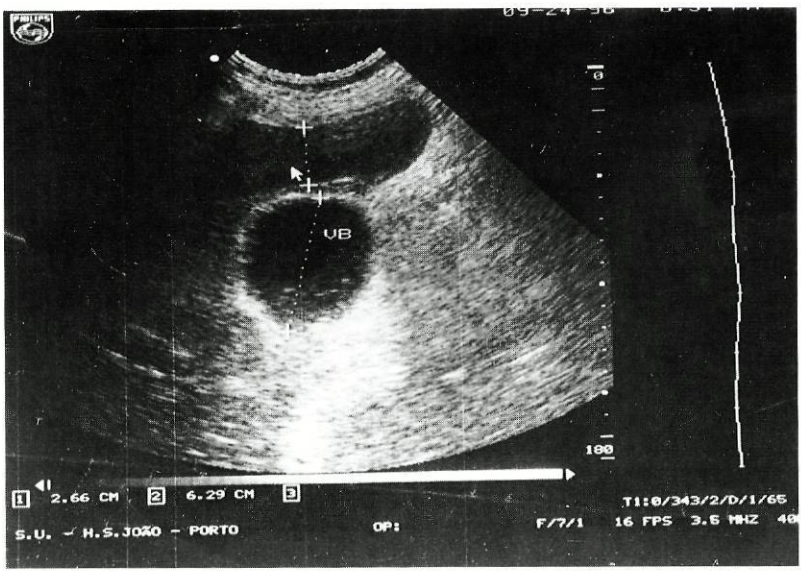
Em relação à sintomatologia, apenas há a registar valores estatisticamente válidos no que respeita à maior incidência de *"plastron"* no Grupo $A_2$ (3,9% no $A_1$ e 29,2% no $A_2$), o mesmo acontecendo com a temperatura superior a 38°C ($A_1$ - 4,5%, $A_2$ - 50%).

A leucocitose foi mais elevada, com significado estatístico, no grupo $A_2$ do que no grupo $A_1$.

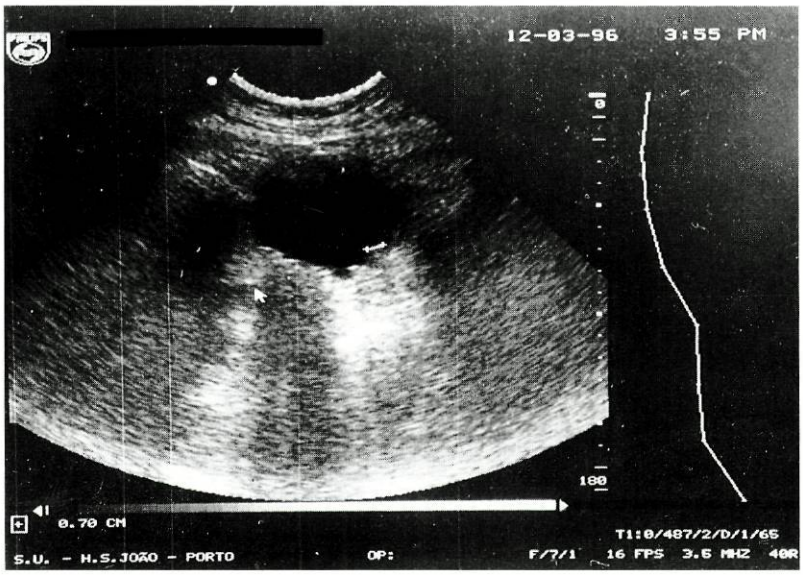
Nos elementos proporcionados pela ecografia, destacamos a valorização estatística do líquido pericolecístico e de edema, mais evidentes no grupo $A_2$ do que no $A_1$ ($A_1$ - 18,7%, $A_2$ - 72,7% e $A_1$ - 30,7%, $A_2$ - 72,7%) (Figs. 5 a 7).

O tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia foi mais elevado no Grupo $A_2$ do que no $A_1$ ($A_1$ até aos 4 dias - 82,9%, $A_2$ - 12,5%); após 5 dias $A_1$ - 17,1%, $A_2$ - 87,5%.

Não houve qualquer diferença na incidência de lítiase coledócica, pancreatite aguda ou colecistite não litiásica, nos dois grupos.




*Figs. 5 - Vesícula biliar distendida, de paredes algo espessadas, com discreta lâmina interpa-rietal. Colecção líquida na proximadade do fundo vesicular com lama biliar.*




*Figs. 6 - Vesícula muito espessada com líquido interparietal.*

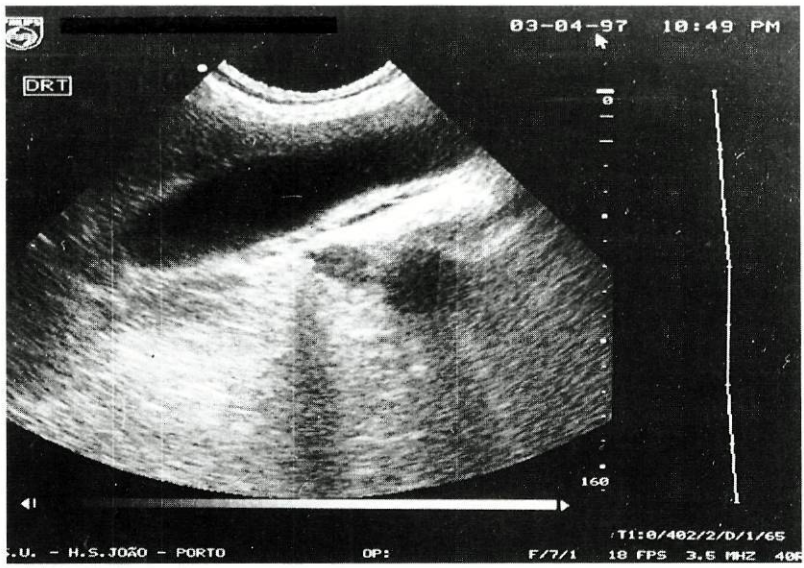



*Fig. 7 - Vesícula biliar distendida de paredes espessadas, com líquido interparietal.*

As complicações no decurso do acto cirúrgico foram mais evidentes, como era de esperar, no grupo que foi convertido, verificando-se este facto para as hemorragias difíceis de controlar e perfuração vesicular com disseminação dos cálculos; igualmente houve uma lesão coledócica no grupo convertido (Fig. 8).



*Fig. 8 - Lesão da VBP durante a conversão. Anastomose hepático-jejunal.*

As causas de conversão (Figs. 9 a 12) foram condicionadas por:

Indefinição anatómica - 54,1%,

Hemorragia - 20,8%

Perfuração vesicular - 25%.

O diâmetro dos cálculos não impediu a realização da colecistectomia laparoscópica (Fig. 13).

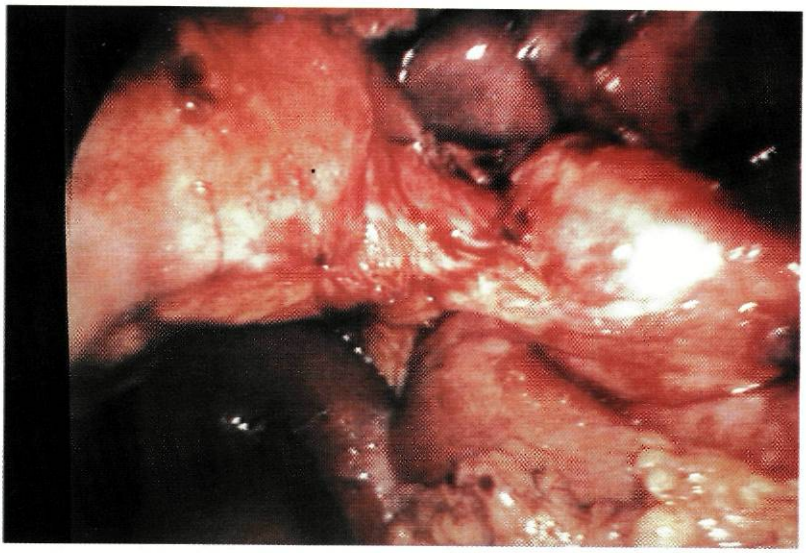


*Fig. 9 - Colecistite aguda. Conversão por indefinição do pedículo biliar.*

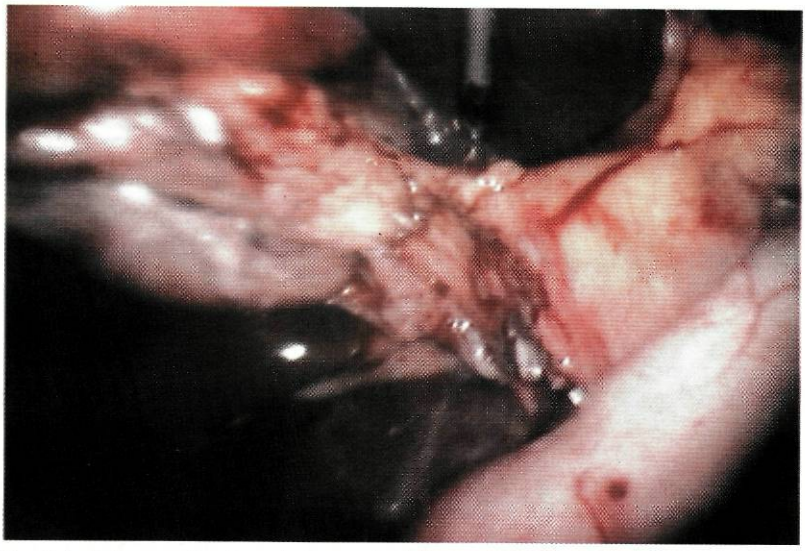


*Fig. 10 - Colecistite aguda. Conversão por indefinição anatómica.*

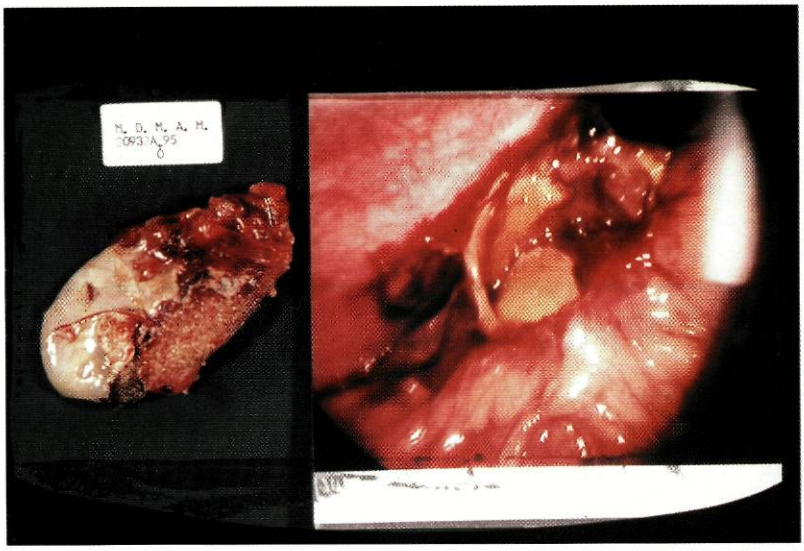



*Fig. 11 - Colecistite Aguda. Imagem operatória da vesícula, num caso de conversão por hemorragia.*

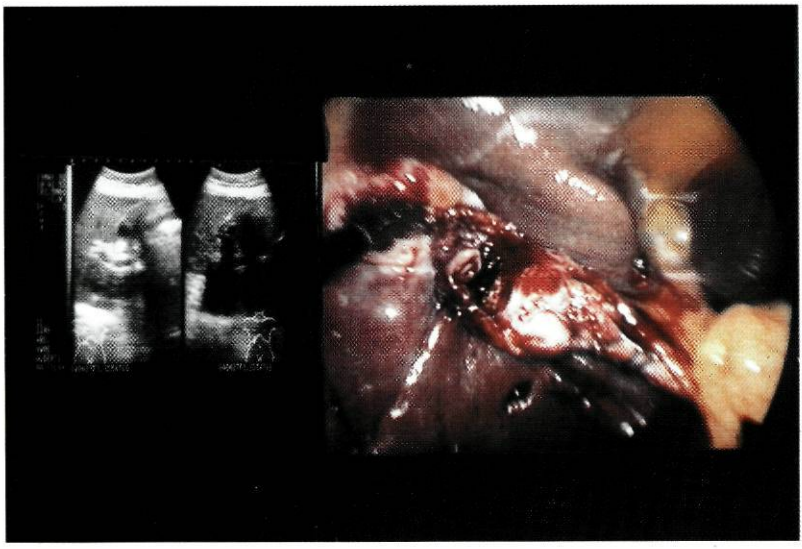


*Fig. 12 - Colecistite aguda gangrenosa. Ecografia e imagem per-operatória num caso de conversão por perfuração vesicular.*

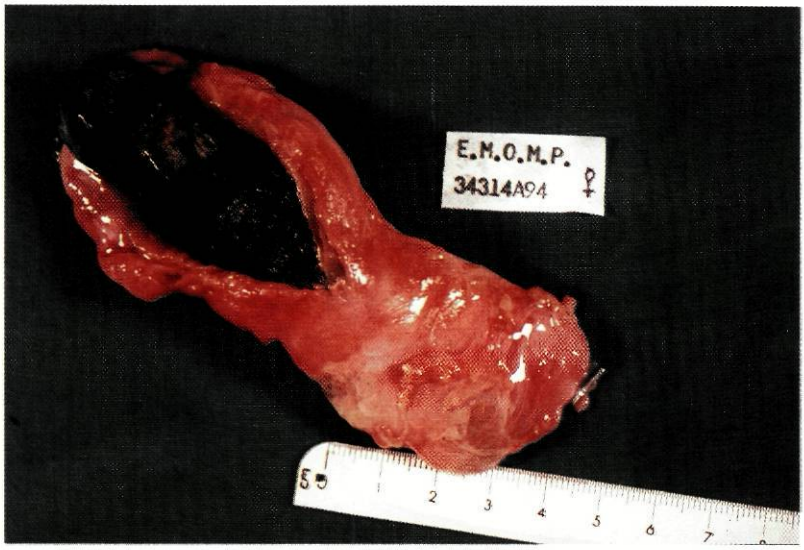



*Fig. 13 - Colecistite Aguda com vesícula repleta de cálculos extraída por laparoscopia.*

Não se encontrou diferença significativa nos 2 grupos em função da histologia vesicular: colecistite aguda simples ($A_1$ - 82,9%, $A_2$ - 70,8%); complicada (empiema e gangrena) ($A_1$ - 29,2%, $A_2$ - 17,1%).

No grupo convertido, houve maior evidência de microrganismos Gram negativo, do que no outro ($A_1$ - 32,9%, $A_2$ - 54,2%), embora sem significado estatístico. Há, porém, a referir uma maior incidência da Klebsiella no grupo convertido ($A_1$ - 3,9%, $A_2$ - 16,7%), com valor significativo.

As complicações pós-operatórias apareceram 6,5% no grupo $A_1$ (1 pneumopatia e 1 cálculo residual, 1 biloma e 2 eventrações) e 20,8% no grupo $A_2$ (1 lesão coledócica e 4 abcessos parietais), embora tal diferença não possa ser estatisticamente valorizada.

A duração do internamento hospitalar foi indiscutivelmente menor no grupo $A_1$ do que no $A_2$ (4,2 e 7,7, respectivamente).

Em nenhum grupo houve mortalidade operatória.

Não se encontraram diferenças no estado actual dos operados:

Registaram-se, assim, os seguintes parâmetros com valor significativo no que respeita à analise univariada (Quadro XVI).

**Quadro XVI**

***Grupos A1 e A2. Parâmetros Significativos***

- Temperatura superior a 38° C
- Leucocitose
- Tempo entre diagnóstico e cirurgia
- "Plastron"
- Edema subsèroso
- Líquido pericolecístico
- "Klebsiella" na bílis
- Dias de internamento

A análise multivariada revelou como factores independentes, a leucocitose e o tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia, devendo ainda ser realçado a existência de "plastron" e a presença de *Klebsiela* na bílis (Quadro XVII).

**Quadro XVII - Cálculo de Risco**

| | *OR (I.C. 95%)* | *OR* (I.C. 95%)* |
|---|---|---|
| Leucócitos | 3,6 (1,1 - 11,6) | 9,3 (1,2 - 72,4) |
| Plastron | 10,0 (2,0 - 56,3) | 6,5 (0,3 - 131,4) |
| T > 38°C | 3,0 (1,0 - 8,8) | 0,4 (0,1 - 2,3) |
| Tempo entre diagn. e cir. | 33,9 (7,8 - 171,7) | 78,4 (7,0 - 883,0) |
| Edema e lig. | 5,6 (1,8 - 77,6) | 1,8 (0,5 - 7,3) |
| Klebsiella | 4,9 (0,8 - 30,9) | 5,2 (0,4 - 62,3) |

** Ajustado para todas as outras variáveis.*
*Nesta análise, só tem significado independente com valor estatístico a leucocitose (> 15000) e o tempo até à cirurgia (> 96h).*
*No entanto, porque a amostra é pequena (24 casos de conversão), embora não seja estatisticamente significativa, deve-se valorizar o "plastron" e a Klebsiella.*

Julgamos, ainda de interesse, analisar comparativamente as colecistectomias laparoscópicas realizadas no Serviço de Cirurgia II, por lesões crónicas e agudas. Assim, até Outubro de 1997, foram efectuadas 911 intervenções deste tipo, 811 por afecções crónicas e 100 por colecistites agudas. A distribuição por sexo mostrou maior predomínio nos Homens, nas lesões agudas do que nas crónicas (52% e 21,7%, respectivamente); a mortalidade foi nula nos dois grupos e registou-se uma morbilidade de 3,08% nos processos crónicos e 10% nos agudos; a incidência de conversão foi de 3,6% na primeira série e de 24% na última; verificou-se uma estadia hospitalar de 2,5 dias nas colecistites crónicas e de 5 dias nas agudas. (Todos estes achados foram estatisticamente válidos).

## *4) Grupos B (100 colecistectomias por laparotomia de 1991 a 1997) e C (77 de 1985 a 1990) (Quadros XVIII, XIX e XX)*

A consulta dos Quadros XVIII, XIX e XX perrmite-nos avaliar os diversos parâmetros correspondentes à cirurgia por laparotomia antes e após a introdução da colecistectomia laparoscópica.

O grupo B já foi atrás referido no estudo prospectivo efectuado com o grupo A (colecistectomias por laparoscopia).

Não se verificaram diferenças significativas no que respeita a:

Idade (C - 62,5 anos, B - 61,6 anos)

Sexo (Homens - C - 59,2%, B - 47%; Mulheres - C - 40,8%, B - 53%

Doenças associadas (C - 40%, B - 57%) e

ASA I e II (C - 71%, B - 76%)

ASA III e IV (C - 33%, B - 24%)

**Quadro XVIII**

| | *C*<br>*C. por Laparotomia*<br>*n=77*<br>*(1985-90)* | *B*<br>*C. por Laparotomia)*<br>*n=100*<br>*(1991-97)* | *p* |
|---|---|---|---|
| **Idade** | 62,5 (± 14,6) | 61,6 (± 14,6) | 0,907 |
| **Sexo** | **p. 100** | **p. 100** | |
| Feminino | 40,8 | 53 | |
| Masculino | 59,2 | 47 | 0,146 |
| **Litiásica** | 78,4 | 98 | 0,0005 |
| **Litíase V.B.P.** | 9,7 | 14 | |
| **Pancr. aguda** | 4 | 5 | 0,995 |
| **D. associadas** | 40 | 57 | 0,0026 |
| **ASA** | | | |
| I | 41,3 | 39,0 | |
| II | 26,7 | 37,0 | |
| III | 25,3 | 18,0 | |
| IV | 6,7 | 6,0 | 0,460 |
| **Sintomatologia** | | | |
| Hist. litíase | 93,2 | 100 | 0,013 |
| Dor hipoc. dto. | 94,7 | 97,0 | 0,261 |
| Vómitos | 82,7 | 78,0 | 0,466 |
| Icterícia | 13,7 | 11,0 | 0,567 |
| "Plastron" | 33,8 | 27,0 | 0,763 |
| Temp. > 38°C | 72 | 39,0 | 0,424 |

Nos parâmetros relativos à sintomatologia, os doentes do grupo C (anteriores a 1991), apresentaram temperatura mais elevada de que os do grupo B (após aquela data): 72% e 39%, respectivamente.

Nos dados proporcionados pela ecografia, (que foi realizada como era de esperar com maior frequência no 2º grupo), não houve referências dignas de nota, o mesmo acontecendo com a incidência de litíase coledócica (C - 9,7%, B - 14%) e com o aparecimento de colecistite alitiásica (C - 21,6%, B - 2%).

**Quadro XIX**

| | *C* *n = 77* *p. 100* | *B* *n = 100* *p. 100* | *P* |
|---|---|---|---|
| **Leucócitos** | | | |
| 10-15.000 p.mm$^3$ | 48 | 57 | |
| 16-20.000 | 36 | 36 | |
| > 20.000 | 16 | 7 | 0,149 |
| **Ecografia** | | | |
| Sim | 37,3 | 96,0 | **0,0005** |
| Litíase | 69,7 | 96,0 | 0,0001 |
| Espessamento vesicular | 89,7 | 85,0 | 0,762 |
| Diâmetro vesicular | 82,8 | 77,0 | 0,684 |
| Sinal de Murphy | 62,5 | 74,0 | 0,383 |
| Líquido pericolecístico | 8,7 | 21,0 | 0,240 |
| Edema Vesicular | 17,4 | 30,0 | 0,337 |
| **Tempo cirurgia** | | | |
| Urgente | 52,0 | 56,0 | |
| 2-4 dias | 29,3 | 25,0 | |
| 5-6 dias | 9,3 | 9,0 | |
| > 6 dias | 9,3 | 10,0 | 0,930 |
| **Mortalidade operatória** | 5,1 | 2 | 0,405 |
| **Morbilidade** | 44,6 | 32 | 0,422 |

O tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia foi semelhante nos 2 grupos; o mesmo não aconteceu em relação às complicações pós-operatórias, mais evidentes no grupo C (44,6%) do que no B (32%), embora sem significado estatítisco.

