

**ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DA BILE DE
PACIENTES COM SUSPEITA DE COLEDOCOLITÍASE E
SUAS REPERCUSSÕES NO TRATAMENTO DAS
INFECCÕES BILIARES**

Dissertação de Mestrado

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Cristina Flores

Orientador: Prof. Dr. Luciano Goldani

2000

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	3
RESUMO	4
SUMMARY	6
1. INTRODUÇÃO	8
1.1. MECANISMOS DE DEFESA DO TRATO BILIAR	9
1.1.1. BARREIRAS MECÂNICAS	9
1.1.2. MECANISMOS FÍSICOS	10
1.1.3. FATORES QUÍMICOS	11
1.1.4. DEFESAS IMUNOLÓGICAS	11
1.2. FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO BILIAR	12
1.3. ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS DA BILE E TRATO BILIAR	18
1.4. TRATAMENTO DA INFECÇÃO DAS VIAS BILIARES	25
2. OBJETIVOS	35
3. MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1. PACIENTES	36
3.2. COLETA DA BILE	36
3.3. ANÁLISE MICROBIOLÓGICA	38
4. RESULTADOS	40
4.1. ASPECTOS GERAIS	40
4.2. ACHADOS MICROBIOLÓGICOS DA BILE	42
4.3. ACHADOS CLÍNICO LABORATORIAIS E SUAS CORRELAÇÕES COM OS ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS	48
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÕES	63
7. ANEXOS	
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES SEM COLEDOCOLITÍASE	64
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE E SEM MANIFESTAÇÕES INFECCIOSAS	65
CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE E COM MANIFESTAÇÕES INFECCIOSAS	66
LISTA DE ABREVIATURAS	67
8. BIBLIOGRAFIA	68

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1.1. Aspectos microbiológicos da bile em diferentes estudos	21
Tabela 1.2. Fatores de risco para bacteriobilia	25
Tabela 1.3. Excreção biliar dos antibióticos, na ausência de obstrução biliar ou provas de função hepática anormais	27
Tabela 4.1. Comparação entre os grupos segundo a presença de coledocolitíase à CPER	41
Gráfico 1. Bactérias aeróbias isoladas na bile	43
Tabela 4.2. Resultados da análise microbiológica da bile dos pacientes com coledocolitíase	44
Tabela 4.3. Relação da presença de leucócitos detectados na bile com a contagem de bactérias em pacientes com coledocolitíase	45
Tabela 4.4. Germes isolados na bile e suas concentrações inibitórias mínimas (CIM)	46
Tabela 4.5. Sensibilidade das bactérias isoladas na bile dos pacientes com coledocolitíase	48
Gráfico 2. Detecção de leucócitos relacionada a presença de litíase e manifestações infecciosas	51
Tabela 4.6. Relação da contagem de bactérias isoladas na bile e manifestações clínicas de infecção nos pacientes com coledocolitíase	51
Tabela 4.7. Relação entre manifestações infecciosas e culturas mono ou polimicrobianas da bile em pacientes com coledocolitíase	52

RESUMO

A infecção das vias biliares é uma doença freqüente com alta morbidade e mortalidade, que pode variar de 10 a 60% dependendo de sua gravidade. A causa mais comum desta infecção é a presença de cálculos na via biliar principal que propicia o surgimento de bacteriemia. O profundo conhecimento das características microbiológicas da bile nos casos de coledocolitíase e infecção das vias biliares são fundamentais para o melhor diagnóstico desta infecção e escolha da antibioticoterapia a ser instituída. Assim, o objetivo deste estudo foi de caracterizar os principais aspectos microbiológicos da bile dos pacientes com e sem coledocolitíase e avaliar sua importância na escolha dos antimicrobianos para o tratamento da infecção das vias biliares. Foram analisados 33 pacientes que foram divididos em um grupo de 10 pacientes sem coledocolitíase (grupo controle) no momento da Colangiografia Endoscópica (CPER) e em outro grupo de 23 pacientes com coledocolitíase. A bile de todos os pacientes foi coletada no início do procedimento endoscópico, através de cateter introduzido na via biliar. O exame de microscopia direta com coloração de Gram e as culturas da bile foram negativas nos 10 pacientes que não apresentaram coledocolitíase durante a CPER. Dos 23 pacientes com cálculos na via biliar principal, 19 (83%) apresentaram culturas positivas. Desses 19 pacientes com culturas de bile positivas, 18 (94,7%) apresentaram microorganismos detectáveis à microscopia direta com coloração de Gram. Apenas um paciente apresentou crescimento de germe anaeróbio (*Bacteroides fragilis*). O cultivo de 28 bactérias teve predominância de microorganismos Gram negativos (18 bactérias- 64,3%). Os germes isolados foram *E. coli* (9, 32,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5, 17,9%), *Enterococcus faecalis* (5, 17,9%), *Streptococcus alfa-haemolyticus* (3, 10,7%), *Streptococcus viridans* (2, 7,1%), *Enterobacter cloacae* (2, 7,1%), *Pantoea agglomerans* (1, 3,6%) e *Pseudomonas aeruginosa* (1, 3,6%). Todos os pacientes com microorganismos detectados pela microscopia direta com coloração de Gram tiveram crescimento bacteriano em suas culturas, por outro lado nenhum paciente com cultura negativa