Entre estas predominavam:

fístulas biliares (C - 10,8%, B - 0%);

abcessos sub-frênicos (C - 6,8%, B - 5%);

embolias (C - 5,4%, B - 1%);

pneumopatias (C - 12,2%, B - 5%);

**Quadro XX**

| | *C* *n = 77* *p.100* | *B* *n = 100* *p. 100* | *p* |
|---|---|---|---|
| **Morbilidade** | | | 0,422 |
| Cardiovascular | 2,7 | 2 | |
| A.V.C. | 0 | 1 | |
| Embólicas | 5,4 | 0 | |
| Bilomas | 10,8 | 0 | |
| Lesão V.B.P. | 0 | 1 | |
| Oclusões | 1,4 | 1 | |
| Abc. parietais | 33,8 | 9 | |
| Abc. sub-frénico | 6,8 | 5 | |
| Pneumop. | 12,2 | 5 | |
| Urinárias | 2,7 | 4 | |
| Cálculo residual | 6,8 | 3 | |
| **Histologia** | | | |
| C. aguda | 34,7 | 70 | |
| Empiema | 25,3 | 10 | |
| Necro-hemor. | 40,0 | 20 | **0,0002** |
| **Bact. bílis** | | | |
| ***Gram (-)*** | 64,4 | 39,0 | **0,00017** |
| E. coli | 60,3 | 36,0 | **0,003** |
| Klebsiella | 5,5 | 9,0 | 0,565 |
| Proteus | 1,4 | 1,0 | 0,995 |
| Outr. Enterobacteriacae | 0 | 2,0 | 0,509 |
| Pseudomonas | 0 | 1,0 | 0,995 |
| ***Gram (+)*** | 1,4 | 3,0 | 0,638 |
| St. alfa hemol. | 0 | 2,0 | 0,995 |
| St. beta hemol. | 0 | 0 | 0,995 |
| St. n/hemol. | 0 | 0 | 0,574 |
| Enterococcus | 2,7 | 1 | 0,995 |
| Staf. coagulase (+) | 0 | 1 | 0,051 |
| Staf. coagulase (-) | 0 | 0 | |
| **Dias internamento** | 18,2 (11) | 12,1 (6,3) | 0,763 |

complicações cardio-vasculares (C - 2,7%, B - 2%);
cálculo residual (C - 6,8%, B - 3%);
Infecções urinárias (C - 2,7%, B - 4%) e
oclusões (C - 1,4% e B - 1%)

As colecistites agudas complicadas (empiema e necro-hemorrágicas) manifestaram-se com maior incidência no grupo C do que no B; 65,3% e 30%, respectivamente; o mesmo aconteceu com a existência de microrganismos gram negativo (resultados significativamente válidos) (C - 65,3%, B - 30%).

A duração do internamento hospitalar foi igualmente mais acentuada no grupo C (18,2 dias) do que no B (12,1 dias).

No grupo C houve 4 óbitos e no B 2 óbitos, estes últimos já atrás referidos.

A etiologia das causas de morte do grupo C distribuiram-se do seguinte modo:

1 - Homem de 62 anos falecido por fístula biliar e embolia pulmonar ao 30º dia;
2 - Mulher de 82 anos, falecida por enfarte do miocárdio às 24 horas;
3 - Mulher de 84 anos, falecida às 48 horas por embolia pulmonar;
4 - Mulher de 86 anos, falecida ao 30º dia por fístula biliar e insuficiência renal.

***Em conclusão:*** registamos as seguintes diferenças nestes dois grupos de operados: maior mortalidade, morbilidade e estadia hospitalar no grupo C do que no grupo B, embora sem significado estatístico.

# DISCUSSÃO

A análise correspondente aos 200 casos de colecistite aguda, demonstrou uma relação Mulher/Homem totalmente diferente do que na litíase não complicada, em que há um insdiscutível predomínio do sexo feminino, facto igualmente referido por outros autores, conforme já atrás acentuamos. A litíase coledócica surgiu em 11% e a pancreatite aguda em 7% dos casos. A leucocitose foi particularmente evidente no grupo correspondente a 10-15000 leucócitos, onde se manifestou em 68,5%; no que respeita ao tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia, 73,5% dos doentes foram operados até aos 4 dias.

A ecografia foi de enorme utilidade, sendo de valorizar, para além do espessamento vesicular e do aumento do diâmetro da vesícula, a presença de edema e de líquido pericolecístico, nos casos de maior gravidade. Registaram-se resultados à distância muito bons e bons em 92,5%, razoáveis em 1,5% e maus em 2,5% dos casos. A análise comparativa dos operados por cirurgia laparoscópica e por laparotomia demonstrou não só a eficiência da colecistectomia laparoscópica no tratamento da colecistite aguda, como ainda as suas indiscutíveis vantagens sobre a cirurgia por laparotomia.

Verifica-se, assim, que o cepticismo com que durante alguns anos foi considerada aquela técnica na terapêutica das afecções agudas vesiculares não se justifica actualmente. No entanto, mesmo aqueles que a ela recorrem, continuam a rodear a sua realização de uma certa prudência, afirmando que ainda não está suficientemente demonstrada a sua supremacia em relação à cirurgia aberta.

Assim, Eldar [180] referiu: *"... laparoscopic cholecystectomy in the presence of an inflammed gallbladder is expected to be anatomically an technically more difficult and hazardous with increased and complication rates and* ***with as yet unproven advantages over open cholecystectomy***".

No ano de 1997, surgiram 3 publicações que atestam o alto interesse desta matéria, apresentadas por Garber [181], Eldar [180] e Colonvall [182].

No estudo de Garber são incluídos 194 casos, operados por 18 cirurgiões, o que nos parece criticável; não se procedeu à comparação com os resultados obtidos por cirurgia aberta, o mesmo acontecendo com Colonvall [182].

Eldar [183] relatou uma análise em função de tal comparação, embora sujeita a algumas críticas que passamos referir. Assim, não se trata de um estudo prospectivo; por outro lado a população da cirurgia aberta é dez anos mais idosa; nesta, há maior predomínio de gangrena vesicular e doenças associadas.

Recentemente, em 1998, Lujan [201] procedeu a um estudo semelhante, sem no entanto se debruçar sobre os factores predisponentes da conversão.

A nossa investigação tem a vantagem se ser prospectiva, analisando 200 casos, 100 operados por cada uma das técnicas assinaladas e discutindo ainda os possíveis elementos intervenientes na conversão.

Não encontramos qualquer diferença significativa nas duas populações, no que se refere à idade e histologia vesicular, ao contrário do que aconteceu nos grupos de Eldar [183].

Apesar de no grupo das laparotomias a cirurgia ter sido mais precoce, a temperatura e a leucocitose mais acentuadas, as duas populações consideradas em função de todos os outros parâmetros, permitem-nos estudos comparativos das duas técnicas utilizadas.

Registamos nítida superioridade da cirurgia laparoscópica em relação à aberta nos seguintes parâmetros: mortalidade menos acentuada (0 e 2% - embora sem valor significativo), menor morbilidade (10 e 32%) (Gráfico 1), melhor pós-operatório e mais rápida recuperação social, mais curta duração do internamento hospitalar (5 e 12 dias); os resultados à distância são semelhantes.

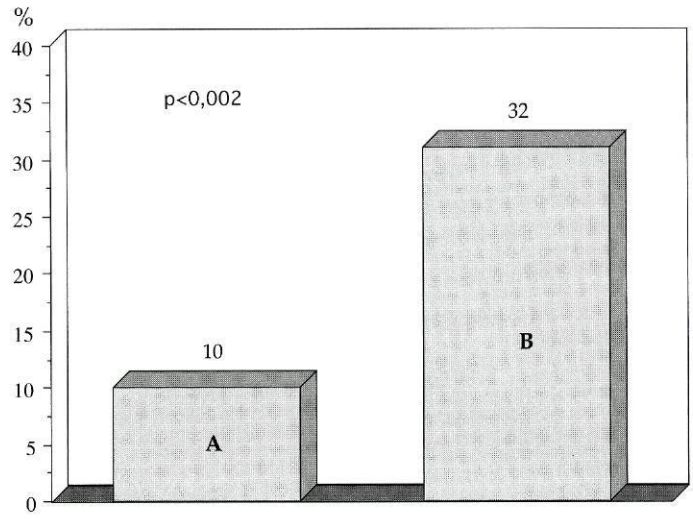



*Gráfico 1* - ***Morbilidade nas Colecistites agudas. (CL versus C. por laparotomia).***
*(A - Colecistectomia por Laparoscopia; B - Colecistectomia por Laparotomia)*

Julgamos pertinente analisar em pormenor os nossos achados e compará-los com alguns dados existentes na literatura sobre este assunto (Quadro XXI).

**Quadro XXI - Cirurgia laparoscópica na Colecistite Aguda.**

| *Autores* | *Conversão* | *Morbilidade* | *Mortalidade* |
|---|---|---|---|
| Chung [3] | 11,5% | 21,4% | 0% |
| Miller [202] | 14% | 10% | 0% |
| Zucker [203] | 27% | 17% | 0% |
| Cox [204] | 34% | 12% | 1% |
| Velasco [166] | 7% | 11% | 0% |
| Unger [162] | 8% | 13% | 0% |
| Kum [205] | 30% | 9% | 1% |
| Rau [206] | 9,2% | 8,9% | 0% |
| Colonvall [182] | 10% | 13,5% | 0,9% |
| Eldar [183] | 27% | 16,5% | 0% |
| Garber [181] | 15% | 19,6% | 1,5% |
| Lujan [201] | 24% | 10% | 0 |
| Presente série | 24% | 10% | 0% |

Embora não tivessemos mortalidade operatória, alguns autores relatam-na numa incidência de 0,9% a 1,5% (Quadro XXI).

Encontramos uma morbilidade de 10%, que foi agravada pela inclusão de 2 eventrações na porta umbilical, verificadas alguns meses após o acto cirúrgico, pormenor igualmente referido por Colonvall [182].

Este facto é bem demonstrativo do cuidado com que se deve rodear a sutura aponevrótica ao nível da região umbilical.

A incidência de complicações pós-operatórias, referidas na literatura, variou de 10% (Lujan) [201] a 19,6% (Garber) [181] e 21,4% (Chung) [3].

Em relação ao estudo de Eldar [183] os nossos resultados são sobreponíveis, no que respeita às complicações das laparotomias, sendo, contudo, melhores nos correspondestes às laparoscopias. (Quadro XXII).

Entre os factores responsáveis pela nossa morbilidade contam-se: bilomas (1), lesão coledócica (1), infecções da ferida cirúrgica (4), pneumopatia (1), cálculo residual (1), para além das 2 eventrações já atrás referidas.

No grupo das laparotomias, houve morbilidade muito mais elevada, nomeadamente: lesão coledócica (1), infecções da ferida cirurgica (9), pneumopatias (5), infecções urinárias (4), enfarte miocárdio (2), abcessos subfrénicos (5), oclusão (1), cálculo residual (3), acidente vascular cerebral (1), embolia pulmonar (1).

Na série de laparoscopias publicadas, alguns autores assinalaram ainda pancreatites agudas, abcessos sub-frénicos, reintervenções por hemorragia, lesões viscerais [183], complicações que, felizmente, nunca foram por nós registadas.

As lesões biliares constituem, sem dúvida, um dos aspectos mais importantes das complicações correspondentes à cirurgia laparoscópica das colecistites agudas, sendo um dos argumentos mais válidos para criticar, nos primeiros tempos, aquela intervenção; entre elas, devem-se distinguir os

**Quadro XXII - Complicações (laparotomia *versus* laparoscopia)**

| | *C. Laparotomia* | | *C. Laparoscopica (sem conversão)* | | *C. Laparoscopica (com conversão)* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *Eldar n=97* | *Presente série n=100* | *Eldar n=107* | *Presente série n=76* | *Eldar n=39* | *Presente série n=24* |
| Infecção ferida | 9 | 9 | 2 | — | 8 | 4 |
| Embolia pulmonar | — | 1 | — | — | — | — |
| Atelectasia | 4 | 0 | 2 | — | 8 | — |
| Pneumonia | 2 | 5 | 2 | 1 | 1 | — |
| Panc. aguda | — | — | 2 | — | — | — |
| Fístula biliar | — | — | 2 | 1 | — | — |
| Lesão biliar | — | 1 | — | — | — | 1 |
| Abc. subfrénico | 2 | 5 | — | — | — | — |
| Hiperpirexia | 6 | — | 2 | — | — | — |
| Inf. urinária | 3 | 4 | — | — | — | — |
| Arritmia cardíaca | 3 | 0 | — | — | — | — |
| Enfarte miocárdio | 0 | 2 | - | - | - | - |
| Derrame pleural | 1 | — | — | — | — | — |
| Enterite pseudo-membranosa | — | — | 1 | — | — | — |
| Perf. úlcera | 1 | — | — | — | — | — |
| A.V.C. | — | 1 | — | — | — | — |
| Cálculo residual | 1 | 3 | — | 1 | — | — |
| Reop (hem) | — | — | — | — | 1 | — |
| Oclusão | — | 1 | — | — | — | — |
| Eventração | — | — | — | 2 | — | — |
| *N* = | 30<br>30,9% | 32<br>32% | 13<br>12,8% | 5<br>6,5% | 11<br>28,2% | 5<br>20,8% |

bilomas das lesões "major" correspondentes à ferida iatrogénica da via biliar principal [207,208, 209].

Os primeiros estão quase sempre na dependência de deiscências do coto cístico, (dado o edema e por isso a eventual utilidade de "endoloop", na

**Quadro XXIII - Colecistite Aguda. Fístulas biliares**

| | |
|---|---|
| Garber [181] | 0,5% |
| Eldar [180] | 1,5% |
| Colonvall [182] | 2,3% |
| Zucker [203] | 3% |
| Presente série | 1% |

laqueação do cístico) ou de pequena laceração daquele canal cístico desencadeada pela introdução da canula de colangiografia (como aconteceu num dos nossos casos de cirurgia electiva) [171]. O tratamento destes bilomas é geralmente feito por drenagem percutânea, se necessário, orientada por ecografia; em formas mais complicadas, pode-se associar a esfincterotomia endoscópica; em algumas situações de mais difícil solução, é necessário recorrer mesmo à laparotomia; para o seu diagnóstico é da maior importância, a ecografia, a C.P.R.E. e a HIDA.

A incidência destas fístulas biliares varia de 0,5% [181] a 3% [203]. (Quadro XXIII).

Para além destas pequenas fístulas biliares, deve ser referida a lesão coledócica, por nós verificada no decurso duma conversão. Tratava-se de um doente com um Síndrome de Mirizzi, com o cístico muito curto, em que a deficiente identificação das estruturas pediculares aconselhou à conversão, tendo sido infrutifera a tentativa de colangiografia per-operatória. No decurso da laparotomia, não se conseguiu identificar a junção cistico-coledócica, abrindo-se a vesícula quase em plena via biliar principal; houve necessidade de seccionar o colédoco e realizar uma anastomose hepático-jejunal. O doente teve alta ao fim de 10 dias, e 18 meses decorridos após o acto cirúrgico encontra-se bem.

Embora este acidente não tivesse sido condicionado pela colecistectomia laparoscópica, não pode deixar de ser devidamente valorizado; como já dissemos, no grupo das laparotomias, igualmente registamos uma lesão idêntica, corrigida do mesmo modo e com bons resultados.

A incidência desta complicação é mais elevada no decurso da cirurgia por lesões inflamatórias agudas tratadas por laparoscopia do que acontece em cirurgia electiva; o seu aparecimento varia de 0,4% [182], a 1,5 [204].

Não pode ser esquecido que ela, por vezes, não é reconhecida no acto cirúrgico, donde o interesse da colangiografia per-operatória; embora este exame nem sempre impeça a complicação em causa, permite, pelo menos o seu diagnóstico e imediata reparação, essencialmente na presença de anomalias[157].

De qualquer modo, a lesão biliar no decurso da colecistite aguda é muito mais grave do que na cirurgia electiva, podendo ocasionar situações cuja solução nem sempre é fácil. Por todas estas razões, nunca é de mais insistir na imediata conversão quando houver dúvidas na conveniente identificação das estruturas pediculares, recorrendo igualmente à colangiografia per-operatória.

Parece-nos ainda conveniente referir a utilidade da colecistostomia percutânea sob controlo ecográfico num primeiro tempo, nos doentes em estado crítico, realizando posteriormente a colecistectomia laparoscópica; esta atitude, por nós seguida em 2 casos, foi igualmente preconizada por Auguste[210]. Nas situações de difícil individualização do pediculo cístico, torna-se, por vezes, vantajoso recorrer à colecistectomia anterógrada, sugerido por Uyama [211] e por nós utilizada em 3 operados.

A incidência de conversão na nossa série corresponde a 24%.

As razões responsáveis por tal atitude são assinaladas no Quadro XXIV e vão desde a indefinição anatómica à hemorragia e perfuração vesicular.

É fundamental acentuar que a conversão não é um sinal de inexperiência, mas sim de maturidade e de bom senso cirúrgico.

**Quadro XXIV - Causas da Conversão**

| | *Eldar* (180) | *Colonvall* (182) | *Garber* (181) | *Presente série* |
|---|---|---|---|---|
| Indefinição anatómica | 32,4,6% | 63,6% | 68% | 54,1% |
| Deficiências técnicas | 48,6% | — | — | — |
| Hemorragia | 18,9% | 27,2% | 14% | 20,8% |
| Lesão biliar | — | 4,5% | — | — |
| F. colecisto-duodenal | — | — | 18% | — |
| Perfuração vesicular | — | — | — | 25% |
| Lesão visceral | — | 4,5% | — | — |
| Conversão | | 9,9% | 15% | 24% |

Torna-se muito importante estudar os possíveis factores pré-operatórios susceptíveis de contribuirem para uma eventual conversão; aliás, este assunto ocupa um papel de realce no estudo da colecistite aguda por cirurgia laparoscópica.

**Registamos, em análise univariada, os seguintes factores significativos: existência de "plastron", leucocitose acima de 15000, tempo decorrido entre o diagnóstico e a realização da cirurgia, edema e líquido perivesicular assinalados na ecografia, presença de "Klebsiella" na bílis vesicular.** Ao contrário, a idade, sexo, histologia vesicular, A.S.A., doenças associadas e litíase coledócica não se encontraram como elementos significativos. **Em análise multivariada apenas foram significativos a leucocitose e o tempo entre o diagnóstico e a cirurgia (superior a 4 dias).**

Alguns dos achados verificados merecem particular atenção.

A presença de vesícula palpável citada por Sikora [212], como elemento de prognóstico de possível conversão, foi por nós devidamente confirmada.

O tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia, é, sem dúvida, o elemento mais importante para avaliar a hipótese de converter.

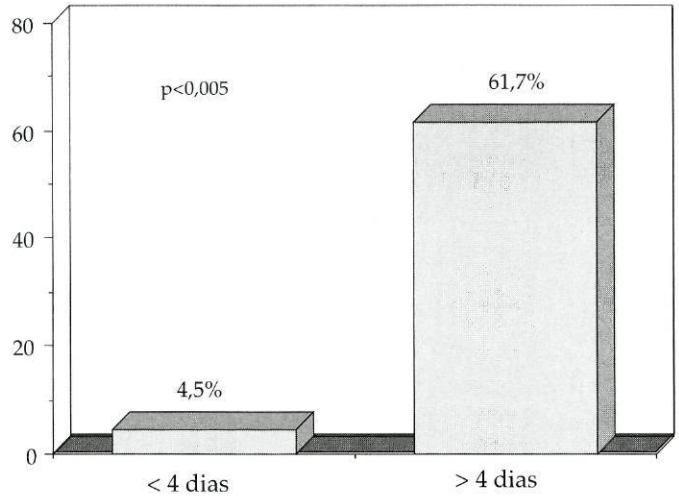



*Gráfico 2* - ***Conversão em função do tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia***

Este facto foi largamente demonstrado na nossa investigação; assim, quando a cirurgia foi efectuada antes das 96 horas, a incidência de conversão era de 4,5% e após aquele período de tempo de 61,7% (Gráfico 2). Aliás, já anteriormente Rattner [165] considerou os 4 dias como o "golden period time" para a realização da cirurgia laparoscópica; idêntica opinião foi emitida por outros autores (Quadro XXV), nomeadamente Koo [177], Chung [179], Garber [181] e Colonvall [182].

Estes factos justificam plenamente a necessidade da cirurgia precoce, como tinha sido proposta também para a cirurgia aberta, por Essenhigh [143], Sianesi [144] e, entre nós, por Silva Leal em 1973 [78].

Consideramos de muito interesse os nossos achados no que respeita à valorização do edema e do líquido pericolecístico demonstrados na ecografia pré-operatória e ainda a presença de "Klebsiella" na bílis vesicular; até ao presente momento, estes 3 elementos não foram suficientemente referidos como parâmetros de conversão.

**Quadro XXV - Colecistite Aguda**

***Conversão de acordo com o tempo entre o diagnóstico e a cirugia***

| *Autor* | | *Dias* |
|---|---|---|
| Koo [177] | 13% | 3 |
| | 32% | 4 |
| Chung [179] | 7,45% | <5 |
| | 22% | >5 |
| Eldar [183] | 23% | <4 |
| | 47% | >4 |
| Garber [181] | 3,6% | < 4 |
| | 26% | >4 |
| Presente série | 4,5% | <4 |
| | 61,7% | >4 |

Como já dissemos, a idade, sexo e histologia vesicular relatados como factores importantes por alguns cirurgiões não foram confirmados nas nossas investigações.

A leucocitose acima de 15000, por nós valorizada, foi igualmente assinalada, entre outros, por Kum [203], Eldar [180]; ao contrário, não foi confirmada por Rattner [165].

Têm sido igualmente estudados os factores com possível influência nas complicações, no que respeita aos casos convertidos. Assim, a idade, sexo, cálculos de grande diâmetro, temperatura elevada foram referidos por Eldar [180]; Garber [181] relatou maior número de complicações no grupo submetido a cirurgia tardia e Colonvall nos ASA III e IV [182].

Nas nossas investigações, verificamos também mais complicações no grupo convertido do que naquele em que tal não aconteceu (20,8% e 6,5%, respectivamente); porém, não foi possível obter conclusões estatisticamente válidas (p=0,056) (Gráfico 3).

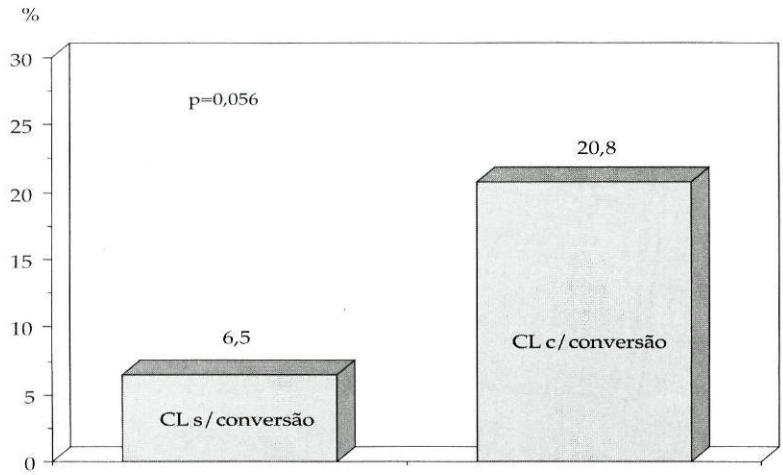



*Gráfico 3* - ***Complicações pós-operatórias. (CL sem conversão "versus" com conversão).***

Foi particularmente evidente a menor duração do internamento hospitalar no grupo submetido a cirurgia laparoscópica do que naquele em que se realizou a cirurgia por laparotomia: 4,2 e 12,1 dias, respectivamente; mesmo considerando o grupo convertido, aquela estadia não ultrapassou os 7,7 dias; isto por si só justifica o interesse da colecistectomia laparoscópica na colecistite aguda, facto este igualmente assinalado nas diversas publicações (Quadro XXVI).

Do mesmo modo, o pós-operatório precoce no grupo das laparoscopias foi mais favorável: alimentação oral às 6 horas, menor administração de analgésicos e por consequência muito melhor recuperação.

Igualmente, verificou-se uma reintegração social muito mais rápida no grupo das laparoscopias do que nas laparotomias (7 e 15 dias após a alta, respectivamente).

Não encontramos qualquer diferença no pós-operatório à distância dos

**Quadro XXVI - Colecistite Laparoscópica**

***Colecistite Aguda. Estadia Hospitalar***

| *Autor* | *Dias* |
|---|---|
| Flowers [161] | 2,2 |
| Unger [162] | 2,6 |
| Jacobs [163] | 4,0 |
| Ferzli [164] | 1,8 |
| Rattner [165] | 2,0 |
| Velasco [166] | 1,9 |
| Cox [204] | 2 |
| Kum [205] | 4 |
| Rau [206] | 5,2 |
| Lujan [201] | 3,1 |
| Eldar [180] | 2 e 6 (*) |
| Garber [181] | 5,5 e 10,8 (**) |
| Presente série | 4,2 e 7,7 (***) |

*(*) - Sem conversão e com conversão*
*(**) - Cirurgia precoce e tardia*
*(***) - Sem conversão e com conversão*

nossos operados, qualquer que fosse a técnica utilizada, como aliás era de esperar, uma vez que o objectivo comum era a exérese vesicular.

Por último, parece-nos importante assinalar os dados referentes à análise comparativa de 811 casos de cirurgia laparoscópica operados pelo nosso grupo por lesões crónicas, com as 100 colecistites agudas estudadas, num total de 911 colecistectomias laparoscópicas.

A incidência de conversões foi mais elevada nos processos agudos do que nos crónicos (24% e 3,6%, respectivamente) (Gráfico 4); registamos igualmente maior número de complicações nas colecistectomias convertidas (20,8% e 6,5%, respectivamente); do mesmo modo, a morbilidade pós-operatória foi mais elevada nas lesões agudas do que nas crónicas (10% e 3,08%, respectivamente (Gráfico 5).

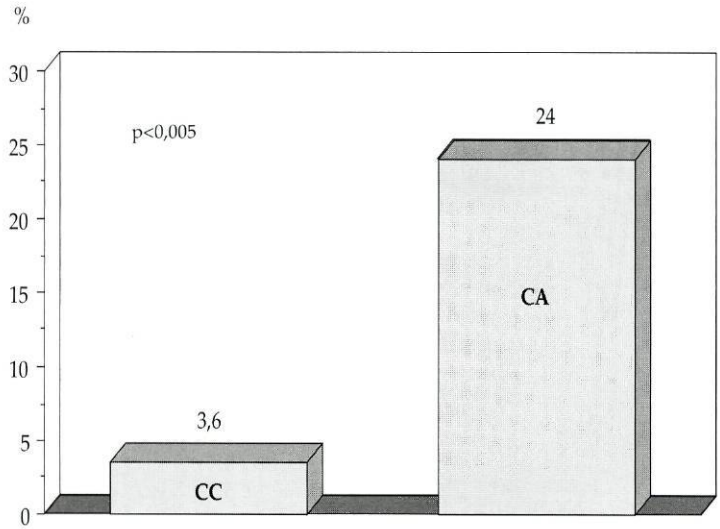



*Gráfico 4* - ***Conversão em colecistectomia laparoscópica por lesões crónicas e agudas.***

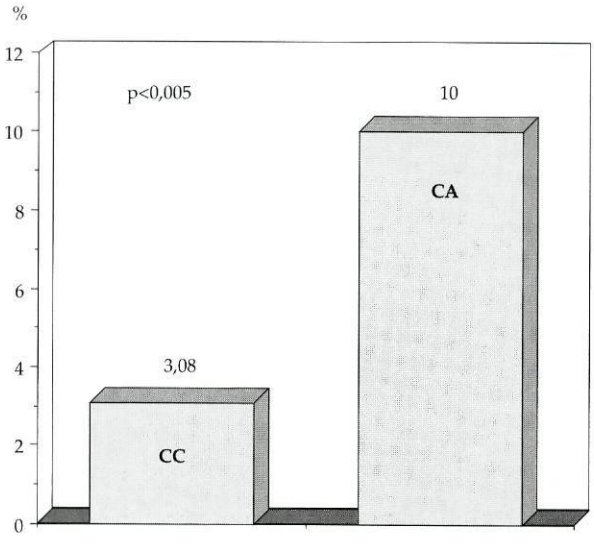



*Gráfico 5* - ***Colecistectomia laparoscópica. Complicações pós-operatórias. (Lesões crónicas "versus" agudas)*** *(CC - Colecistite Crónica; CA - Colecistite Aguda)*

Procuramos também realçar alguns dados da análise retrospectiva correspondente às colecistites agudas tratadas por laparotomia antes (1985-90) e após a introdução da cirurgia laparoscópica (1991-97).

Verificamos, no último período, embora sem significado estatístico, menor: mortalidade operatória (2% e 5,2%), morbilidade (3% e 44,6%) e estadia hospitalar (12,1 e 18,2 dias); tais factos estão certamente relacionados com as melhores condições de reanimação no período de tempo mais recente.

Por todas estas razões julgamos poder afirmar que as nossas investigações demonstraram que a cirurgia laparoscópica é um método seguro para tratar a colecistite aguda, tendo sobre a cirurgia por laparotomia inúmeras vantagens, não se revestindo de maior número de complicações, pelo que merece ser a técnica a que inicialmente se deve recorrer para tratar as afecções agudas vesiculares (Quadro XXVII).

**Quadro XXVII - Colecistite aguda**

| *Vantagens da C.L. em relação à laparotomia* |
|---|
| • Menores complicações pós-operatórias |
| • Menor estadia hospitalar |
| • Melhores resultados estéticos |
| • Mais rápida recuperação social |

Tem, porém, os mesmos condicionalismos que se aplicam à cirurgia até agora considerada como convencional, pelo que deve ser igualmente realizada o mais precocemente possível.

Parece-nos de muita utilidade a possibilidade de a efectuar no Serviço de Urgência, logo que o diagnóstico e a observação do doente justifique a sua realização.

Infelizmente, nem sempre é possível realizá-la naquela situação, sendo por vezes executada alguns dias após o seu diagnóstico, com todos os inconvenientes por nós apontados.

Alguns autores como Thornell [130] e, muito recentemente, Akriavidis [90] preconizam o emprego de anti-inflamatórios não esteróides em qualquer situação de cólica biliar por colelítiase, admitindo, sem confirmação objectiva, a regressão das lesões de colecistite aguda após o seu emprego.

Este facto, a confirmar-se, seria particularmente importante nos casos em que não é possível realizar a colecistectomia laparoscópica, nas primeiras 96 horas a seguir ao diagnóstico; a administração precoce daquelas drogas, possibilitaria uma diminuição da intensidade das lesões, permitindo que a cirurgia fosse efectuada, embora tardiamente, em condições anatomo-patológicas mais favoráveis.

# Capítulo X

# INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL

## Análise do "Diclofenac" na Colecistite Aguda

# ASPECTOS EXPERIMENTAIS DA COLECISTITE AGUDA

Concluimos as investigações clínicas do nosso trabalho, assinalando a vantagem de realizar a colecistectomia laparoscópica nas primeiras 96 horas a seguir ao diagnóstico de colecistite aguda. Após este período de tempo, era muito mais elevada a incidência de conversões, com todas as consequências daí inerentes.

Recentemente, Akriavidis [90] apresentou resultados clínicos em que emitiu a possibilidade de regressão da evolução da colecistite aguda, pela acção dos anti-inflamatórios não esteróides. Se assim acontecer, este facto rodear-se-á de muita importância, pois permitirá, naqueles casos em que não foi possível realizar a cirurgia nos primeiros 4 dias após o diagnóstico da afecção em causa, efectuá-la em condições anatomo-patológicas mais favoráveis. Porém, Akriavidis [90], não apresentou documentação histológica da hipótese acima formulada, pelo que nos pareceu de alto interesse investigar o assunto em questão.

Iniciamos a parte experimental do nosso trabalho, começando por referir os aspectos experimentais da colecistite aguda analisados na bibliografia, relatando, posteriormente, a nossa contribuição para o assunto em questão.

A colecistite aguda constitui um dos quadros de ventre agudo da mais complexa etiopatogenia. Assim, conforme já foi dito, se bem que em 95% dos casos se acompanhe de cálculos biliares, nos outros 5% pode manifestar-se sem a existência de qualquer processo litíasico.

Nestas condições, não admira que tenha sido e continue a ser objectivo de várias investigações clínicas e essencialmente experimentais.

Dentro destas últimas, têm sido feitas várias tentativas para se conseguir um modelo susceptível de permitir o esclarecimento de várias dúvidas sobre

a sua etiopatogenia e fisiopatologia, recorrendo ao animal de experiência (Cão, Gato, Coelho).

Deste modo, procurou-se desencadear colecistites agudas por laqueação do canal cístico ou da via biliar principal, por introdução na vesícula de: cálculos, produtos irritantes, soro fisiológico, suco pancreático, lisolecitina, prostaglandinas, microrganimos bacterianos e catéteres que obstruissem a junção colecisto-cística [213,87,214,215,216,217,76,218,71].

Alguns autores recorreram ainda à injecção intra arterial do factor activador de plaquetas [70] e de prostaglandinas [72].

Analisemos em pormenor cada uma destas técnicas:

A laqueação do canal cístico ou da via biliar principal não provocou, na maior parte dos casos, colecistites agudas.

Assim aconteceu com estudos de Hunt em Gatos [219] e de Elman em Cães [213], confirmando investigações anteriores de Morris, em 1952 [214]. O mesmo sucedeu com Womack e Brickner [220], que apenas conseguiram alterações compatíveis com colecistite sub-aguda, como fibrose e espessamento da serosa associada a distensão vesicular; idênticos resultados foram comunicados por Brisgard [221].

Porém, segundo alguns autores, entre os quais Morris [214], associando à laqueação canalicular a introdução de microrganimos bacterianos na vesícula, já era possível obter lesões compatíveis com colecistite aguda.

Não está também suficientemente esclarecido o papel que a laqueação da artéria cística associada à constrição do canal cístico possa ter na afecção em causa.

Enquanto alguns autores não lhe atribuem grande importância como Thomas e Womack [215], outros como Shaked [218], conseguiram lesões vesiculares graves, incluindo infecção bacteriana.

O facto de não terem conseguido desencadear colecistites agudas após a laqueação do canal cístico, levou Myers e col. em 1990 [87], a idealizar um mo-

delo experimental, no Coelho, que consistiu na constrição da via biliar principal junto da ampola de Vater durante períodos de 6, 24 e 72 horas. Os resultados basearam-se no estudo histológico da vesícula, na determinação de prostaglandinas vesiculares e ainda na repercussão da prévia administração da indometacina sobre os 2 parâmetros acima referidos.

Registaram aumento das prostaglandinas às 6 horas, seguindo-se uma baixa às 24 e nova subida às 72. As alterações histológicas observadas consistiram em edema subseroso, hemorragia, infiltração leucocitária e dilatação linfática; a intensidade destas lesões foi agrupada segundo uma escala de valores de 0 a 20 (ausência de lesões - 0 e lesões severas - 20).

Igualmente analisaram o índice litogénico da bílis, concentração de colesterol, àcidos biliares e fosfolipídeos cujas alterações não se revelaram significativas.

O mesmo não aconteceu com a determinação das prostaglandinas, cujo teor estava francamente aumentado, essencialmente às 6 e 72 horas, conforme atrás foi referido.

A administração prévia de indometacina foi seguida de níveis de prostaglandinas muito inferiores aos conseguidos anteriormente; houve também uma diminuição das lesões histológicas nos grupos de animais submetidos a constrição canalicular durante 6 e 24 horas; o mesmo já não sucedeu, nas experiências em que se tinha procedido a períodos de laqueação canalicular para cima das 72 horas.

Torna-se ainda de interesse relatar as investigações de Roslyn [222], que produziu colecistites agudas em Cães, submetidos a dieta com alto teor de colesterol, associada à laqueação do canal cístico.

Outros autores, como Jivergaard [223], procederam à simples introdução vesicular de cálculos, em Gatos, conseguindo ao fim de 3 meses, situações de colecistite aguda. Baseados em estudos de perfusão vesicular, concluíram que na colecistite aguda, a morfina e a encefalina reduziam consideravelmente a

secreção da mucosa vesicular e por consequência a distensão deste órgão. Interpretaram estes resultados como estando a secreção vesicular, na colecistite aguda, dependente da acção nervosa intra-mural, sendo, pois da maior importância a acção dos agonistas opiáceos, nomeadamente da morfina e da encefalina [91]. Estas investigações foram a sequência de estudos anteriores dos mesmos autores, nos quais ficou demonstrado que durante a colecistite aguda as funções de absorção da mucosa vesicular eram alteradas, dando origem a uma secreção activa. Tal secreção não seria abolida pela desnervação extramural ou pela atropina, mas fortemente reduzida pela lidocaína intra-vesicular, injecção intra-arterial de tetrodotoxina, somatostatina ou hexametónio endovenoso [92,93,94,223,224,225].

Como pormenor curioso, citaram o facto da indometacina não ter qualquer efeito na redução da secreção quando precedida da administração de bloqueadores nervosos [94].

Estes resultados sugerem que a libertação de prostaglandinas está relacionada com a actividade nervosa intra-mural, que estimularia a secreção de líquido através da mucosa vesicular.

Deduz-se ainda daqui que a acção da morfina na dor seria mediada, não só através de uma acção analgésica central, mas também por um mecanismo directo sobre a vesícula inflamada.

Thornell [226], recorrendo à técnica de perfusão, estudou no Gato, a acção das prostaglandinas no transporte do fluído biliar e da motilidade vesicular. Demonstrou que a prostaglandina $E_2$, inibia a absorção vesicular, produzindo inclusivamente secreção da mucosa vesicular e aumento do fluxo biliar hepático.

A possibilidade de produzir colecistites agudas pela acção do factor activador de plaquetas foi evidenciada nas investigações de Kaminski e col., que procederam à administração daquela substância na artéria hepática do Gato [70].

Recorrendo a métodos de perfusão, estudaram a acção das prostaglandinas, da indometacina, procedendo ainda a determinações da β glucoronidase e da mieloperoxídase. Demonstraram que o factor activador de plaquetas desencadeava lesões histológicas de colecistite aguda, eliminava a absorção vesicular e aumentava a sua secreção, com consequente distensão vesicular. Após a administração de indometacina, houve diminuição da secreção fluída, dos níveis prostanóides e dos sinais inflamatórios.

A acção das prostaglandinas por via intra-arterial, na produção da colecistite aguda ficou bem demonstrada por Svanik [85], em 1981, estudando a sua repercussão no transporte do fluído vesicular e na motilidade deste órgão.

A lisolecitina é também um factor indiscutível na produção experimental da colecistite aguda, tendo sido demonstrada a sua acção desde 1973.

Como já a seu tempo dissemos, a fosfolipase $A_2$ proveniente das secreções pancreáticas e do fígado transforma um fosfolipídeo normalmente existente na bílis - lecitina - em lisolecitina, com acções citotóxicas particularmente evidentes.

A introdução vesicular de lisofosfatidilcolina, associada à laqueação do canal cístico obteve também, lesões histológicas de colecistite aguda.

O refluxo pancreático-biliar foi estudado por Reids que preparou um modelo experimental composto por uma ansa intestinal fechada, ligada ao duodeno, havendo drenagem directa do suco pancreático na vesícula biliar [216]. Não encontrou alterações graves na vesícula, a não ser que se associasse a laqueação do canal cístico. O mesmo foi verificado em Cabras por Brisgard e Baker [221], que confirmaram as investigações de Najariam [227] e de Robinson e Dumphy em 1962 [228].

## CONSIDERAÇÕES A PROPÓSITO DAS INVESTIGAÇÕES EXPERIMENTAIS REALIZADAS, REFERIDAS NA LITERATURA

A análise pormenorizada das investigações atrás referidas, constitui prova evidente de que continua a haver muitos aspectos da etiopatogenia da colecistite aguda que não se encontram totalmente esclarecidos.

Assim, não há unanimidade sobre a valorização da laqueação do canal cístico e respectiva artéria na produção experimental da doença em causa; do mesmo modo, o papel da infecção não está suficientemente definido, embora a maior parte dos autores a considere mais como um factor secundário.

Embora seja indiscutível a importância da lisolecitina e das prostaglandinas, não está bem investigada a acção dos anti-inflamatórios não esteróides na evolução e até na eventual terapêutica desta doença.

O estudo morfológico mais importante até agora efectuado sobre a acção da indometacina nas lesões histológicas da colecistite aguda experimental é o de Myers e col. [87]. Contudo, quer os resultados por eles apresentados quer os referidos por Kaminski [81], baseado em estudos de perfusão, estão longe de serem conclusivos.

O esclarecimento deste assunto é de alto interesse, pois Thornell [88], refere excelentes resultados com o Diclofenac (Voltaren), no tratamento da cólica biliar. A confirmar aquela publicação, recentemente, Akriavidis e col. [90] no *Gastrenterology*, em 1997, relataram com aquela droga, não só melhoria da sintomatologia dolorosa, mas ainda menor incidência de complicações, incluindo colecistite aguda.

Torna-se, pois, importante investigar a acção do Diclofenac (Voltaren) na possível regressão das lesões agudas vesiculares, recorrendo à experimentação animal, para daí retirar as convenientes deduções para a patologia humana.

Será que a sua conveniente administração faz, efectivamente regredir a colecistite aguda?

## INVESTIGAÇÃO EXPERIMENTAL

O objectivo fundamental das nossas investigações experimentais foi tentar esclarecer a acção dos anti-inflamatórios não esteróides na colecistite aguda, sugerida, mas ainda não totalmente confirmada por Thornell [89] e Akriavidis [90].

Com este fim, procedemos a 2 tipos de experiências:

a) Produção de um modelo de colecistite aguda.

b) Repetição das mesmas experiências no grupo acima referido, em animais submetidos igualmente à acção do Diclofenac sódico - "Voltaren".

## MATERIAL DE ESTUDO E MÉTODOS

Recorremos, numa primeira fase, ao Coelho, utilizando animais, com um peso médio de 3 kg (todos os animais permaneciam 3 dias no laboratório para conveniente observação).

Realizamos as seguintes experiências:

a) C1 - Laqueação do canal e artéria cística - 20 coelhos.

b) C2 - A mesma técnica referida no grupo C1, associada à introdução vesicular de 2 ml de lisofosfatidilcolina - 16 coelhos (utilizou-se uma solução de Lisofosfatidilcolina Sygma).

A sequência das investigações acima referidas foi orientada, no sentido de se operarem os animais dos grupos C1 e C2 alternadamente. Para além destas experiências, realizamos em 6 Coelhos a laqueação do colédoco junto à ampola de Vater, segundo a técnica de Myers; registamos 3 mortes per-operatórias, o que juntamente com dificuldades técnicas, levou-nos a abandonar este modelo.

Todos os animais foram operados com os devidos cuidados de assepsia e anestesiados com cetamina intramuscular (15 mg/kg) associado a atropina (0,01 mg/kg). A técnica operatória foi a seguinte: Incisão sub-costal direita com abertura da pele, aponevrose e peritoneu; identificação do pedículo biliar, individualizando-se o canal e a artéria cística; secção destas duas estruturas após laqueação dupla com Vicril 000; nos animais correspondentes ao grupo C2, procedeu-se à introdução na vesícula biliar de 2 ml de uma solução de Lisofosfatidilcolina através de uma agulha fina; o local da picada era posteriormente suturado com Vicril 0000; seguidamente, realizou-se a sutura dos diversos planos parietais com Vicril 000.

Os animais eram submetidos 4 horas após o acto cirúrgico a dieta hidrica, restabelecendo-se a alimentação normal 24 horas depois.

Ao fim de 4 dias, procedia-se ao sacrificio dos animais e respectiva necropsia, mediante laparotomia mediana supra-umbilical; realizava-se, cuidadosamente, a exérese do fígado e posteriormente a vesícula que era fixada em formol e enviada para exame anátomo-patológico.

Realizou-se o seu estudo histológico, após inclusão em blocos de parafina, obtendo-se cortes com espessura de 4 μ e corados com hematoxilina e eosina; as observações foram feitas em microscópico óptico (Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto - Director: Prof. Doutor Vitor Faria, com a colaboração do Prof. Doutor Vaz Saleiro).