apresentou microorganismos à microscopia direta ($p= 0,0005$). Nesses casos, a microscopia direta apresentou uma especificidade de 100% e sensibilidade de 80%. A análise quantitativa das culturas da bile mostrou que das 19 culturas positivas, 12 (63,2%) tiveram pelo menos um germe com contagem superior a 10^5 ufc/ml. Todas as bactérias Gram positivas isoladas foram sensíveis à ampicilina, da mesma forma que todas as Gram negativas foram sensíveis aos aminoglicosídeos. Os achados deste estudo demonstram uma boa correlação entre a microscopia direta da bile com coloração de Gram e os achados bacteriológicos das culturas da bile coletada por colangiografia endoscópica retrógrada. O esquema terapêutico antimicrobiano tradicionalmente empregado em nosso hospital, que inclui a combinação de ampicilina e gentamicina, parece ser adequado, pois apresenta eficácia terapêutica contra os principais microorganismos responsáveis pela infecção das vias biliares.

SUMMARY

Acute cholangitis is an important cause of emergency admission for acute abdomen. The bacterial infection of the biliary system is associated with obstruction caused by ductal stones. Ductal obstruction leads to a raised intrabiliary pressure with bacteriobilia, cholangiovenous reflux, and bacteremia, which may progress to septicemia. We have studied the bacteriology of bile and clinical manifestations of 23 patients with choledocholithiasis and 10 patients without evidence of choledocholithiasis by endoscopic retrograde cholangiography. Nineteen (82.6%) of 23 patients with choledocholithiasis had positive bile cultures, and none of the patients without choledocholithiasis had positive bile cultures. A single microorganism was detected in 11 (57.9%) patients, while a mixed growth, with pathogens ranging from two to three species, were seen in 8 (42.1%) patients. Patients with clinical manifestations of cholangitis such as fever, abdominal pain, and jaundice (Charcot's triad) had significant higher counts of colonies per ml of bile ($p < 0.001$). The predominant microorganisms isolated were *Escherichia coli* (32.1%), *Klebsiella spp.* (17.9%), *Enterococcus faecalis* (17.9%), *Streptococcus alfa-hemolyticus* (10.7%), *Enterobacter cloacae* (7.1%), *Streptococcus viridans* (7.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (3.6%), and *Bacteroides fragilis* (3.6%). In vitro susceptibility testing of the aforementioned biliary pathogens revealed ampicillin and gentamicin to have higher spectrum of antimicrobial activity. In summary, patients with choledocholithiasis have a high recovery rate of bacteria from the bile. The severity of biliary infection is associated with higher concentrations of bacteria in the choledocal bile. The data suggest that antimicrobial therapy of biliary tract infections should combine good in-vitro activity against Enterobacteriaceae (mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*) and *Enterococcus spp.* Based on the in vitro susceptibility testing of the isolated biliary pathogens, the combination of ampicillin and gentamicin seems to be an appropriate therapeutic regimen for biliary tract infections.