Foram valorizados os seguintes parâmetros: edema, reacção plástica da serosa, hiperplasia da mucosa, infiltrado inflamatório discreto ou intenso e necrose.

Consideraram-se dois tipos de lesões:

a) ***pouco intensas*** (edema, hiperplasia da mucosa, infiltrado discreto, reacção plástica da serosa)

b) ***graves*** (infiltrado inflamatório intenso, necrose e hemorragia).

Resolvemos optar numa segunda fase das nossas investigações, pela pro-

dução de um modelo experimental no Porco, dada a circunstância deste animal proporcionar condições técnicas de mais fácil execução do que o Coelho; por outro lado, a resistência destes animais ao acto cirúrgico mostrou-se muito superior à verificada nos Coelhos.

Realizamos o mesmo protocolo idêntico ao da série anterior, com as adaptações inerentes ao tamanho dos animais.

Utilizamos 43 Porcos de peso médio de 15-17 kg, tendo morrido 3 no per-operatório (os Porcos estavam 3 dias no laboratório anteriormente à realização das experiências para conveniente observação).

A anestesia foi realizada pela injecção intramuscular de cetamina e atropina; durante o acto cirúrigico procedeu-se à perfusão endovenosa de 500 ml de soro fisiológico, associada à cetamina (3 mg/Kg/h).

Efectuou-se a técnica operatória idêntica à atrás referida no grupo dos Coelhos, recorrendo-se à introdução vesicular de uma solução 3 ml de lisofosfatidilcolina; antes do manuseamento do pedículo biliar, procedeu-se, nos dois grupos adiante referidos, à aspiração de 2 ml de bílis, o mesmo acontecendo no decurso da necrópsia, realizada às 96 horas.

As amostras da bílis colhida foram rapidamente colocadas num meio de transporte adequado à manutenção de microrganismos aeróbios facultativos e anaeróbios estritos (Portagem, bioMérieux) evitando a introdução de ar. A bílis foi mantida à temperatura ambiente e processada dentro de três horas após a colheita. Todas as amostras foram semeadas por esgotamento em três meios: Agar-sangue com 5% de sangue de cavalo (Biomultis) e Agar-MacConkey (MERK), para aerobiose, e Agar-Wilkins-Changren (OXOID), com 5% de sangue humano, pré-reduzido, para anaerobiose. Após a sementeira, colocaram-se as placas de Agar-Wilkins-Chalgren em jarra hermeticamente fechada, sendo a anaerobiose assegurada por processo químico (saquetas AnaeroGen, OXOID). Todas as culturas foram incubadas a 37°C. Procedeu-se à observação das placas em aerobiose após 1, 2 e 3 dias de incubação e em anaerobiose ao

fim de 2, 3 e 4 dias. A identificação de bactérias aeróbias efectuou-se através de métodos bacteriológicos clássicos e no caso dos bacilos Gram negativo, com recurso ao sistema API 20E (bioMérieux). A confirmação do isolamento de um microrganismo anaeróbio estrito realizou-se através da repetida ausência de crescimento em aerobiose, quando repicado para meio rico. A determinação da espécie baseou-se na morfologia e coloração Gram e na utilização do sistema Rapid ID 32A (bioMérieux). Não foi efectuado teste de sensibilidade aos antimicrobianos e a nenhuma estirpe isolada. (Estes exames foram efectuados no Serviço de Microbiologia da Faculdade de Medicina do Porto, da direcção do Prof. Doutor Freitas da Fonseca).

Procedemos a duas séries de experiências:

1) **P1** - Operamos 19 porcos em que se efectuou a secção do canal e artéria cística após laqueação com Vicril 000; posteriormente, introduziu-se na vesícula biliar 3 ml de lisofosfatidilcolina.

2) **P2** - Utilizamos 24 animais em que realizamos a mesma técnica operatória seguida no grupo P1, precedida de 15 minutos da injecção intramuscular de 1,5 ml de diclofenac ("Voltaren", ampolas de 3 ml, com 75 mg).

Esta droga era administrada, diariamente, na mesma dose, durante 4 dias, altura em que os animais eram sacrificados.

## RESULTADOS

**Coelhos** (Quadro XXVIII - 1 e 2)

1) **Grupo C1** - Dos 20 Coelhos, morreram 4 no decurso do acto cirúrgico, aproveitando-se 16.

a) Lesões pouco intensas - 16

b) Lesões graves - 0 casos

2) **Grupo C2** - De 15 Coelhos, aproveitaram-se 12 tendo morrido 3 durante a intervenção.

a) Lesões pouco intensas - 1

b) Lesões graves - 11

**Quadro XXVIII - 1**

| | *C1* *N=16* | *C2* *N=12* |
|---|---|---|
| Edema e reacção plástica da serosa | 16 | — |
| Infiltrado discreto | 16 | 1 |
| Infiltrado intenso e necrose | — | 11 |

**Quadro XXVIII - 2**

| | *Lesões histol. discretas* | *Lesões histol. graves* | *N* | *p* |
|---|---|---|---|---|
| C1 | 16 (100%) | — | 16 | 0,00005 |
| C2 | 1 (8,3%) | 11 (91,6%) | 12 | 0,001 |

**Porcos** (Quadro XXIX 1 e 2; Gráfico 6)

A investigação incidiu sobre 40 porcos, uma vez que morreram 3 no decurso do acto operatório, 2 no grupo P1 e 1 no P2.

A sequência das experiências realizadas relativas aos grupos P1 e P2, foi idêntico à seguida nas séries C1 e C2.

1) **Grupo P1** - 17 porcos

a) Lesões pouco intensas - 3 (17,6%) - Figs. 14 e 15

b) Lesões graves - 14 (82,3%) - Fig. 16

2) **Grupo P2** - 23 animais

a) Lesões pouco intensas - 4 (17,3%)

b) Lesões graves - 19 (82,6%) (14 com infiltrado intenso e necrose; 5 com infiltrado inflamatório muito intenso, sem necrose) (Figs. 17 e 18).

A necropsia revelou nos grupos P1b e P2b sinais indiscutíveis de colecistite aguda (Figs. 19, 20 e 21).

**Quadro XXIX - 1**

| | *P1 (n=17)* | *P2 (n=23)* |
|---|---|---|
| Infiltrado discreto | 3 | 4 |
| Infiltrado intenso com necrose | 14 | 14 |
| Infiltrado intenso sem necrose | - | 5 |

**Quadro XXIX - 2**

| | ***Lesões histol. discretas*** | ***Lesões histol. graves*** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| P1 | 17,6% | 82,4% | |
| P2 | 17,3% | 82,6% | 0,649 |

*P1 - Laqueação do pedículo cístico + lisofosfatidilcolina*

*P2 - Idem, associada à administração de Voltaren*

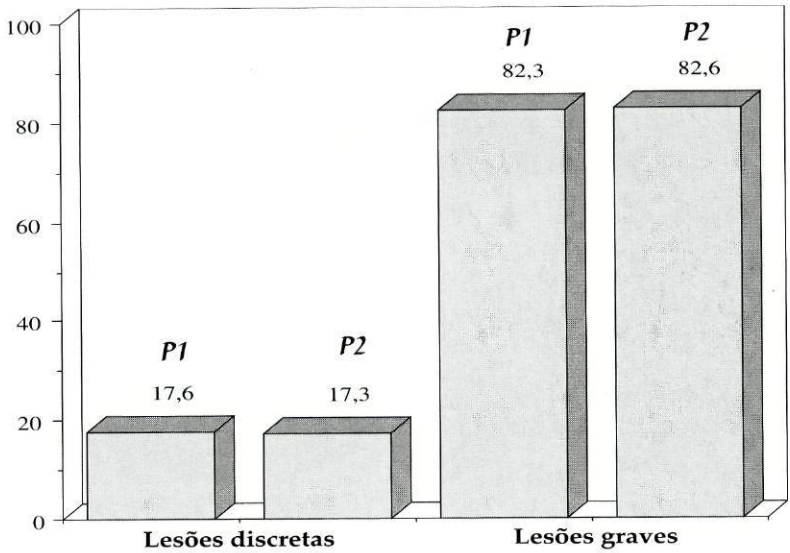



*Gráfico 6 (P1 - Laqueação do pedículo cístico + lisofosfatidilcolina; P2 - Idem, associada à administração de Voltaren)*

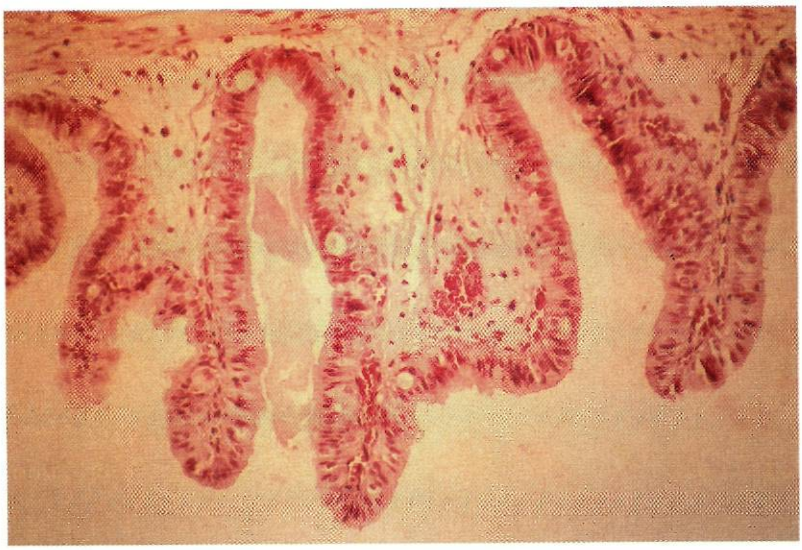


*Fig. 14 - P1a. Mucosa vesicular edemaciada com congestão vascular e extravasamento de polimorfonucleares no córion (Hematoxilina - Eosina 120 x)*



*Fig. 15 - P1a - Mucosa vesicular edemaciada com congestão e extravasamento eritrocitário e exocitose de polimorfonucleares no epitelio (Hematoxilina - Eosina 120 x)*

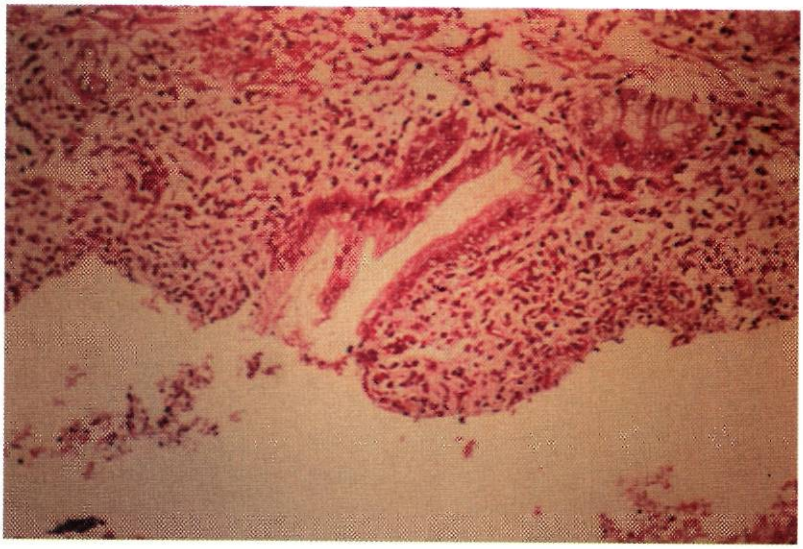


*Fig. 16 - P1b - Mucosa vesicular com intenso infiltrado inflamatório polimórfico, de epitélio em grande parte erosionado e exsudado de polimorfonucleares no lumen (Hematoxilina - Eosina 120 x)*

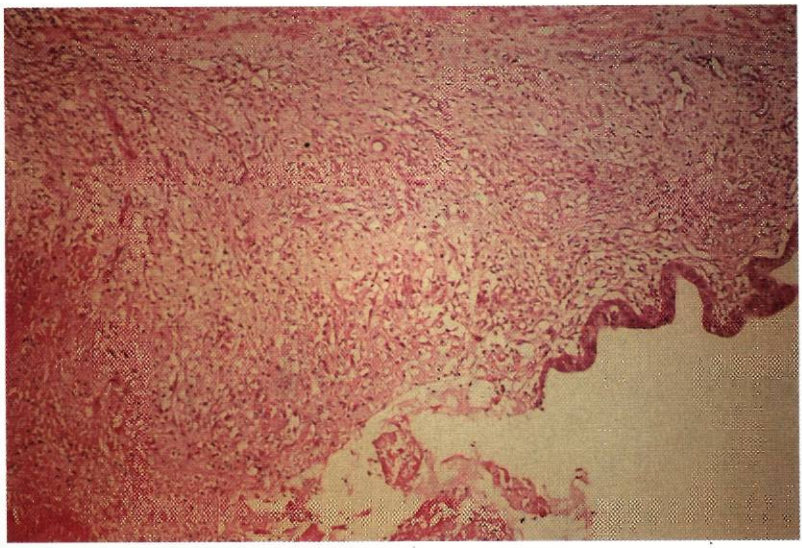


*Fig. 17 - P2b - Mucosa vesicular com intenso processo inflamatório agudo, com ulceração e necrose. Notar o aspecto do tecido de granulação do córion adjacente à área ulcerada (Hematoxilina - Eosina 60 x)*

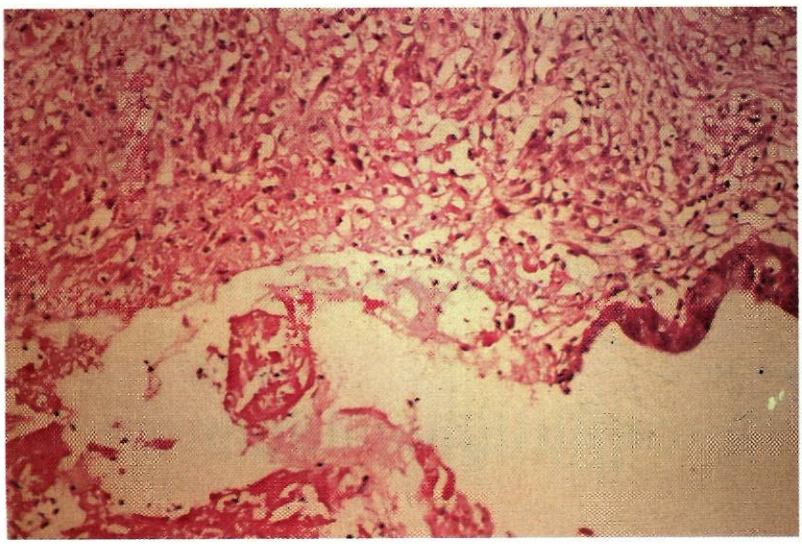


*Fig. 18 - P2b - Aspecto em maior ampliação da área representada na fig. 17. (Hematoxilina - Eosina 120 x)*

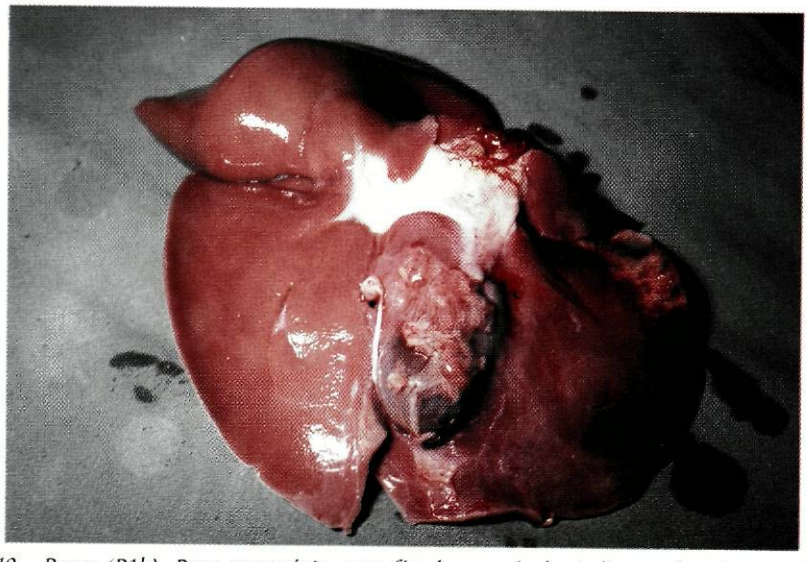


*Fig. 19 - Porco (P1b). Peça operatória com fígado e vesícula 4 dias após a laqueação do pediculo cístico associada à introdução vesicular de lisofosfatidilcolina. Colecistite necro-hemorrágica.*

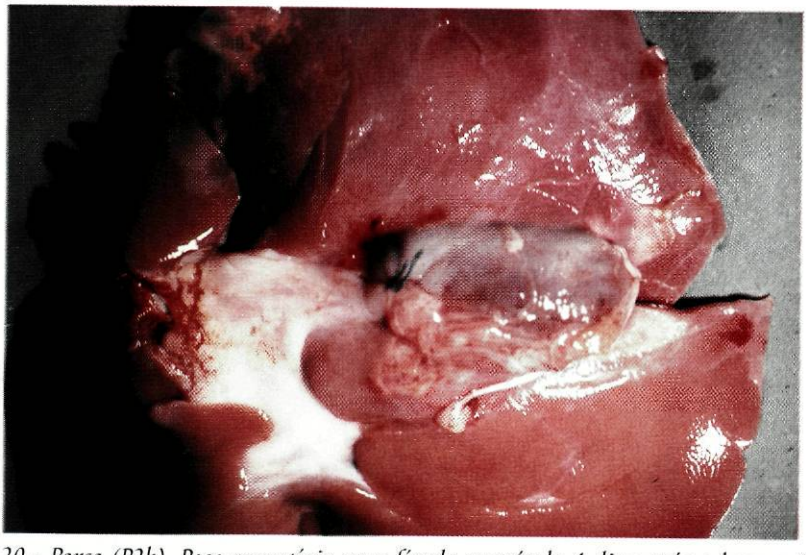


*Fig. 20 - Porco (P2b). Peça operatória com fígado e vesícula 4 dias após a laqueação do pediculo cístico e introdução vesicular de lisofosfatidilcolina, associada a "Voltaren". Colecistite necro-hemorrágica.*

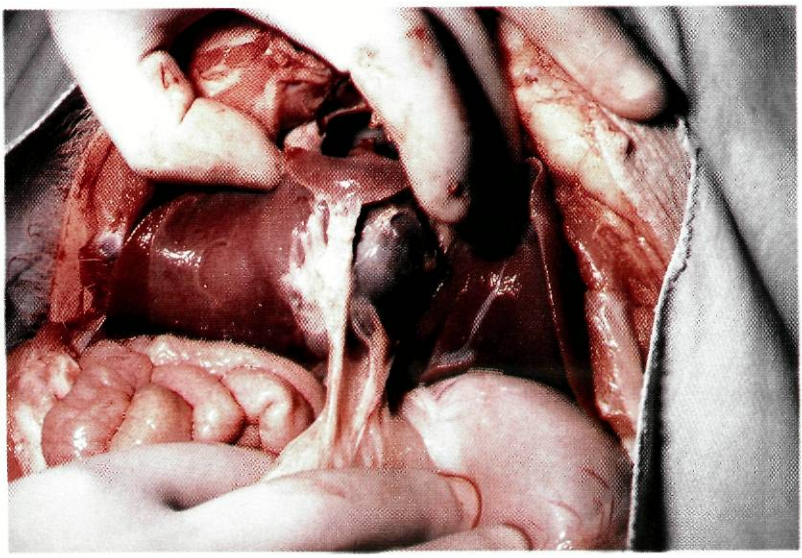


*Fig. 21 - Porco (P2b). Aspecto intra-operatório da vesícula, 4 dias a seguir à laqueação do pedículo cístico e introdução vesicular de lisofosfatidilcolina, associada a "Voltaren". Colecistite necro-hemorrágica.*

**Exame bacteriológico da bílis vesicular** (Quadro XXX; Gráfico 7)

**Quadro XXX - Exame bacteriológico da bílis**

| | *P1* | *P2* | *Total* |
|---|---|---|---|
| *Bacteriobilia* | *8 (57,1%)* | *11 (68,7%)* | *19 (63,3%)* |
| Asséptico | 6 (42,8%) | 5 (31,2%) | 11 (36,6%) |
| *N* | | | *p=0,781* |

**Grupo P1** - Foram estudados 17 animais deste grupo. Dado o facto do exame bacteriológico da bílis colhida antes das experiências revelar em 3, *Escherichia coli*, excluimos estes casos, apenas considerando 14.

O exame bacteriológico da bílis vesicular, no momento da necrópsia, foi amicrobiano em 6 e revelou agentes bacterianos em 8, nomeadamente:

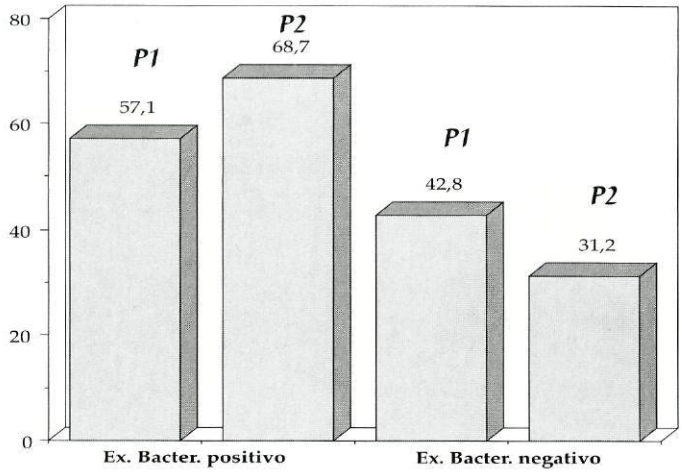



*Gráfico 7*

*Escherichia coli* (5); *Staphylococcus haemolyticus* (3); *Proteus vulgaris* (1); *Enterococcus faecium* (4); *Staphyococcus aureus* (1); *Clostridium perfingens* (1); *Clostridium botilium* (1); *Clostridium sporogenes* (1); houve assim 3 infecções por anaeróbios.

Em 6 animais, surgiram mais do que um agente microbiano.

Dos 3 casos em que a bílis revelou agentes microbianos (*Escherichia coli*), antes da introdução de lisofosfatidilcolina, no momento na necropsia encontraram-se: *Escherichia coli, Citobacter freundi, Morganela morgagni* e *Clostridium sporogenes* (1 caso).

**Grupo P2** - Foram estudados 17 animais, excluindo-se 1 em que o exame becteriológico da bílis colhida antes da produção de colecistite aguda revelou *Klebsiella oxytoca.*

Dos 16 casos, em 5 não foi possível identificar no momento da necropsia agentes bacterianos, sendo a bílis asséptica.

Nos 11 restantes, encontraram-se as seguintes bactérias: *Staphylococcus aureus* (1); *Escherichia coli* (2); *Enterobacter cloacae* (2); *Klebsiella oxytoca*

(1); *Salmonella do serogrupo B* (1); *Enterobacter aerogenes* (1); *Clostridium difficile* (1); *Proteus mirabilis* (1); *Citrobacter freundi* (1); *Staphylococcus hicius* (2); *Staphylococcus haemolyticus* (1); *Enterococcus faecium* (1); *Klebsiella pneumoniae subsp pneumoniae* (1); *Clostridium difficile* (1); *Clostridium sporogenes* (1); *Clostridium perfringens* (1); *Staphylococcus hominis* (1) (Quadro XXX).

Encontraram-se mais do que um agente microbiano em 6 casos.

Registaram-se em 3 casos anaeróbios, sendo 1 correspondente a um animal em que a bílis anterior à experiência realizada continha *Klebsiella oxytoca*; no momento da necropsia havia igualmente *Escherichia coli* (Quadro XXXI).

**Quadro XXXI - Microrganismos encontrados na bílis.**

| | *P1 (14)* | *P2 (16)* |
|---|---|---|
| Esch. coli | 5 | 2 |
| Staf. haem. | 3 | 1 |
| Staf. aureus | 1 | 1 |
| Staf. hominis | — | 1 |
| Staf. hycius | — | 1 |
| Prot. vulg. | 1 | 1 |
| Prot. mirabilis | 1 | — |
| Enter. faecius | 4 | 1 |
| Enter. cloacae. | — | 2 |
| Enter. aerogenes | — | 1 |
| Citob. freundi | — | 1 |
| Morg. morgani | — | — |
| Klebs. pneumon. | — | 1 |
| Clost. perfrigens | 1 | — |
| Clost. sporogenes | 1 | 1 |
| Clost. botilium | 1 | — |
| Clost difficile | — | 1 |

*Nota: Em 6 casos do grupo P1 e em 6 do P2, registaram-se mais de que um agente; (a bilis foi asséptica em 6 do grupo P1 e em 5 do P2).*

***Em conclusão*: podemos afirmar que, nas nossas investigações não foi possível demonstrar qualquer benefício do Diclofenac nas lesões de colecistite aguda.**

# DISCUSSÃO

Os resultados por nós apresentados, demonstraram que a laqueação do canal cístico, mesmo quando associado à constrição da artéria cística, não produz colecistites agudas, no animal de experiência.

Na verdade, no grupo C1, constituído por 16 Coelhos, aquela técnica apenas ocasionou lesões vesiculares discretas de edema, espessamento e reacção plástica da serosa, hiperplasia da mucosa ou infiltrado inflamatório muito discreto.

Demos assim confirmação no que respeita à constrição canalicular a estudos de Womack [220], Elman e Tanning [213], Brisgard e Kaner [221], Myers [87].

O problema torna-se mais curioso no que respeita à valorização da artéria cística. Assim, ao contrário das nossas observações, Shakied [218], verificou que mediante constrição dupla (canalicular e arterial) havia lesões bem mais acentuadas do que acontecia a seguir à laqueação isolada do cístico.

Mann [231] encontrou lesões na intíma arterial em Cães com colecistite aguda desencadeada pela injecção endovenosa de produtos irritantes. Thomas e Womack [215] já não atribuiram a mesma valorização ao factor arterial na produção experimental de lesões agudas vesiculares.

Em conclusão: podemos dizer que os resultados por nós obtidos não permitiram obter colecistites agudas pela constrição do canal e da artéria cística.

Não conseguimos também desencadear colecistite aguda, de acordo com o modelo proposto por Myers [87], em que se procedia à laqueação do colédoco junto à ampola de Vater, não só pela dificuldade técnica deste método, mas ainda pela alta mortalidade verificadas nos animais operados (3 em 6 casos). Mesmo nos que sobreviveram, as lesões vesiculares encontradas ao fim de 4 dias foram discretas, totalmente diferentes das relatadas pelo grupo de Myers. Este autor tinha referido após constrição coledócica durante períodos de 6, 24 e 72 horas alterações vesiculares que iam desde espessamento das mais di-

versas túnicas, a dilatação linfática, infiltrado inflamatório, hemorragia e necrose. Por outro lado, parece-nos ainda criticável que neste modelo se estabeleça colestase, pela laqueação do colédoco, o que pode interferir na valorização das experiências realizadas.

Por todas estas razões, resolvemos optar por um modelo experimental, desencadeado pela laqueação do canal cístico associado à introdução vesicular de lisofosfatidilcolina, cujo valor na colecistite aguda tem sido sobejamente assinalado.

Os resultados por nós obtidos foram francamente positivos, tendo-se registado em 13 Coelhos, 12 casos com lesões vesiculares graves , nomeadamente infiltração inflamatória intensa e necrose; apenas num animal, se registaram alterações vesiculares discretas, com edema e espessamento da serosa, hiperplasia da mucosa e infiltrado inflamatório discreto.

Conseguido assim um modelo experimental que nos permitisse obter colecistites agudas, prosseguimos as nossas investigações.

Decidimos, porém, recorrer a outro animal de experiência, nomeadamente ao Porco e não ao Coelho, pela mortalidade não desprezável registada com estes últimos (7 em 35 animais); por outro lado, o Porco além de oferecer melhores condições de resistência (apenas tivemos 3 mortes em 43 intervenções), proporcionava maiores facilidades técnicas, dado o seu tamanho.

Foram consideradas 2 séries de experiências, num total de 40 animais utilizados, designados por P1 (laqueação do cístico associado à introdução intra-vesicular de lisofosfatidilcolina) e P2 em que a esta técnica se associava à administração de diclofenac ("Voltaren").

No grupo P1, constituído por 17 animais, verificaram-se em 14 casos, (82,3%) lesões graves, (infiltrado inflamatório intenso, necrose e hemorragia) e em 3, lesões discretas (17,6%) (infiltrado inflamatório discreto ou moderado, edema, espessamento da serosa).

No grupo P2, em que se associou a administração de diclofenac

("Voltaren"), registaram-se lesões graves em 19 (82,3%) e discretas em 4 (17,6%), não havendo qualquer diferença significativa em relação aos animais do grupo P1.

Julgámos que os nossos resultados têm indiscutível interesse, uma vez que escasseiam referências bibliográficas sobre o assunto em questão.

Até ao presente momento, a acção dos anti-inflamatórios não esteróides nas lesões histológicas de colecistite aguda experimental apenas foram estudadas por Jivernak [92], Svanik [85] e Myers [87]. Os primeiros autores realizaram as suas investigações no decurso de estudos de perfusão; verificaram que a indometacina tinha uma acção benéfica na colecistite experimental diminuindo a secreção e a distensão vesicular desencadeadas pela lisolecitina; estes factos estariam relacionados com a diminuição de produção de prostaglandinas. Porém, estas experiências são criticáveis uma vez que se trata de estudos de perfusão em que as lesões vesiculares foram produzidas apenas naquele momento pela lisofosfatidilcolina e por consequência em situações muito diferentes do que acontece em patologia humana.

Por sua vez Myers [87], estudou, nos Coelhos, a repercussão da indometacina sobre eventuais lesões vesiculares na dependência de constrição coledócica durante períodos de 6, 24 e 72 horas; apenas houve regressão nos dois primeiros grupos, o mesmo não acontecendo nos animais necropsiados ao fim de 3 dias. Contudo, como já a seu tempo dissemos, este modelo parece-nos criticável não só pelas dificuldades técnicas de que se rodeia, mas ainda por ocasionar colestase, o que modifica as condições ideais pretendidas.

As nossas investigações permitem-nos concluir que, ao contrário do que admitiam alguns autores, os anti-inflamatórios não esteróides não são susceptíveis de fazer regressar ou de impedir as lesões agudas vesiculares. Thornell[130] tinha relatado melhoria na sintomatologia dolorosa da cólica biliar pela indometacina, demonstrando em estudos intra-operatórios que aquela droga provocava uma diminuição da pressão intra-vesicular. Recentemente,

em 1997, Akriavidis [90] mostrou-se entusiasmado com a acção do diclofenac na diminuição da intensidade da dor na colelítiase, admitindo mesmo que a sua administração poderia diminuir a evolução para a colecistite aguda.

Afirmou este autor: *"In patients with biliary cholelithiasis, who present biliary colic, a single 75mg intra muscular dose of diclofenac can provide satisfactory pain relief and decrease substantially the rate of progression to acute choleystitis"* [90].

Julgamos, igualmente, de interesse assinalar os resultados inerentes ao estudo bacteriológico da bílis.

No grupo P1, registamos 57,11% de agentes bacterianos e 42,8% de bílis asséptica e no P2 68,7% e 31,2% , respectivamente; não houve pois alteração na bacteriobilia antes e após a administração do Diclofenac.

Deve-se ainda registar a variedade de microrganismos encontrados, com predomínio da *Escherichia coli*; do mesmo modo, se verificou a presença em 6 casos, de anaeróbios.

Em patologia experimental não têm sido frequentes as investigações sobre o factor infeccioso na colecistite aguda. Há, porém, a referir publicações de Graham e Peterman [229] que apenas conseguiram desencadear lesões vesiculares discretas pela introdução de suco cólico na vesícula, o mesmo sucedendo com Shaked [218].

Como já atrás referimos, a bacteriobilia tem sido realçada em patologia humana: Jarvinem [231] relatou-a em 63% e Thompson [232] em 42,9%. Claesson [233] referiu microrganismos bacterianos em 65 de 104 operados de colecistite aguda, encontrando Gram negativos em 48% e Gram positivos em 31%; entre nós, Amadeu Pimenta e Valdemar Cardoso [233], analisaram também este problema.

A frequência com que se encontrou a *Escherichia coli* foi igualmente assinalada por Coelho e col [234].

Como era de esperar, o factor infeccioso predomina nos idosos, diabéticos e na litíase coledócica

**Em conclusão: embora a acção dos anti-inflamatórios não esteróides tenha sido estudada por alguns autores, em vários aspectos fisiopatológicos da colecistite aguda, as nossas investigações não permitem afirmar que eles provoquem regressão das lesões histológicas demonstradas naquela afecção, nem tão pouco qualquer efeito sobre a menor incidência de bacteriobilia.**

# Capítulo XI

# RESUMO E CONCLUSÕES

O nosso estudo começa por analisar alguns dos aspectos mais importantes da colecistite aguda.

Numa primeira parte, procedemos à revisão sumária da epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, sintomatologia e diagnóstico da afecção em causa. Igualmente nos pronunciamos sobre os pormenores de maior realce da colecistite aguda, no que respeita à sua terapêutica. Discutimos as vantagens da cirurgia precoce *"versus"* tardia, relatando os dados bibliográficos respeitante à respectiva morbilidade e mortalidade.

Damos particular atenção à cirurgia laparoscópica, no tratamento da colecistite aguda, insistindo nos receios com que a maior parte dos autores a considerava, até há pouco. Analisamos os aspectos bibliográficos correspondentes a esta técnica recente, não deixando de discutir as razões pelas quais vários cirurgiões ainda hoje a encaram com algum cepticismo.

Concluimos esta primeira parte do nosso estudo, justificando as razões que nos levaram a realizar uma análise prospectiva de 200 casos de colecistite aguda, operados por laparoscopia e por laparotomia.

Segue-se a nossa contribuição pessoal, respeitante à investigação clínica acima referida.

Analisaram-se vários parâmetros, nomeadamente: idade, sexo, presença de litíase coledócica e de pancreatite aguda, doenças associadas, risco cirúrgico (ASA), sintomatologia, dor no hipocôndrio direito, vómitos, icterícia, "plastron", temperatura superior a 38ºC, leucocitose (10 a 15000, 15 a 20000, para cima de 20000), dados ecográficos pré-operatórios (litíase, espessamento vesicular, diâmetro, sinal de Murphy, edema e líquido perivesicular). Estudaram-se ainda: o tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia, a morbilidade e mortalidade operatórias, assim como as complicações ocorridas no acto cirúrgico e no pós-operatório precoce. Foram ainda considerados: histologia vesicular, a bacteriobilia, os dias de internamento e finalmente o estado actual dos operados.

Na análise estatística a que recorremos, as variáveis contínuas ou descontínuas, quantitativas foram comparadas pela prova *t* de *Student* ou ANOVA, ou, em alternativa usando provas não paramétricas (Mann-Whitney e Kinshale-Walley), quando indicado. As proporções compararam-se pela prova do $\chi 2$ ou pela prova exacta de Fisher.

A grandeza de associação entre variáveis, mediu-se pelo cálculo de Odds Ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95%, utilizando o programa EGRET para realização da regressão logística não condicional.

Começamos por analisar na, generalidade, os aspectos mais importantes dos 200 casos de colecistite aguda operados (Grupos A+B). Verificámos uma maior incidência do sexo masculino do que acontece na litíase não complicada; a litíase coledócica manifestou-se em 11% dos operados e a pancreatite aguda em 7%, respectivamente; em 46% dos indivíduos havia coexistência de doenças associadas; na sintomatologia, destacamos os seguintes elementos: dor no hipocôndrio direito - 97,5%, vómitos - 71%, icterícia - 10%, "plastron" - 18,5%; temperatura superior a 38°C - 35%.

A leucocitose situava-se acima dos 15000 leucócitos em 31,5%; a cirurgia realizou-se em 73,5% dos casos nos primeiros 4 dias a seguir ao diagnóstico. Registaram-se 75% de colecistites agudas não complicadas e 25% de empiemas e formas necro-hemorrágicas. A mortalidade global foi de 1% e a morbilidade de 20,5% (verificaram-se 2 lesões da via biliar principal, uma em cada grupo); os resultados foram francamente bons em 92,5% dos operados.

A comparação dos 2 grupos (A - cirurgia laparoscópica e B - por laparotomia), proporcionou os seguintes resultados:

***- ausência de diferença significativa no que respeita a:***

idade
sexo
litíase coledócica
pancreatite aguda
história de litíase
dor no hipocôndrio
vómitos
icterícia
dados ecográficos
histologia vesicular
bacteriobilia

O "plastron" e a temperatura superior a 38°C e a leucocitose foram mais elevados no grupo B do que no grupo A.

A análise univariada dos diversos parâmetros permitiu ainda as seguintes conclusões: melhores resultados obtidos com a cirurgia laparoscópica no que respeita à morbilidade (10% no grupo A e 32% no grupo B), à mortalidade operatória (0 e 2%, embora aqui sem significado estatístico) e menor estadia hospitalar (5 dias no grupo A e 12 no grupo B). Não se verificaram diferenças no que respeita aos resultados tardios conseguidos, em relação ao estado actual dos 2 grupos de doentes.

Completou-se este estudo pela análise estatística referente à identificação de possíveis factores pré-operatórios de conversão nos 100 operados de laparoscopia. Assim consideraram-se 2 sub-grupos, conforme se procedeu ou não à conversão (A1 - não convertidos; A2 - convertidos em laparotomia).

A incidência de conversão foi de 24%, sendo por ela responsável: indefinição anatómica (54,1%), hemorragia per-operatória (20,8%) e perfuração vesicular (25%).

A análise univariada dos diversos factores atrás considerados, levou-nos às seguintes conclusões:

- ***ausência de diferenças significativas no que respeita à:***

idade
sexo
litíase coledócica
pancreatite aguda
doenças associadas
risco cirúrgico (ASA)
dor no hipocôndrio direito
vómitos
icterícia
histologia vesicular
diâmetro vesicular
sinal de Murphy

Verificaram-se, contudo, parâmetros **com valor significativo** no que respeita a: presença de "plastron", temperatura superior a 38°C, leucocitose acima de 15000, tempo decorrido entre o diagnóstico e cirurgia (superior a 4 dias), presença na ecografia de edema e líquido perivesicular.

Embora a bacteriobilia nos 2 grupos não fosse valorizável, no convertido foi significativa a presença de *"Klebsiella"*.

A análise multifactorial permitiu identificar como factores independentes a leucocitose (superior a 15000) e o tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia.

A análise comparativa dos grupos A1 e A2 revelou maior morbilidade no convertido (6,5% no A1 e 20,8% no A2), embora sem valor significativo e estadia hospitalar mais demorada (4,2 no A1 e 7,7 no A2); não houve mortalidade operatória em nenhuma das séries referidas.

Os resultados clinicos obtidos foram semelhantes nos dois grupos.

Por todas estas razões, julgamos poder afirmar que apesar do cepticismo com que ainda há pouco tempo se considerava a colecistectomia laparoscópica na colecistite aguda, ela merece ocupar um lugar priveligiado como primeira opção no tratamento das afecções agudas vesiculares. Porém, torna-se fundamental, insistir nas indiscutiveis vantagens de a realizar o mais precocemente possível, única maneira de se baixar a incidência de conversões.

Nunca é demais insistir, que apesar disso, perante dificuldades técnicas, é imperativo recorrer à laparotomia, como sinal de maturidade e bom senso cirúrgico.

Dado o facto de alguns autores ficarem bem impressionados com a diminuição da sintomatologia dolorosa no decurso da cólica biliar por colelitíase, após a administração de anti-inflamatórios não esteróides, admitiu-se a hipótese daquelas drogas poderem ocasionar um efeito favorável na evolução da colecistite aguda. Este aspecto, a confirmar-se, teria interesse em possibilitar a regressão das lesões vesiculares, facilitando consideravelmente a cirurgia laparoscópica, essencialmente quando não fosse possível realizá-la nas primeiras 96 horas a seguir ao diagnóstico.

Com o fim de investigarmos esta questão recorremos ao animal de experiência. O nosso primeiro objectivo foi obter um modelo de colecistite aguda, para o que utilizamos o Coelho e posteriormente o Porco.

A laqueação do cístico e da artéria cística não reproduziram lesões de colecistite aguda, o que já foi conseguido associando àquela técnica a introdução vesicular de lisofosfatidilcolina. Obtivemos, assim, lesões vesiculares que classificamos em pouco intensas (edema, reacção plástica da serosa, infiltrado inflamatório discreto) e graves (infiltrado inflamatório intenso e necrose).

No grupo de Coelhos (C2), em que se recorreu àquela técnica registaram-se 91,6% de lesões graves e 8,3% de lesões discretas.

Posteriormente, efectuamos as nossas experiências no Porco, dada a mor-

talidade obtida no Coelho (7 em 35 experiências) e ainda pela maior facilidade técnica proporcionada pelos Porcos em virtude do seu tamanho.

Aproveitamos 40 animais numa série de 43 porcos (3 faleceram no peroperatório) divididos em 2 grupos: P1 (17) e P2 (23), associando neste último a administração de Diclofenac (Voltaren).

No grupo P1, obtivemos lesões graves em 82,3% e discretas em 17,6%. No grupo P2, registaram-se 82,6% de lesões graves e 17,3% ligeiras; não houve, pois, diferença nos resultados obtidos antes e após a administração dos anti-inflamatórios não esteróides.

Estudamos, igualmente, a bacteriobilia nos 2 grupos considerados; no P1 houve demonstração de agentes bacterianos em 57,1%, sendo a bílis asséptica em 42,8%. Após a administração de Diclofenac (P2) verificamos bacteriobilia em 68,7% e bílis asséptica em 31,2%.

Não houve, pois, diferença na bacteriobilia dos animais submetidos à acção à acção de Diclofenac.

Dete modo, as nossas investigações não permitiram confirmar a hipótese da acção favorável dos anti-inflamatórios não esteróides na colecistite aguda.

Nestas condições, não é de prever que a sua administração em patologia humana, origine regressão das lesões, proporcionando condições anatomopatológicas mais favoráveis, nos casos em que não foi possível efectuar a colecistectomia laparoscópica nas 96 horas a seguir ao diagnóstico de colecistite aguda.

**Parece-nos ser, assim, lícito concluir que a única possibilidade de conseguir baixar a incidência de conversão, é realizar aquela cirurgia o mais precocemente possível, a exemplo do que já acontecia na cirurgia até agora considerada como convencional.**

# CONCLUSÕES

## *Investigação Clínica*

A análise comparativa da colecistectomia por laparoscopia e por laparotomia, na colecistite aguda, permitiu os seguintes resultados:

1) A colecistectomia por laparoscopia revelou-se superior à mesma técnica por laparotomia, no que respeita à menor morbilidade e mais curta estadia hospitalar (10 e 32%, 5 e 12,1 dias respectivamente - $p<0,005$).

2) Embora sem significado estatístico ($p=0,497$), a mortalidade foi menor nas laparoscopias do que nas laparotomias (0 e 2%, respectivamente).

3) Os resultados clínicos à distância foram semelhantes nos 2 grupos de doentes ($p=0,272$).

4) O estudo analítico dos operados por colecistectomia laparoscópica com e sem conversão proporcionou as seguintes informações:
Houve uma incidência de conversão, em 24% dos casos.
Verificou-se maior número de complicações pós-operatórias no grupo convertido, embora sem significado estatístico ($p=0,056$).

5) A análise univariada permitiu a valorização dos seguintes factores predisponentes pré-operatórios, nos casos convetidos:
Existência pré-operatória de: "plastron" ($p<0,002$), temperatura superior a 38°C ($p<0,04$), leucocitose ($p<0,02$), tempo decorrido entre o

diagnóstico e a cirurgia ($p<0,005$), presença na ecografia de líquido pericolecístico ($p<0,0005$), de edema ($p<0,001$) e *"Klebsiella"* na bílis vesicular ($p<0,005$).

A idade ($p=0,136$), o sexo ($p=0,992$), as doenças associadas ($p=0,961$), e histologia vesicular ($p=0,282$), não se apresentaram com diferenças estatísticas que permitissem conclusões válidas.

6) Em análise multivariada, apenas foi possível considerar como factores independentes, a leucocitose e o tempo decorrido entre o diagnóstico e a cirurgia.