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento e o manejo da infecção biliar evoluíram de forma significativa nas últimas duas décadas, no entanto esta segue sendo uma patologia de grande interesse devido a sua alta taxa de morbidade e mortalidade, que pode variar de 10 a 60% dependendo de sua gravidade (CLAESSON et al., 1986; LEESE et al., 1986; SINANAN, 1992). Simplificando o entendimento sobre infecção biliar, podemos definir colangite como o resultado da colonização e proliferação bacteriana em uma via biliar obstruída. Entretanto, a colangite não é uma doença única, podendo apresentar-se de diversas formas com ampla variação em sua intensidade e manifestações clínicas (O'CONNOR et al., 1982). A forma de apresentação depende de vários fatores que incluem as defesas do hospedeiro (idade e doenças concomitantes), a virulência dos microorganismos, tipo e grau de obstrução da via biliar e, possivelmente, o número de bactérias presentes na bile (BOYE e WAY, 1980).

Sabe-se hoje que a forma clássica descrita por Charcot em 1877, que compreende a tríade de febre, icterícia e dor abdominal no hipocôndrio direito, expressa-se de forma completa em apenas 70% dos pacientes (BOYE e WAY, 1980). A causa mais comum de obstrução e infecção biliar é a litíase biliar, sendo responsável por 80% dos casos em alguns estudos (LIPSETT e PITT, 1990; KADAKIA, 1993). Um esforço contínuo tem sido realizado para melhor definir, identificar os pacientes com maior risco de desenvolver infecção biliar, e principalmente aqueles que terão uma evolução desfavorável (GIGOT et al., 1989; KRASSTEV et al., 1996; CSENDES et al., 1996). Diversos parâmetros clínicos e microbiológicos têm sido estudados, assim como de que forma os antibióticos e o sistema de defesa do trato biliar interferem na evolução da infecção das vias biliares.

A análise microbiológica da bile só era possível através da coleta transoperatória. Após o advento da colangiografia endoscópica retrógrada (CPER), a coleta e análise da bile pode ser

empregada com mais frequência e facilidade, auxiliando os parâmetros clínicos no diagnóstico desta infecção.

1.1. MECANISMOS DE DEFESA DO TRATO BILIAR

O sistema biliar está localizado anatomicamente entre dois locais potencialmente colonizados, porém a bile em humanos é estéril sob condições normais (CLAESSON, 1986). Existem diversos mecanismos que mantêm este sistema protegido (MAGUILNIK et al., 1994; CSENDES et al., 1975). O conhecimento de tais mecanismos é importante para o entendimento das alterações envolvidas na infecção biliar (SCOTT- CONNER e GROGAN, 1994; SUNG et al., 1992). O trato biliar inicia no fígado e tem íntima relação com o fluxo sanguíneo que, em sua maior parte, vem da veia porta por onde passam periodicamente microorganismos provenientes do intestino. O trato biliar termina no duodeno que está colonizado, existindo neste caso, portanto, duas fontes potenciais de infecção. Com o objetivo de proteger o trato biliar contra colonização de microorganismos e infecção, temos diversos mecanismos de defesa: 1. barreiras anatômicas (*tight junctions* ou *zonula occludens* e o esfíncter de Oddi); 2. mecanismos físicos (fluxo biliar e o muco); 3. fatores químicos (sais biliares); 4. defesas imunológicas (células de Kupffer e imunoglobulinas) (SUNG et al., 1992; YIO et al, 1992).

1.1.1 BARREIRAS MECÂNICAS

As Zonas Ocludens entre os hepatócitos. Em um corte histológico do fígado, os hepatócitos estão dispostos em fileiras. Imaginando-se em estrutura tridimensional, estas fileiras refletem a disposição dos hepatócitos em placas que estão em contato com o sangue através dos sinusóides em ambos os lados. Os canalículos biliares são margeados pelas membranas celulares dos hepatócitos adjacentes que estão unidas firmemente pelo complexo juncional. Este é formado por três tipos de

mecanismos, o primeiro junto à luz chamado *zonula occludens* (ou “*tight junctions*”). Mais adiante, o complexo juncional ocasionalmente mostra a *zonula adherens* e os desmossomas. As membranas celulares que formam a parede do canalículo biliar se projetam irregularmente para a luz dos mesmos sob forma de vilosidades curtas. Por estarem mais próximas à luz e situadas em cada lado do canalículo biliar, a *zonula occludens* sela os espaços entre estes hepatócitos. A permeabilidade das “*tight junctions*” é regulada por vários fatores tais como os ácidos biliares, estrógenos e a pressão intrabiliar. A integridade destas é importante na prevenção da entrada de bactérias dos sinusóides no trato biliar.