7) A colecistectomia laparoscópica é uma técnica segura e eficiente no tratamento da colecistite aguda pelo que deve constituir a terapêutica de primeira escolha para esta afecção, essencialmente quando realizada nas primeiras 96 horas a seguir ao diagnóstico.

## *Investigação no animal de experiência*

1) A laqueação do canal e da artéria cística não foram susceptíveis de produzir colecistite aguda, em Coelhos.

2) A laqueação do canal cístico associada à introdução vesicular de lisofosfatidilcolina desencadeou lesões graves de colecistite aguda em 91,6% de Coelhos (C2) e em 82,3% de Porcos (P1), respectivamente.

3) A administração simultânea de Diclofenac - no grupo P2 de Porcos - não provocou, em relação ao grupo P1, diminuição das lesões vesiculares agudas (82,3% P1 e 82,6% P2, respectivamente) ($p=0,649$).

4) Foi possível demonstrar bacteriobilia em 57,1% do grupo P1 e 68,7 do grupo P2, associada a lesões graves de colecistite aguda; deve-se assinalar a riqueza da flora microbiana encontrada com 20% de anaeróbios.

5) A administração prévia de Diclofenac (no grupo P2 de animais) não teve qualquer influência na bacteriobilia, em relação ao grupo P1 (P1 - 57,1%, P2 - 68,7%, respectivamente) ($p = 0,781$).

6) As nossas investigações permitem concluir pela ineficácia dos anti-inflamatórios não esteróides na regressão das lesões da colescistite aguda e na bacteriobilia associada.

# Capítulo XII

# SUMMARY ET CONCLUSIONS

Our study corresponds to the analysis of the most important aspects of acute cholecystitis.

In a first stage, we conducted a summary revision of the epidemiology, etiology, physiopathology, symptomatology and diagnosis of the disease in question. We have also discussed the details of greater relevance in acute cholecystitis in relation to its treatment. We discussed the advantages of early surgery vs. a later one, describing the bibliographic data with regards to morbidity and mortality.

We give special attention to laparoscopic surgery, considering the fears with which most authors regarded it, until a while ago, in the treatment of this disease. We analyse the bibliographic aspects corresponding to this recent technique, without forgetting to discuss the reasons why some surgeons still fear it.

We conclude the first stage of our study by justifying the reasons that led us to carry out a prospective analysis corresponding to 200 cases of acute cholecystitis operated on by laparoscopy and by laparotomy.

Following is our personal contribution with regards to the above mentioned clinical investigation.

Several parameters were analysed, namely: age, sex, the presence of coledocho-lithiasis and of acute pancreatitis, associated diseases, ASA, symptomatology, pain in the right hypochondrium, sickness, jaundice, palpable gallbladder, temperature above 38°, leucocytosis (10 to 15000, 16 to 20000, over 20000), pre-operative ecographic data (lithiasis, vesicular thickening, diameter, Murphy signal, edema and pericholecystic liquid). Also studied were: the time elapsing between diagnosis and surgery, operative morbidity and mortality, as well as complications during surgery and in the early post-operative; in the same way the following were analysed: galbladder pathology, bacteriobilia, the length of hospital stay and finally the present state of the patients.

In the statistical analysis we resorted to continuous or discontinuous variables; quantitativeness was compared by the t test of Student or ANOVA, or, alternatively using non-parametric tests (Mann-Whitney and Kinshale-Walley), when indicated.

The proportions were compared by the $c^2$ test or by the exact test of Fisher.

The greatness of association between variables was measured by the Odds Ratios (OR) calculation and respective intervals of reliability at 95%, using the EGRET programme to carry out non-conditional logistic regression. The comparison of the 2 groups (A-laparoscopic surgery and B - by laparotomy), provided the following results: absence of significant differences with regards to age, sex, choledocho-lithiasis and acute pancreatitis, pain in the right hypochondrium, sickeness and jaundice ecographic data, galbladder pathology and bacteriobilia.

Palpable gallbladder and temperature above 38ºC and leucocytosis were higher in group B than in group A.

The univaried analysis of the various parameters allowed for the following conclusions: better results obtained with laparoscopic surgery with regards to morbidity (10% in group A and 32% in group B), operative mortality (0 to 2% although it has no statistical relevance here) and shorter hospital stay (5 days in group A and 12 in group B). There were no differences regarding the results obtained in relation to the present state of the 2 groups of patients operated on.

This study was completed with the statistical analysis referring to the identification of possible pre-operative factors of conversion in the 100 patients operated on by laparoscopy. Thus, 2 subgroups were considered, whether conversion was performed or not (A1 -not converted; A2 - converted in laparotomy). The incidence of conversion was of 24%, with anatomical

indefinition (54.1%), per-operative haemorrhage (20.8%) and gallbladder perfuration (25%) being responsible for it.

The univaried analysis of the various factors previously considered, led us to conclude the following: absence of significant difference with regards to age, sex, choledocho-lithiasis, acute pancreatitis, associated diseases, ASA, pain in the right hypochondrium, sickness, jaundice, galbladder pathology galbladder diameter and Murphy signal.

However, parameters of significant value were verified in relation to:presence of palpable gallbladder, temperature above 38°C, leucocytosis above 15000, time elapsing between diagnosis and surgery (over 4 days), presence in ecography of edema and peri-cholecystic liquid.

Although the bacteriobilia in the 2 groups was not important, in the converted the presence of "Klebsiella" was significant.

The multifactor analysis allowed us to identify as independent factors leucocytosis over 15000 and the time elapsing between diagnosis and surgery.

The comparative analysis of groups A1 and A2 (although without statistical value) revealed more morbidity in converted (6.5% in A1 and 20.8% in A2) and longer hospital stay (4.2 in A1 and 7.7 in A2); there was no operative mortality in any of the series.

The clinical results obtained at length were similar in both groups.

For all these reasons, we think we can state that in spite of the scepticism with which laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis was regarded until a short time ago, it deserves to occupy a privileged place as an option in the treatment of galbladder affections. However, it is important to stress the unquestionable advantages of performing it as early as possible, the only way to reduce the incidence of conversion.

It is never too much to stress that, despite that, in view of the technical

difficulties found, it is imperative to resort to laparotomy as a sign of surgical maturity and good sense.

Due to the fact that some authors were duly impressed with the decrease of painful symptomatology during biliary colic by cholelithiasis after the administration of non-steroid anti-inflammatory, the hypothesis was considered that those drugs could cause a favourable effect in the evolution of acute cholecystitis. This aspect, if confirmed, would have interest in making the regression of gallbladder lesions possible, considerably facilitating laparoscopic surgery.

In order to investigate this, we resorted to the experimental animal. Our first objective was to obtain a model of acute cholecystitis. So we used the rabbit first and later the pig. The ligature of the cystic duct and the cystic artery did not reproduce lesions of acute cholecystitis. This was achieved by associating to that technique the gallbladder introduction of lysophosphatidilcoline.

We thus obtained gallbladder lesions which we classified as not severe (edema, plastic reaction of the serosa,discrete infiltrated inflammatory) and severe (intense infiltrated inflammatory and necrosis).

In the rabbit group (C2) in which that technique was used we obtained 91.6% severe lesions and 8.3% discrete lesions.

To the mortality in the rabbit (7 in 35 experiments) we later experimented on the pig, also because of the greater technical facility provided by the size of the pigs.

We used 40 pigs in a total of 43 animals (3 died in the per-operative) divided in 2 groups: P1 (17 pigs) and P2 (23 pigs) associating in this last group the administration of Diclofenac (Voltaren).

In group P1 we obtained severe lesions in 82.3% and discrete in 17.6%. In group P2, 82.6% severe lesions were registered and 17.3% discrete; there

was no difference in the results obtained before and after the administration of non-steroid anti-inflammatories.

Bacteriobilia study was also carried out in the 2 groups; in P1 there were signs of bacterial agents in 57.1%, with aseptic bile in 42.8%.

After the administration of Diclofenac (P2) we verified bacteriobilia in 68.7% and aseptic bile in 31.2%.

There was no difference in the bacteriobilia of the animals submitted to Diclofecnac.

Our investigations do not allow us to admit the hypothesis of favourable action of the non-steroid inflammatories in acute cholecystitis.

We can thus conclude that laparoscopic cholecystectomy, like surgery by laparotomy, should be performed as early as possible as the only proven treatment of acute cholecystitis.

# CONCLUSIONS

## *Clinical Research*

The comparative analysis of cholecystectomy by laparoscopy and by laparotomy, in acute cholecystitis, showed the following results:

1) Cholecystectomy by laparoscopy is superior to the same technique by laparotomy with regards to lower morbidity and shorter hospital stay (10 and 32%, 5 and 12,1 days respectively - $p<0.005$).

2) Although without statistical importance ($p=0.947$), mortality was lower in laparoscopy (0 and 2% respectively).

3) The follow-up were identical in the 2 groups of patients ($p=0.272$).

4) The analytical study of those operated on by laparoscopic cholecystectomy with and without conversion provided the following information.
The incidence of conversion was of 24%.
Greater number of post-operative complications in the converted group although without statistical importance ($p=0.056$).

5) The analysis made in relation to the pre-operative pre-determining factors with regards to the converted cases provided the following elements in univaried analysis:
Pre-operative existence of: palpable gallbladder ($p<0.002$), temperature above 38°C ($p<0.04$), leucocytosis ($p<0.02$), time elapsing between diagnosis and surgery ($p<0.005$), presence in the ecography of pericholecystic liquid ($p<0.0005$), edema ($p<0.001$) and "Klebsiella" in the galbladder bile ($p<0.005$).
Age ($p=0.136$), sex ($p=0.992$), associated diseases ($p=0.961$), and galbladder pathology ($p=0.282$) did not present statistical differences that would permit valid conclusions.

6) In multi-varied analysis it was only possible to consider as independent factors the leucocytosis and the time between diagnosis and surgery.

7) Laparoscopic cholecystectomy is a safe and effecient technique in the treatment of acute cholecystitis which should constitute the first choice treatment of this disease.

## *Animal Research*

1) The ligature of the cystic duct and cystic artery were not susceptible to producing acute cholecystitis in rabbits.

2) The ligature of the cystic duct associated to the galbladder introduction of lysophosphatidilcoline unchained serious lesions of acute cholecystitis in 91.6% of the rabbits - C2 and in 82.3% of the pigs respectively.

3) The simultaneous administration of Diclofenac in the P2 group of pigs - did not cause, in relation to group P1, a decrease of acute vesicular lesions (82.3% P1 and 82.6% P2 respectively) (p=0.649).

4) It was possible to demonstrate bacteriobilia in 57.1% of group P1 and 68.7% of group P2, associated with serious lesions of acute cholecystitis.

5) The simultaneous administration of Diclofecnac in group P2 animals did not have any influence in the bacteriobilia in relation to group P1 (57.1% P1 and 68.7% P2 respectively) (p=0.781).

6) Our investigations permit us to conclude the inefficacy of non-steroid anti-inflammatories in the regression of acute cholecystitis lesions and associated bacteriobilia.

# Capítulo XIII

# RESUMÉ ET CONCLUSIONS

Notre étude commence par analyser certains des aspects les plus importants de la cholécystite aiguë.

Premiérement, nous procédons à une révision sommaire de l´épidémiologie, étiologie, physiopathologie, symptomatologie et diagnostic de l´affection en cause.

Nous nous manifestons également sur les détails de plus grand relief de la cholécystite aiguë, en ce qui concerne la thérapeutique. Nous avons débattu les avantages de la chirurgie précoce «versus» tardive, en rapportant les données bibliographiques concernant la respective morbidité et mortalité.

Nous avons fait particulièrement attention à la chirurgie laparoscopique dans le traitement de la cholécystite aiguë, en insistant sur les craintes avec lesquelles la plupart des auteurs l´envisageait, il y a peu de temps. Nous avons analysé les aspects bibliographiques correspondants à cette nouvelle technique, sans oublier d´aborder les raisons pour lesquelles certains chirurgiens l´envisagent encore aujourd´hui avec un certain scepticisme.

Nous achevons cette première partie de notre étude, en justifiant les raisons qui nous ménent à réaliser une analyse prospective de 200 cas de cholécystite aiguë, opérés par laparoscopie et par laparotomie.

Vient ensuite notre contribution personnelle, en ce qui concerne la recherche clinique ci-dessus mentionnée.

Plusieurs paramètres ont été analysés, notamment:âge, sexe, présence de lithiase cholédocienne et de pancréatite aiguë, des maladies associées, risque chirurgicale (ASA), symptomatologie, douleur à l´hypocondre droit, vomissements, ictère, «plastron», température supérieure à 38° C, leucocytose (10 a 15000, 16 a 20000, au dessus de 20000) données échographiques préopératoires (lithiase, épaississement vésiculaire, diamètre, signe de Murphy, oedème et liquide périvésiculaire). Nous avons aussi étudié: le temps écoulé entre le diagnostic et la chirurgie, la morbidité et la mortalité opératoires, ainsi que les complications qui surviennent pendant l´acte chirurgical et dans le

postopératoire précoce. Nous avons également considéré: l' histologie vésiculaire, la bactérobilie, la durée d'hospitalisation et finalement l' état actuel des opérés.

Dans l' analyse statistique à laquelle nous avons eu recour, les variables continues ou discontinues quantitatives ont été comparées par la preuve t de student ou ANOVA, ou bien en alternative, en utilisant, des preuves non paramétriques (Mann-Whitney et Kinshale- Walley), au moment indiqué. Les proportions se comparent par la preuve du $\chi 2$ ou par la preuve exact de Fisher.

La grandeur de l' ássociation entre les variables, a été mesurée par le calcul de Odds Ratios (OR) et les respectifs intervalles de confiance à 95%, en utilisant le programme EGRET pour la réalisation de la régression logistique non-conditionnel.

Nous commençons par analyser en, général les aspects les plus importants des 200 cas de cholécystique aiguë opérés (Groupe A +B). Nous avons vérifié une plus grande incidence du sexe masculin au contraire de ce qu'il arrive dans la lithiase non compliquée; la lithiase cholédocieme s' est respectivement manifestée sur 11% des opérés et la pancréatite aiguë sur 7%; sur 46% des individus nous avons pu observer qu' il y avait une coéxistance de maladies associées; au niveau de la symptomatologie, nous avons mis en relief les éléments suivants: douleur à l' hypocondre droit - 97,5%, vomissements - 71%, ictère - 10% ,«plas tron» - 18%, température supérieure à 38°C - 35%.

La leucocytose se situait au delà des 15000 leucocytes sur 31,5%; la chirurgie s´est réalisée sur 73,5% dans les quatre jours qui ont suivit le diagnostic. Nous avons rapporté 75% de cholécystites aiguë non-compliquées et 25% de empyèmes et des formes necro-hémorragiques. La mortalité globale a été de 1% et la morbidité de 20,5% (nous avons vérifié 2 lésions de la voie biliaire principale, en chaque sére); les résultats ont été franchement satisfaisants sur 94% des opérés.

La comparaison des 2 groupes (A - chirurgie laparoscopique et B - par laparotomie) a fournit les résultats suivants:

- *absence d´une différence significative en ce qui concerne:*

l´âge
le sexe
la lithiase cholédocienne
la pancréatite aiguë
l´histoire de lithiase
la douleur à l´hypocondre
les vomissements
l´ictère
les données échographiques
l´histologie vésiculaire et
la bactériobilie.

Le «plastron» et la température supérieure à 38°C et la leucocytose ont été plus élevés dans le groupe B que dans le groupe A.

L' analyse univariée, des différents paramètres a encore permis les conclusions suivantes: de meilleurs résultats obtenus avec la chirurgie laparoscopique en ce qui concerne la morbidité (10% dans le groupe A et 32% dans le groupe B), en ce qui concerne la mortalité opératoire (0 et 2%, toutefois sans signification statistique) et un sejour plus court (5 jours dans le groupe A et 12 dans le groupe B). Nous n' avons pas observé de différences en ce qui concerne les résultats tardifs obtenus, par rapport à l' état actuel des 2 groupes de malades.

Nous avons achevé cette étude par l' analyse statistique concernant l'identification des éventuels facteurs pré-opératiores de conversion sur 100 opérés de laparoscopie. Ainsi nous considérons 2 sous-groupes, si nous avons ou pas procédé à la conversion (A1 - non-convertis; A2 - convertis en laparotomie).

L´incidence de la conversion a été de 24%, celle-ci est responsable de: indéfinition anatomique (54%); hémorragie pré-opératoire (20,8%) et perforation vésiculaire (25%).

L´analyse unvariée des différents facteurs ci-dessus considérés, nous a permis de faire les conclusions suivantes:

- *absence de différences significatives en ce qui concerne:*

l´âge
le sexe
la lithiase cholédocienne
la pancréatite aiguë
les maladies associées
le risque chirurgique (ASA)
la douleur à l´hypocondre droit
les vomissements
l´ictère
l´histologie vésiculaire
le diamètre vésiculaire
le signe de Murphy

Toutefois, nous avons observé, les paramètres avec une valeur significative en ce qui concerne: la présence de «plastron», la température supérieure à 38°C, la leucocytose au delà de 15000, le temps écoulé entre le diagnostic et la chirurgie (supérieur à 4 jours), la présence, dans l' échographie, d' oedème et de liquide périvésiculaire.

Bien que la bactériobilie dans les 2 groupes n' ait pas été valorisé, dans la conversion, la présence de «*Klebsiella*» était significative.

L' analyse multifactorielle a permis d' identifier, comme facteurs indépendants, la leucocytose (supérieure à 15000) et le temps écoulé entre le diagnostic et la chirurgie.

L' analyse comparative des groupes A1 et A2 a révélé une plus grande

morbidité dans la conversion (6.5% dans le A1 et 20,8% dans le A2), toutefois sans valeur significative, et sejour hopitalier plus long (4,2% dans le A1 et 7,7 dans le A2). Il n' y a pas eu de mortalité opératoire dans les séries en référence.

Les résultats cliniques obtenus ont été identiques dans les deux groupes.

Pour toutes ces raisons, nous pensons pouvoir affirmer que malgré le scepticisme qui régnait jusqu´à présent par rapport à la cholécystectomie laparoscopique dans la cholécystite aiguë, elle mérite avoir une place privilégiée comme première option dans le traitement des maladies aiguë vésiculaires.

Toutefois, il est fondamental, d´insister sur les avantages indiscutables quant à la réalisation de celle-ci le plus tôt possible, car c´est la seule façon de faire baisser l´incidence de conversions.

Malgré tout, on n'insiste jamais trop que face à des difficultés techniques, il est impératif de recourir à la laparotomie comme signe de maturité et de bon sens chirurgical.

Dû au fait que certains auteurs ont eu une bonne impression de la diminution de la symptomatologie douloureuse daans le cours de la colique biliaire par cholélithiase, après l'administration d'anti-inflamatoires non stéroides, nous avons admis l'hypothèse que ces drogues peuvent provoquer un effet favorable dans l'évolution de la cholécystite aiguë. Cet aspect, qui doit être confirmé, serait intéressant dans la possibilité de permettre une régression des lésions vésiculaires, et de ce fait cela faciliterait considérablement la chirurgie laparoscopique, surtout s'il n'est pas possible de la réaliser dans les premières 96 heures après le diagnostic.

Ayant l'objectif d' effectuer des recherches sur cette question nous avons eu recour à l'animal d'experience, Notre premier objectif a été d'obtenir un modèle de cholécystite aiguë, nous avons donc utilisé le lapin et ultérieurement le porc.

La ligature du cystique et de l'artère cystique n'a pas reproduit de lésions

de cholécystite aiguë, ceci a déjà été obtenu en associant à cette technique là, l'introduction vésiculaire de "lysfosfatidilcoline".

Ansi, nous avons obtenu des lésions vésiculaires que nous classifions comme étant peu intenses (oedème, réaction plastique de séreuse, infiltré inflammatoire léger) et graves(infiltré inflammatoire intense et nécrose).

Dans le groupe des lapins (C2) où nous avons eu recour à cette technique, nous avons répertorié 91,6% de lésions graves et 8.3% de lésions légères.

Ultérieurement, nous avons effectué nos expériences chez le porc, en raison de la mortalité obtenue sur le lapin (7 sur 35 expériences) et également en raison d' une plus grande facilité technique obtenue chez les porcs dû à leur taille.

Nous avons utilisé 40 animaux sur une série de 43 porcs (3 sont décédés dans la fase per-opératoire) divisés en 2 groupes: P1 (17) et P 2 (23), à ce dernier groupe nous leur avons administré du Diclofenac (Voltaren).

Dans le groupe P 1, nous avons obtenu des lésions graves sur 82,3% et légères sur 17,6%.

Dans le goupe P 2, nous avons répertorié 82,6% de lésions graves et 17,3% légères; donc il n'y a pas eu de différence dans les résultats obtenus avant et aprés l' administration des anti-inflammatoires non stéroides.

Nous avons également, étudié la bactérobilie dans les 2 groupes en cause; dans le P 1 des agents bactériens ce sont manifestés sur 57,1% et la bile aseptique sur 42,8%. Aprés l' administration de Diclofenac (P2) nous avons vérifié la présence de bactérobilie sur 68,7% et la bile était aseptique sur 31,2%.

Donc, il n'y a pas eu de différence au niveau de bactériobilie des animaux soumis à l'action du Diclofenac.

Ainsi, nos recherches n'ont pas permis de confirmer l'hypothèse de l'action favorable des anti-inflamatoires non stéroïdes au niveau de la cholécystite aiguë.

**C'est pour cette raison qu'il nous semble licite de conclure que la cholécystectomie laparoscopique, tout comme ce qui existait déjá avec la chirurgie par laparotomie, doit être réalisée le plus tôt possible , (jamais aprés les quatre jours écoulés aprés le diagnostic et la chirurgie), car c'est la seule façon de diminuer la haute incidence de conversion présentée par tous les auteurs.**

# CONCLUSIONS

## *Investigation Clinique*

L'analyse comparative de la cholécystectomie par laparoscopie et par laparotomie, dans la choleccystite aigue, a permis les résultats suivants:

1. La cholécystectomie par laparoscopie s'est révelée supérieure à la même technique par laparotomie, par rapport à la morbilité qui est moindre et par rapport au séjour hopitalier qui est plus court (respectivement 10 et 32%, 5 et 12,1 jours - $p < 0,005$).

2. Bien que dépourvue de signification statistique ($p = 0,497$), la mortalité a été inférieure dans les laparoscopies que dans les laparotomies (respectivement 0 et 2%).

3. Les résultats cliniques à distance ont été identiques dans les deux groupes de malades ($p = 0,272$).

4. L'étude analytique des opérés par cholécystectomie laparoscopique avec et sans conversion a proportionné les informations suivantes:

- Il y a eu une incidence de conversion, sur 24% des cas.
- Nous avons vérifié un plus grand nombre de complications postopératoires dans le groupe converti, toutefois sans signifié statistique (p = 0,056).

5. L'analyse univariée a permis la valorisation des facteurs suivants prédisposants pré-opératoires dans les cas convertis.
   Existence pré-opératoire de :»plastron» (p<0,002), température supérieure à 38ºC (p<0,04), leucocytose (p<0,02), temps écoulé entre le diagnostic et la chirurgie (p<0,005), présence dans l'échographie de liquide pericholécystique (p<0,0005), d'oedème (p<0,001) et «*Klebsiella*» dans la bile vésiculaire (p<0,005)
   L'âge, (p = 0,136), le sexe (p=0,992), les maladies associées (p=0,961), et l'histologie vésiculaire (p=0,282) ne se sont pas présentés avec des différences statistiques qui permettent des conclusions valables.

6. En analyse multivariée, il n' a que été possible de considérer comme facteurs indépendants, la leucocytose et le temps écoulé entre le diagnostic et la chirurgie.

7. La cholécystectomie laparoscopique est une technique sûre et efficace dans le traitement de la cholécystite aiguë donc elle doit être considérée comme étant la thérapeutique de premier choix pour cette affection, surtout quand elle se réalise dans les premières 96 heures après le diagnostic.

## *Recherche chez l'animal d'expérience*

1. La ligature du canal et de l'artère cystique ont été susceptibles de produire de la cholécystite chez les lapins.

2. La ligature du canal cystique associé à l'introduction vésiculaire de losofosfatidilcoline a provoqué des lésions graves de cholécystite aiguë sur respectivement 91,6% lapins (C2) et sur 82,3% Porcs (P1).

3. L' administration simultanée de Diclofenac - dans le groupe P2 de Porcs - n' a pas provoqué, par rapport au groupe P1, de diminuition des lésions vésiculaires aiguës (P1 - 82,3% et P2 - 82,6% respectivement -p=0,649).

4. Il a été possible de démontrer la bactériobilie sur 57,1% du groupe P1 et 68,7% du groupe P2, associée aux lésions graves de cholécystite aiguë; il faut également souligner la richesse en flore microbienne trouvée avec 20% de anaérobiose.

5. L' administration préalable de Diclofenac (dans le groupe P2 des animaux) n' a pas eu d'influence sur la bactériobilie, par rapport au groupe P1 (P1 - 57,1%, P2 - 68,7%, respectivement) (p = 078).

6. Nos recherches permettent de conclure l'inéficacité des anti-inflammatoires non-stéroides dans la régression des lésions de la cholécystite aiguë et dans la bactériobilie associée.

# Capítulo XIV

# BIBLIOGRAFIA

1 - Neugebauer E, Troidl H, H, Kum CK, Eysjack E, Miserez M, Paul A. *The EAES conversus development conference on laparoscopic cholecystectomy, appendectomy and hernia repair.* Surg Endosc, 1995; 9: 550-563.

2 - Krahenbuhl L, Buchler MW. *Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis.* Dig.Surg., 1996; 13: 332-337.

3 - Chung-Mau Lo, Tat Fan, Chi-Leung S, Lai EC, et al. *Early decision for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis.* Am J Surg, 1997; 173: 513-516.

4 - Sharp KW. *Acute cholecystitis.* Surg Clin North Am, 1988 68: 269-279.

5 - Morrow DJ, Wilson SE. *Acute cholecystitis in the elderly.* Arch Surg 1978; 113: 1149-1151.

6 - Edlund G, Ljungdahl M. *Acute cholecystitis in the elderly.* Am J Surg 1990; 159: 414-416.

7 - Margiotta SJ Jr., Horwitz JR, et al. *Cholecystectomy in elderly.* Am J Surg 1988; 156: 509-512.

8 - Pokorny WJ, Saleem M, O'Gorman RB, et al. *Cholelithiasis and cholecystitis in chilhood.* Am J Surg, 1984; 148: 742-744.

9 - Sandler RS, Maule WF, Baltus ME. *Factors associated with post-operative complications in diabetics after biliary tract surgery.* Gastroenterology, 1986; 91: 157-162.

10 - Hickman MS, Schwesinger WH, Page CP. *Acute cholecystitis in the diabetic. A case-control study of outcome.* Arch Surg, 1988; 123: 409-411.

11 - Glen F. *Acute cholecystitis.* Surg Gynecol Obstet, 1976; 143: 356-360.

12 - Roeland A, Scohy JJ, Rutten P, Ledecq M. *Postoperative acalculous cholecystitis. A five-case study and literature review.* Acta Chir Bel 1994; 94: 86-89.

13 - Duncan J, *Femoral hernia: Gangrene of the gallbladder; extravasation of bile; peritonitis; death.* North Med J. 1844; 2: 151-153.

14 - Kocher T, Matti H. *Uber 100 operationen na den gallenwegen mit berucksichtigung der dauerergolge.* Arch F Klin Chir 1906; 81: 655-657.

15 - Glen F, Wanz GE. *Acute cholecystitis following treatment of unrelated disease.* Ann Surg, 1947; 126: 411-413.

16 - Thompson JW, III Ferris, DO, Beggenstons AH. *Acute cholecystitis complicating operation for other diseases.* Ann Surg, 1962; 155: 489-491.

17 - Gallbladder Survey Committee, Ohio Chpater, American College of Surgeons. *28,621 cholecystectomies in Ohio.* Am J Surg, 1970; 119: 714.

18 – Glenn F, Becker CG. *Acute acalculous cholecystitis. An increasing entity.* Ann Surg, 1982; 195: 131-133.

19 - Munster LAM, Goodwin MMN, Pruitt LBAJ. *Acalculous cholecystitis in burned patients.* Am J Surg 1971; 122: 591-593.

20 - Du Priest RWJ, Khaneja SC, Cowley RA. *Acute cholecystitis complicating trauma.* Ann Surg 1979; 189: 84-89.

21 - Cornwell EE, Rodriguez A, Mirvis SE, et al. *Acute acalculous cholecystitis in critically injured patients. Preoperative diagnostic imaging.* Ann.Surg 1989; 210: 52-55.

22 - Barie P. *Acalculous post-operative cholecystitis* . In Critical Gastroenterogical Illness, 1991 pg 837-859.

23 - Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, et al. *Gastrointestinal complications after cardiac surgery.* Surgery 1988; 104: 773-780.

24 - Ouriel K, Green RM, Ricotta JJ, et al. *Acute acalculous cholecystitis complicating abdominal aortic aneurysm resection.* J Vasc Surg, 1984; 646:1-4.

25 - Scoma RS, Sessions SC, Sheikh FA, McGeein WH, Smink RD. Jr. *Acute acalculous cholecystitis following open heart surgery.* Am Surg., 1993; 59: 74-77.

26 - Landau O, Deutsch AA, Kott I., Rivlin E, Reiss R. *The risk of cholecystectomy for acute cholecystitis in diabetic patients.* Hepatogastroenterology, 1992; 39: 437-438.

27 - Imai H, Nakamoto Y, Nakajima Y, et al *Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting as acute acalculous cholecystitis.* J Rheumatol 1990; 17: 247-249.

28 - Parry SW, Pelias ME, Browder W. *Acalculous hypersensitivity cholecystitis: hypothesis of a new clinocopathologic entity.* Surgery 1988; 104: 911-916.

29 - Parangi S, OzMC, Blume RS, et al. *Hepatobiliary comnplications of polyarteritis nodosa.* Arch Surg, 1991; 126: 909-912.

30 - Dillard BM, Black WC. *Polyarteritis nodosa of the gallbladder and bile ducts.* Am Surg 1970; 36: 423-427.

31 - Livolsi VA, Perzin KH, Porter M. *Polyarteritis nodosa of the gallbladder presenting as acute cholecystitis.* Gastroenterology 1972; 65: 115-123.

32 - Swanepol CP, Floyd A, Allison H, et al. *Acute acalculous cholecystitis complicating systemic lupus erythematosis: Case report and review.* Br Med J, 1983; 286: 251.

33 - Raijamn I, Schrager M. *Hemorrhagic acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematousus.* Am J Gastroenterol 1989; 84: 445-447. Letter.

34 - Warren BL. *Small vessel occlusion in acute acalculous cholecystitis.* Surgery, 1992; 111: 163-168.

35 - Sjodahl R, Wetterfors J. *Acute cholecystitis with an occluding thrombus of the cystic artery.* Acta Chir Scand 1974; 140: 77-81.

36 - Finkelstein L.H, Coffman LM. *Acute cholecystitis or metastatic renal cell carcinoma? A diagnostic dilemma.* J.Am.Osteopath.Assoc., 1996; 96: 314-315.

37 - Andry G, Turnbull AD, Botet J, Kurtz RC. *Cholesonographic characteristics of cystic duct metastases causing acute acalculous cholecystitis.* Case report. J Surg Oncol, 1986: 31: 178-181.

38 - Lafon PC, Reed K, Rosenthal D. *Acute Cholecystitis associated with hepatic arterial infusion of floxuridine.* Am J Surg, 1985; 150: 687-689.

39 - Chung-Park M, Kim B, Marmolya G, et al. *Acalculous lymphoeosinophilic cholecystitis associated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy.* Arch Pathol Lab Med, 1990; 114: 1073-1076.

40 - Lillemoe KD, Pitt HÁ, Kaufman SL, et al. *Acute cholecystitis occurring as a complication of percutaneous transhepatic drainage.* Surg Gynecol Obstet 1989: 348-352.

41 - Sandblom P. *Hemorrhage into the biliary tract following trauma: "Traumatic hemobilia".* Surgery, 1948; 24: 571-573.

42 - Mansour K. *Acute cholecystitis with echinococcal cyst obstruction of the common bile duct.* Postgrad Med J, 1963; 39: 542.

43 - Classeon BE, Holmlund DEW., Matzsch TW. *Microflora of the gallbladder related to the duration of acute cholecystitis.* Surg Gynecol Obstet. 1986; 162: 531-535.

44 - Thomas WEG, Thornton JR., Thompson MH. *Staphylococcal acalculous cholecystitis.* Br J Surg 1981; 68: 136-138.

45 - Hiatt JR, Kobayashi MR, Doty JE, et al. *Acalculous Candida cholecystitis: a complication of critical surgical illness.* Am Surg, 1991; 57: 825-828.

46 - Barton LL, Escobedo MB, Keating JP, Ternberg KL. *Leptospirosis with acalculous cholecystitis.* Am J Dis Child, 1973; 126: 350-352.

47 - Winkler AP, Gieich S. *Acute acalculous cholecystitis caused by Salmonella typhi in an 11-year-old.* Pediatr Infect Dis, 1988; 7: 125-128.

48 - Vallejo EA. *Acute tuberculous cholecystitis.* Gastroenterology, 1950; 16: 501-504.

49 - Shaheen SE, El-Taweel A, Al-Awadi NZ, et al. *Acute calculus cholecystitis associated with Brucella melitensis.* Am J Gastroentrol 1989; 84: 336-337.

50 - Freland C., Massoubre B, Horeau JM, et al. *Actinomycosis of the gallbladder due to Actinomyces naeslundii.* J Infect 1987; 15: 251-257.

51 - Freed JS, Reiner MA. *Acute cholecystitis as a complication of sarcoidosis.* Ann Intern Med 1983; 105: 207-210.

52 - Araújo Teixeira, Estima Martins A. *Ascaridíase biliar. A propósito de 6 observações.* "O Médico", 1970 , vol. LIV: 253-266.

53 - Ainley CC, Williams SJ, Smith AC, et al. *Gallbladder sepsis after stent insertion for bile duct obstruction: management by percutaneous cholecystectomy.* Br J Surg 1991; 78: 961-963.

54 - Pieretti R, Auldist AW, Stephens CA. *Acute cholecystitis in children.* Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 16-21.

55 - Hillejan L, Krawzak HW, Mertensmeier R, Hohlbach G. *Torsion of the gallbladder - a rare cause of acute cholecystitis.* Zentralbl.Chir., 1996; 121: 326-328.

56 - Merrell RC, Miller-Crotchett P, Lowry P. *Gallbladder response to enteral lipids in injured patients.* Arch Surg 1989; 124: 301-302.

57 - Messing B, Apprahamian M, Rautureau et al. *Gallstone formation during total parenteral nutrition; a prospective study in man.* Gastroeneterology; 1984; 86: 1183.

58 - Iannuzzi C., Belghiti J, Erlinger S, et al. *Cholangitis associated with cholecystitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome.* Arch Surg, 1990; 125: 1211-1213.

59 - Cello JP. *Acquired Immunodeficiency Syndrome Cholangiography (AIDS) cholangiopathy: spectrum of disease.* Am J Med, 1989; 86: 539-546.

60 - Aaron JS, Wynter CD, Kirton OC, et al. *Cytomegalovirus associated with acalculous cholecystitis in a patient with acquired immune deficiency syndrome.* Am J Gastroenterol, 1988; 83: 879-881.

61 - Hinnant K, Schwartz A, Rotterdam H, et al. *Cytomegaloviral and cryptosporidial cholecystitis in two patients with AIDS.* Am J Surg Pathol 1989; 13: 57-60.

62 - Ong EL, Ellis ME., Tweedle DE, et al. *Cytomegalovirus cholecystitis and colitis associated with the acquired immunodificiency syndrome.* J Infect 1989; 18: 73-75.

63 - LaRaja RD, Rothenberg RE, Odom JW, Mueller SC. *The incidence of intra-abdominal surgery in acquired immunodeficiency syndrome: a statistical review of 904 patients.* Surgery,1989; 105: 105-107.

64 - Arohnson HG, Andrews E. *Experimental cholecystitis.* Surg Gyn Obstet, 1938; 68: 748-768.

65 - Morris CR, Hohf RP, Ivy AC. *An experimental study of the role of stasis in the etiology of cholecystitis.* Surgery, 1952; 32: 673-685.

66 - Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson J Jr., Silverman BF. *Roles of lithogenic*

*bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis.* Am J Surg., 1980; 140: 126-130.

67 - Wagner DE, Elliot DW, *Endahl et al. Specific pancreatic enzymas in the ethiology of acute cholecystitis.* Surgery, 1962; 51: 259-264.

68 - Sjodahl R, Wetterfors J. *Lysolecithin and lecithin in the gallbladder wall and bile; their possible in roles in the pathogenesis of acute cholecystitis.* Sacnd.J.Gastroenterol., 1974; 9: 519-525.

69 - Neiderhiser DH. *Acute acalculous cholecystitis induced by lysophosphatidycholine.* Am J Pathol, 1986; 124: 559-561.

70 - Becker CG, Dubin T, Glenn F. *Induction of acute cholecystitis by activation of factor XII.* J Exp Med 1980; 151: 81-90.

71 - Shaked G, Ovnat A, Eyal A, Frazer D. Klain et al. *Acute cholecystitis. Experimental and clinical observations.* Israel J Med Scien, 1988; 24: 401-404.

72 - Kaminski DL, Deshpande YG, Thomas LA. *The role of prostaglandins E and F in acute acalculous cholecystitis.* Hepatogastroenterology, 1987; 34: 70-73.

73 - Thornell E, Jivegard L., Bukhave K, et al. *Prostaglandin $E_2$, formation by the gallbladder in experimental cholecystitis.* Gut, 1986: 370-373.

74 - Shefer VF. *Pressure in the gallbladder cavity in acute cholecystitis.* Vrach Delo, 1977;4: 22-25.

75 - Ostrow JD. *Absorption of organic compounds by the injuried gallbladder.* J Lab Clin Med, 1971; 78: 255-264.

76 - Neiderhiser D, Thornell E, Bjork S, et al. *The effect of lysophosphatidyl choline on gallbladder function in the cat.* J.Lab.Clin.Med., 1983; 101: 699-707.

77 - Neiderheiser DH, Morninstar WA, Roth HP. *Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder.* J Lab Clin Med 1973; 82: 891-897.

78 - A. Silva Leal A. Etiopatogenia, clínica e terapêutica das colecistites agudas. Porto, 1973.

79 - Thornell E, Jivegard L, Bukhave K, Rask-Madsen J, Svanvik J. *Prostaglandin $E_2$ formation by the gallbladder in experimental cholecystitis.* Gut, 1986; 27: 370-373.

80 - Svanvik J, Thornell E, Wood JR. *Effects of prostaglandins $E^2$ on gallbladder function in the cat.* J. Physiol, 1980; 305: 104.

81 - Kaminski DL, Hootan D, Dean P, Deshpande G. *Prostanoids and leukotrienes in experimental feline cholecystitis.* Hepatology, 1990; 11: 1003-1009.

82 - Thornell E, Svanvik J, Wood JR. *Effects of intra-arterial prostaglandin $E_2$ on gallbladder fluid transport, motility, and hepatic bile flow in the cat.* Scand.J.Gastroent. 1981; 16:1083-1088.

83 - Svanvik J, Thornell E, Zettergren L. *Gallbladder function in experimental cholecystitis.* Surgery, 1981: 89(4): 500-506.

84 - Svanvik J, Thornell E, Zettergren L. *Gallbladder function in experimental cholecystitis: reversal of the inflammatory net fluid "secretion" into the gallbladder by indomethacin.* Surgery, 1981; 89: 500-506.

85 - Jivergard L, Radberg G, Wahlin T. *An experimental study on the role of gallbladder mucosal fluid secretion and intraluminal pressure.* Acta Chir.Scand., 1986; 152: 605-610.

86 - Thornell E. *Mechanisms in the development of acute cholecystitis and biliary pain.* Scand.J.Gastroenterol., 1982; Suppl. 76.

87 - Thornell E, Jansson R, Svanvik J. *Indomethacin reduces raised intraluminal*

*gallbladder pressure in acute cholecystitis.* Acta Chir.Scand., 1985; 151: 261-265.

88 - Myers ST, Haley-Russel D, Bartula LL, et al. *Common bile ligation in the rabbit: an appropriate model for investigating the relationship of endogenous gallbladder prostanoid synthesis with evolving acute inflammation.* Prostaglandins, 1990; 40: 165-185.

89 - Thornell E, Kral JG, Jansson R, Svanvik J. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a treatment for biliary pain.* Lancet, 1979; 1: 584-586.

90 - Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. *Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled* study. Gastroenterology, 1997; 113: 225-231.

91 - Jivegard L. *Prostaglandins, opioids and intramural nerves in the function of the normal and inflamed gallbladder.* PhDthesis, University of Goteborg, Sweden, 1986.

92 - Jivegard L, Pollard H, Moreau J, et al. *Naloxone-reversible inhibition of gallbladder mucosal fluid secretion in experimental cholecystitis in the cat by acetorphan, an enkephalinase inhibitor.* Clin.Sci., 1989; 77: 49-54.

93 - Jivegard L, Thornell E, Bjorck S, Svanvik J. *The effets of morphine and enkephalin on gallbladder function in experimental cholecystitis. Inhibition of inflammatory net fluid secretion.* Scand.J.Gastroenterol., 1985; 20: 1049-1056.

94 - Jivegard L, Svanvik J. *The influence of morphine, loperamide and naloxone on* gallbladder response to prostaglandin $E_2$ in the anaesthetized cat. Acta Physiol.Scand., 1986; 127: 275-279.

95 - Edlund Y, Mollstedt BO, Ouchterlony O. *Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical*

*data and microsstructure of the gallbladder and liver.* Acta Chir Scand, 1958/1959; 116: 461-476.

96 - Colcock B.P., McManus J. *Experience with 1356 cases of cholecystitis and cholelithiasis.* Surg Clin North Am, 1988; 68: 269-279.

97 - Belo Soares JP, Bernardes A, Pimentel J, Raposo LJ. *Colecistite aguda. Que tratamento?.* Arq Port Cirurgia, 1995 ; 4: 38-43.

98 - Sariego J, Matsumoto T., Kerstein M. *Significance of wall thickness in symptomatic gallbladder disease.* Arch.Surg., 1993; 127: 1216-1218.

99 - Mirvis SE, Vainright JR, Nelson AW, et al. *The diagnosis of acute acalculous cholecystitis.* Gastrointest Radiol 1991; 16: 149-153.

100 - Beckman I, Dash N, Sefczek RJ, et al. *Ultrasonographic findings in acute acalculous cholecystitis.* Gastrointest Radiol 1985; 10: 387-389.

101- Veiga Fernandes F,Coutinho JR, Ceia R. *Controlo ecográfico na cirurgia laparoscópica da litíase da vesícula.* Revista de Gastrenterologia e Cirurgia. 1995: 5-14.

102 - Fiske CE, Laing FC, Brown TW. *Ultrasonographic evidence of gallbladder wall thickening in association with hypoalbuminemia.* Radiology, 1980; 135: 713.

103 - Lee SP. *Pathogenesis of biliary sludge.* Hepatology, 1990; 12(Suppl 3): 2005.

104 - Becker CD, Burckhard B, Terrier F. *Ultrasound in postoperative acalculous cholecystitis.* Gastrointest Radiol, 1986; 11: 47-49.

105 - Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA, et al. *Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs.* Radiology, 1985; 155: 767-771.

106 - Williamson MR, Hattan et al. *Ultrasound, CT, and radionuclide imaging in hepatobiliary disease.* Crit Ver Diag Imaging, 1983; 19: 317: 335.

107 - Shuman WP, Gibbs P, Rudd TG, et al. *PIPIDA scintigraphy for cholecystitis: false positives in alcoholism and total parenteral nutrition.* AJR 1982; 138: 1-5.

108 - Wraner BW, Hamilton FN, Silberstein EB, et al. *The value of hepatobiliary scans in fasted patients receiving total parenteral nutrition.* Surgery 1987; 102: 595-599.

109 - Larsen MJ, Klingesmith WC, Kum CC. *Radionuclide hepatobiliary imaging: non visualization of the gallbladder secondary to prolonged farting.* J Nucl Med, 1982; 23: 1003-1005.

110 - Choy D, Shi E, McLean RG, et al. *Cholescintigraphy in acute cholecystitis: use of intravenous morphine.* Radiology, 1984; 151: 203-207.

111 - Fig LM, Wahl RL, Stewart RE, et al. *Morphine-augmented hepatobiliary scintigraphy in the severely ill: caution is in order.* Radiology, 1990; 175: 467-473.

112 - Flancbaum L, Alden SM, Trooskin SZ. *Use of cholecintigraphy with morphine in critically ill patients with suspected cholecystitis.* Surgery, 1989; 106: 673-674.

113 - Hicks RJ, Kelly MJ, Kalff V. *Association between false negative hepatobiliary scans and initial gallbladder visualization after 30 min.* Eur.J.Nucl.Med., 1990; 16: 747-753.

114 - Blankenberg F, Wirth R, Brooke Jeffrey RJ, et al. *Computed tomography as an adjunt to ultrasound in the diagnosis of acute acalculous cholecystitis.* Gastrointest Radiol 1991; 16: 149-153.

115 - Mirvis SE., et al. *The diagnosis of acute cholecystitis A comparision of sonography, scintigraphy and T.A.C.* Am J Roenterol, 1986; 147:1171-1173.

116 - Bushnell DL, Perlman SB, Wilson MA. *The rim sign: association with acute cholecystitis.* J Nucl Med 1986; 27: 353-356.

117 - Southee AE, Lee KJ, McLaughin AF, et al. *Tc-99m white cell scintigraphy in suspected acute infection.* Clin Nucl Med 1990; 15: 71-75.

118 - McCarthy S., et al. *Cholecystitis detections with MR* Imaging Radiology, 1986; 333:6.

119 - Cox GR, Brown BJ. *Acute cholecystitis in the emergency department.* J Emerg Med, 1989; 7: 501-511.

120 - Jarvinen H. *Biliary bacteremia at various stages of acute cholecystitis.* Acta Chir Scand, 1980; 146: 427-430.

121 - Claesson BE, Holmlund DEW, Matzsch TW. *Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications.* Acta Chir.Scand., 1984; 150: 229-237.

122 - Thornton JR, Heaton KW, Espiner HY. Empyema of gallbladder. Gut, 1983; 214: 1183-1185.

123 - Felice PR, Trowbridge PE, Ferrara JY. Envolving changes in the pathogenesis and treatment of the perforated gallbladder. Am J Sur, 1985; 149; 466-473.

124 - Mentzer RM, Golden GT, et al. *A comparative study of emphysematous cholecystitis.* Am J Surg, 1975; 129: 10-15.

125 - Campbell ES, Kelly AG. *Acute empyema emphymatous cholecystitis due to clostridium perfringens.* Al J Med Sci, 1978; 15: 234-244.

126 - May RE, Strong R. *Acute emphysematous cholecystitis.* Br J Surg, 1971; 58; 453-458.

127 - Varma DG, Faust JM. *Computed tomography of grangrenous acute postoperative acalculous cholecystitis.* J Comput Assist Tomogr 1988; 12: 29-31.

128 - Weinstein L, Burza MA. Gaz gangrena. N Engl. J Med, 1973; 289: 1129-1131.

129 - Sullivan WAJ. Treatment of acute cholecystitis. Post grad Med, 1987; 81: 191-198.

130 - Thornell E, Jansson R, Svanvik J. *Indomethacin intravenously - a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man.* Surgery, 1981; 90:468-472.

131 - Fridlender J, Meyer P, Marti MC., et al. *Comparative study of ceftriaxone and cefoperazone in the treatment of acute cholecystitis.* Chemotherapy, 1988; 34: 30.33.

132 - Sharp KW. *Acute cholecystitis.* Surg Clin North Am, 1988; 68: 269-299.

133 - Sen M, Williamson RC. *Acute cholecystitis: surgical management.* Ballieres Clin.Gastroenterol., 1991; 5: 817-840.

134 - Reiss R, Nudelman I, Gutman C, Deutsch AA. *Changing trends in surgery for acute cholecystitis.* World J.Surg., 1991; 14: 567-570.

135 - Mitchell A, Morris PY. *Trends in management of acute cholecystitis.* Brit Med J, 1982; 284: 27-30.

136 - Pellegrini CA, Way LW. *Acute cholecystitis;* in Way LW, Pellegrini CA: Surgery of the Gallbladder and Bile Ducts. Philadelphia, Saunders, 1987: 251-264.

137 - Van Der Linden W, Sunzel H. *Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial.* Am J Surg 1970; 120: 7-13.

138 - McArthur P, Cuschieri A, Sells A, Shields R. *Controlled clinical trial comparing early with interval cholecystectomy for acute cholecystectomy.* BrJ.Surg., 1975; 62: 850-852.

139 - Lahtinen J, Alhava EM, Aukee S. *Acute cholecystitis treated by early and delayed surgery. A controlled clinical trial.* ScandJ.Gastroentrol., 1978; 13: 673-678.

140 - Jarvinen H, Hastbacka J. *Early cholecystectomy for acute cholecystitis.* Ann.Surg., 1980; 4: 501-505.

141 - Norrby S, Herlin P, et al. *Early or delayed cholecystectomy in acute cholecystitis.* Brit J Surg, 1983; 70: 163-165.

142 - Addison NV, Finan PJ. *Urgent and early cholecystectomy for acute gallbladder disease.* BrJ.Surg., 1988; 75: 141-143.

143 - Essenhigh DM. *Management of acute cholecystitis.* BrJ.Surg., 1966: 53: 1032-1038.

144 - Sianesi M, Ghirarduzzi A, Percudani M, Dell'Anna B. *Cholecystectomy for acute cholecystitis. Timing of operation bacteriologic aspects, and postoperative course.* AmJ.Surg., 1984; 148: 609-612.

145 - Schein M. *Partial cholecystectomy in the emergency treatment of acute cholecystitis in the compromised patient.* JR Coll Surg Edinb, 1991; 36: 295-297.

146 - Winkler E, Kaplan O, Gutman M, et al. *Role of cholecystostomy in the management of critically ill patients suffering from acute cholecystitis.* BrJ.Surg., 1989; 76: 693-695.

147 - Kaufman M, Weissberg D, Schwartz I, et al. *Cholecystostomy as a definitive operation.* Surg.Gynecol.Obstet., 1990; 170: 533-537.

148 - Braun B, Blank W. *Gallbladder puncture and drainage as therapy of acute cholecystitis.* Med.Klin., 1996 Jun.15; 91: 359-365.

149 - Melin MM, Sarr MG, Bender CE, Van Heerden JA. *Percutaneous cholecystostomy: a valuable technique in high-risk patients with presumed acute cholecystitis.* Br.J.Surg, 1995; 82: 1274-1277.

150 - Shirai Y, Tsukada K, Kawaguchi H, Ohtani T., Muto T, Hatakeyama K. *Percutaneous transhepatic cholecystostomy for acute acalculous cholecystitis.* Br J Surg, 1993; 80: 1440-1442.

151 - Delaitre JF, Bouche O, Szerzyna N, Avisse C, Flament JP. *Intérêt et limite du drainage percutané echoguidé dans la cholcystite aigue lithiasique.* Ann Chir, 1993; 47: 24-31.

152 - Garber SJ, Mathieson JR, Cooperberg PL, MacFarlane JK. *Percutaneous cholecystostomy. Safety of the transperitoneal route.* J.Vasc.Intervent.Radiol., 1994; 5: 295-298.

153 - Johlin FC Jr, Neil GA. *Drainage of the galbladder in patients with acute acalculous cholecystitis by transpapillary endoscopic cholecystectomy.* Gastroint. Endosc., 1993; 39: 645-651.

154 - Assalia A, Kopelman D, Hashmonai M. *Emergency minilaparatomy cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective randomized trial - implications for the laparoscopic era.* World J Surg, 1997; 21: 534-539.

155 - Stryker SJ, Beal JM. *Acute cholecystitis and common duct calculi.* Arch.Surg. 1983; 118: 1063-1068.

156 - Siegel, referido por Rey JF, Greff M. *Traitement endoscopique de la lithiase cholédocienne.* in Actualités Digestives Medico-Chirurgicales, 1993; 14: 165-168.

157 - Saraiva, AC. *Anatomia cirúrgica das vias biliares (principais anomalias).* In Cirurgia Laparoscópica. Edit Soc Port Cirurgia, 1995: 105.

158 - Dwerryhouse SJ, Brown E, Vipond MN. *Prospective evalauation of magnetic resonance cholangiography to detect common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy.* Brit J Surg, 1998; 85: 1364-1368.

159 - Mouret P. *From the first laparoscopic cholecystectomy to the frontiers of laparoscopic surgery. The propsective futures.* Dig.Surg., 1991; 8: 124-126.

160 - Dubois F, Berthelot G, Levard H. *Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience.* Surg Laparosc Endosc, 1991; 1: 52-57.

161 - Flowers JL, Bailey RW, Scovill WA, Zucker KA. *The Baltimore experience with laparoscopic management of acute cholecystitis.* Am J.Surg., 1991; 161: 388-392.

162 - Unger SW, Rosenbaum G, Unger HM, Edelmen DS. *A comparison of laparoscopic and open treatment of acute cholecystitis.* Surg.Endosc., 1993; 7: 408-411.

163 - Jacobs M, Verdeja JC, Golstein HS. *Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.* J.Laparoendosc.Surg., 1991; 1: 175-177.

164 - Ferzli GS, Massaad A, Kiel T, Worth MH Jr. *The utility of laparoscopic common bile duct exploration in the treatment of choledocholithiasis.* Surg Endosc, 1994; 8:296-298.

165 - Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. *Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.* Ann.Surg, 1993; 217: 233-236.

166 - Velasco JM, Dominguez JM, Vallina VL, O'Toole KA. *Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.* J Laparoendosc.Surg., 1994; 4: 305-309.

167 - Castro Sousa F. *Colecistectomia celioscópica.* In Cirurgia Laparoscópica. Edit Soc Port Cirurgia, 1995: 131.

168 - Bicha Castelo H. *Colecistectomia Laparoscópica.* In Cirurgia Laparoscópica. Edit in Soc Port Cirurgia, 1995: 131.

169 - Queirós-Medeiros M, Raposo-D'Almeida J, Menezes-Silva A, Vasconcelos-Dias H, Nunes J. *Gasless laparoscopic cholecystectomy. Experience in 450 cases.* Monografia, 1995, Ed. Gassless™ Laparoscopic Chlecystectomy, pág 1-4.

170 - Maciel J, Vieira-Amândio J, Silvestre-Carneiro, Barbosa J. Silva Leal A. *Colecistectomia laparoscópica. Quatro anos de experiência.* Arq Port Cir, 1995; 4: 237-241.

171 - Araújo Teixeira J, Rocha Reis J, Saraiva AC Ribeiro A Araújo Teixeira. *Colecistectomia laparoscópica. Análise crítica de 650 casos.* Arq Port Cirurgia, 1996; 5: 39-47.

172 - Ribeiro Victor et al - Colecistectomia laparoscópica. Experiência pessoal. Jornadas Nacionais de Cirurgia. Porto, 1997.

173 - Alves Pereira C, Trindade, J. Colecistectomia laproscópica. Experiência pessoal. Reunião Internacional de Cirurgia Digestiva. Porto, 1997.

174 - Bicha Castelo H, Saraiva AC, Canaveria Manso L. Colecistectomia laparoscópica. Experiência Portuguesa. XVIII Congresso Soc Port Cirurgia, Lisboa, Março 1998.

175 - Wehrli H, Klaiber C, Frei E, Metzger A, Buhler M. *The Swiss experience with laparoscopic cholecystectomy,* in Buchler MW, Frei E., Klaiber C.,

Krahenbuhl (eds): Five years of Laparoscopic Cholecystectomy: A Reappraisal. Prog.Surg. Basel, Karger, 1996, vol.22: 46-55.

176 - Taylor EW, Guirguis LM, Johna SD. *Laparoscopic cholecystectomy in histologically confirmed acute cholecystitis.* J.Laparoend.Surg., 1996; 6: 227-232.

177 - Koo PK, Thirbly RC. *Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.* Arc.Surg., 1996; 131: 540-545.

178 - Wielbken EA, Pruitt, Howard TJ, AL et al. *Conversion of laparoscopic of laparoscopic to open cholecystectomy.* Surg Endosc, 1996; 10: 742-745.

179 - Chung-Mao L, Liu CL, Lai EC, Fan ST, Wong J. *Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis.* Ann.Surg., 1996; 223: 37-42.

180 - Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Ch B. *Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: prospective trial.* World J Surg, 1997; 21: 540-545.

181 - Garber SH, Korman JY et al. *Early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.* Surg Endosc, 1997; 11: 347-350.

182 - Colonval Ph, Navez B, Cambier E, Richir Ch, Pierpont Bde, Scohy JJ, Guiot P. *La cholécystectomie coelioscopique est-elle performante et fiable en cas de cholécystite aigue. Résultats d'une étude prospective portant sur 221 cas vérifiés histologiquement.* Annales de Chirurgie, 1997; 51: 689-696.

183 - Eldar S, Sabo E, Nash E, Abrahamson J, Matter I. *Laparoscopic versus open cholecystectomy in acute cholecystitis.* Surg.Lap. & End., 1997;7: 407-414.

184 - Niederau C, Davis CJ, Schumacher *Choledocholithiasis and obstructive cholangitis: na endoscopic or laparoscopic approach?* Dig.Surg, 1996; 13: 321-327.

185 - Cotton PB, Bailie J, Pappas TN, Meyers WS. *Laparoscopic cholecystectomy and the biliary endoscopist.* Gastroint Endosc, 1991; 37: 94-97.

186 - Neuhaus G, Feussner H, Ungeheuer A, Hoffmann W, Siewert JR, Classen M. *Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy.* Endoscopy, 1992; 24: 745-749.

187 - Martin IG, Curley P, McMahon MJ. *Minimally invasive treatment for common bile duct stones.* Br J Surg, 1993; 80: 103-106.

188 - Graham SM, Flowers JL, Scott TR. *Laparoscopic cholecystectomy and common bile duct stones.* AnnSurg, 1993; 218: 61-67.

189 - Soehendra N, Seifert H, Thonke F, Seitz U. Wang YG. Endoskopische techniken zur therapie der choledocholithiasis. Chirurg, 1994; 65: 413-417.

190 - Dusseldorf referido por Niederau C, Davis CJ, Schumacher *Choledocholithiasis and obstructive cholangitis: na endoscopic or laparoscopic approach?.* In Dig.Surg, 1996; 13: 321-327.

191 - Brodish RJ, Fink AS *ERCP, Cholangiography and laparoscopic cholecystectomy.* SAGES opinion survey. Sur Endosc, 1993; 7: 3-8.

192 - Arregui ME, Navarrette JL, Davis CJ, Hammond JC, Barteau J. *The envolving role of ERCP and laparoscopic common bile duct exploration in the era of laparoscopic cholecystectomy.* Int Surg, 1994; 79: 188-194.

193 - Drouard F, Berthou JC. *Laparoscopic treatment of gall stones in the common bile duct.* Video Ver.Surg, 1994;1: A3.

194 - Franklin ME, Pharand D, Rosenthal D. *Laparoscopic common bile duct exploration.* Surg Laparosc Endosc, 1994; 4: 119-124.

195 - Hunter J. *Laparoscopic transcystic common bile duct exploration.* Am J Surg, 1992; 163: 53-58.

196 - Petelin JB. *Laparoscopic management of common bile duct pathology.* Surg Endosc, 1993; 7: A117.

197 - Stoker ME. *Common bile duct exploration in the era of laparoscopic surgery.* Arc Surg, 1995; 130: 265-269.

198 - Steve S. *Statistical analysis epidemiology data.* Oxford University Press 2ª Edição, 1996.

199 - Zames F, Zolman . Biostatisties - Experimental design and statistical inference Oxford University Press, 1993.

200 - Bradford H. Principles of Medical Statistics Edward Arnold Editions, 1991

201 - Lujan JA, Parrilla P, Robles R, et al. *Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis.* Arch Surg, 1998; 133: 173-175.

202 - Miller RE. Kimmelstiel FM. *Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.* Surg Endosc, 1993; 7: 296-299.

203 - Zucker KA, Flowers JL, Bailey RW, Graham SM, Buell J, Imbembo AL. *Laparoscopic and manangement of acute cholecystitis.* AmJ.Surg., 1993;

204 - Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, Jeans PL Padbury RTA, Toouli J. *Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder.* Ann.Surg., 1993; 218: 630-634.

205 - Kum CK, Goh PMY, Isaac JR, Tekant Y, Ngoi S.S. *Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.* BrJ.Surg., 1994; 81: 1651-1654.

206 - Rau HG, Meyer G, Maiwald G, Schardey M, Merkle R, Lange V, Schildberg FW. *Konventionelle oder laparoskopische cholecystektomie zur behandlung der akuten cholecytitis?* Chirurgie, 1994; 65: 1121-1125.

207 - Richardson MC, Bell G, Fullartron GM, et al. *Incidence and nature bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy an audit of 5 - 13 cases.* Br J Surg, 1996; 83: 1356-1360.

208 - Lillemoe KD, Scott A, Martin , et al. *Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy.* Ann Surg, 1997; 225; 5: 459-471.

209 - Mirza DF, Narsimhan KL, Ferraz Neto BH, Mayer AD, McMaster P, Buckles JC. *Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy: referral pattern and management.* Brit J Surgery, 1997; 84: 786-790.

210 - Auguste LJ. *Laparoscopy-guided percutaneous cholecystostomy.* Gastrointest Endosc, 1990; 36: 58-60.

211 - Uyama I, Fido S, Hiroyuki O, et al. *Laparoscopic retrograde cholecystectomy (from fundus downward) facilitated by lifting the liver bed up to the diaphragm for inflammatory gallbladder.* Surg Lap Endosc, 1995; 5: 431-436.

212 - Sikora SS, Kumar A, Saxena R, et al. *Laparoscopic cholecystectomy - can conversion be prediced?.* Wordl J Surg, 1995; 19: 858-860.

213 - Elman R, Taussig JB. *Increase in cholesterol content of gall.bladder bile following ligature of cystic duct.* Proc Soc Exp Biol Med, 1930; 28: 1066.

214 - Morris CR, Dallas MD, Hohf RP, et al. An experimental study of the role of stones in the etiology of cholecystitis, Surger, 1952; 32: 673-684.

215 - Thomas WEG, Womack, NA. *Acute cholecystitis, its pathogenesis and repair.* Arch Surg, 1952; 64: 690-700.

216 - Reid SC. *Effect of pancreatic juice in the gall-bladder.* Surg Gynecol Obst, 1949; 89: 160.

217 - Wagner DE, Elliot DW, *Endahl et al. Specific pancreatic enzymas in the ethiology of acute cholecystitis.* Surg, 1962; 51: 259-264.

218 - Shaked G, Ovnat A, Eyal A, Frazer D. Klain et al. *Acute cholecystitis. Experimental and clinical observations.* Israel J Med Scien, 1988; 24: 401-404.

219 - Hunt EA, David AH, Beyden EA. *Initial changes in the tunics of the gallbladder induced by experimental ligation of the cystic duct.* Anat Rec, 1931; 49: 295-297.

220 - Womack NA, Bricker EM. *Pathogenesis of acute cholecystitis.* Arch Surg, 1942; 44: 658-676.

221 - Brisgard JD, Backer CP. Studies related to the pathogenesis of cholecystitis. Ann Surg, 1940; 112: 1106-1108.

222 - Roslyn JJ, DenBesten L, Thompson J Jr., Silverman BF. *Roles of lithogenic bile and cystic duct occlusion in the pathogenesis of acute cholecystitis.* Am J Surg, 1980; 140: 126-130.

223 - Jivergard L, Radberg G, Wahlin T. *An experimental study on the role of gallbladder mucosal fluid secretion and intraluminal pressure.* Acta Chir.Scand., 1986; 152: 605-610.

224 - Jivegard L. *Prostaglandins, opioids and intramural nerves in the function of the normal and inflamed gallbladder.* PhDthesis, University of Goteborg, Sweden, 1986.

225 - Jivegard L, Pollard H, Moreau J, et al. *Naloxone-reversible inhibition of gallbladder mucosal fluid secretion in experimental cholecystitis in the cat by acetorphan, an enkephalinase inhibitor.* Clin.Sci., 1989; 77: 49-54.

226 - Thornell E, Jivegard L, Bukhave K, Rask-Madsen J, Svanvik J. *Prostaglandin $E_2$ formation by the gallbladder in experimental cholecystitis.* Gut, 1986; 27: 370-373.

227 - Najarian JS, Hine DE, Whitrock R, et al. *Effect of pancreatic secretion on the gallbladder.* Arch Surg, 1957; 74: 89.

228 - Robinson TM, Dunphy JE. *An experimental study of the effect of pancreatic juice on the gallbladder.* Gastroent, 1962; 42: 36.

229 - Graham EA, Peterman MC. *Further studies on the lymphatic origin of cholecystitis.* Arc Surg, 1922; 4: 23.

230 - Jarvinen H. *Biliary bacteriemia at various stages of acute cholecystitis.* Acta Chir Scand, 1980; 146: 427-430.

231 - Thompson JE, Bennion R, et al. *Predictive factors for bactibiliary in acute cholecystitis.* Arch Surg, 1990; 25: 261-264.

232 - Glaesson BE, Holmlund DEW, Matz Ch. Microfflora of the gallbladder related to the duration of acute cholecystitis. Surg Gyn Obst, 1986; 16: 53-535.

233 - Pimenta A, Cardoso V., Correia da Fonseca et al. Considerações sobre a patogenia das infecções biliares. Jornal do Médico, 1987, 2206; 257-265.

234 - Coelho JC, Campos AC, Moreira M, et al. *Acute calculous cholecystitis.* Int Surg, 1991; 76: 146-148.

**Título:** **Colecistite Aguda. Aspectos Clínicos e Experimentais**
*Autor:* João Paulo Meireles de Araújo Teixeira
*Produção gráfica:* MEDISA - Edições e Divulgações Científicas, Lda
*ISBN:* 972-8105-15-D
*Depósito-legal:* 129.484/98
*Ano:* 1998
*Copyright:* ©J.P. Araújo Teixeira