Esfíncter de Oddi. Sua principal função é formar uma zona de alta pressão entre o duodeno e o trato biliar, através de seu tônus basal e suas contrações fásicas que controlam a chegada da bile ao duodeno. Essas características constituem verdadeira barreira mecânica entre o duodeno colonizado e o trato biliar estéril.

1.1.2. MECANISMOS FÍSICOS

Fluxo Biliar. A força geradora da secreção biliar é decorrente da energia produzida pelos ácidos biliares e eletrólitos que formam gradiente osmótico que induz o fluxo de água. Os sais biliares são os ânions orgânicos mais abundantes da bile e considerados a principal força propulsora da bile, o chamado “fluxo biliar sal dependente”. O movimento de 800 a 1000ml de bile por dia gerados por este sistema impede a colonização bacteriana da mucosa (SUNG et al., 1992).

Muco. Os ductos biliares extra-hepáticos são revestidos por epitélio colunar secretor de muco que forma um gel insolúvel em água que se adere à superfície mucosa, proporcionando uma camada estável de água entre a mucosa gastrintestinal e o lúmen. O muco tem papel importante no sentido de produzir a barreira contra os microorganismos patogênicos da luz intestinal e reter a imunoglobulina A secretória (IgAs), de modo a permitir proteção imunológica específica. Ao contrário do muco intestinal, o papel fisiológico do muco no trato biliar não tem sido amplamente

estudado (SUNG et al., 1992).

1.1.3. FATORES QUÍMICOS

Sais Biliares. Os sais biliares possuem efeitos inibitórios sobre diversas bactérias entéricas, diminuindo a proliferação bacteriana e exercendo atividade regulatória sobre a flora intestinal. Estudos *in vitro* demonstraram que esses efeitos inibitórios da proliferação bacteriana são mais intensos sobre as bactérias gram-positivas (SUNG et al., 1992). A atividade bacteriostática dos sais biliares parece estar relacionada com suas propriedades detergentes e hidrofóbicas. No entanto, a forma micelar presente na bile pode atenuar essa atividade, de modo que os estudos *in vitro* podem estar enfatizando excessivamente as propriedades bacteriostáticas dos sais biliares (MAGUILNIK et al., 1994).

1.1.4. DEFESAS IMUNOLÓGICAS

Células de Kupffer. Representam o maior percentual de macrófagos fixos do organismo humano e têm grande representatividade entre as células que formam as paredes dos sinusóides hepáticos (SUNG et al., 1992). O posicionamento dessas células tem fundamental importância na defesa e filtração de substâncias tóxicas, endotoxinas e bactérias que estão invariavelmente presentes no sistema portal. As células de Kupffer possuem também atividade como células apresentadoras de antígeno para os linfócitos T, sendo também capazes de sintetizar e liberar citocinas como fator de necrose tumoral, interleucinas e interferon (McCUSCKEY et al., 1987).

Resposta Imunológica. Diversos tipos de imunoglobulinas são encontrados na bile, tais como IgM, IgG e IgA, no entanto a IgA secretória (IgAs) é, sem dúvida nenhuma, a mais importante. A IgA é transportada para a bile através do epitélio biliar e dos hepatócitos. No epitélio biliar, o componente secretório está localizado na membrana basolateral das células que se liga à IgA polimérica para formar a IgA que vai ser transportada para o interior do sistema biliar. O transporte através dos

hepatócitos é independente do componente secretor e é mediado por um receptor específico que transporta a IgA. Salienta-se que a produção local de IgA pelos plasmócitos adjacentes ou na própria parede dos ductos biliares corresponde a 50% da IgA biliar. Experimentos *in vitro* demonstram que a IgAs é resistente à digestão pela maioria das enzimas proteolíticas do tubo digestivo. Na luz intestinal a IgAs aglutina, inibe a motilidade e previne a aderência das bactérias na mucosa e conseqüentemente sua penetração (SUNG et al., 1992; YIO et al., 1992; STROBER e JAMES, 1992).

1.2. FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO BILIAR

A rota de chegada de bactérias na via biliar não está completamente esclarecida, sendo que as duas vias potencialmente existentes são a contaminação do ducto biliar comum a partir do duodeno ou através do sangue portal (DYE et al, 1978; LEUNG e VENEZUELA, 1991; GREGG et al., 1985). A passagem de bactérias pela vesícula, sistema linfático, arterial ou venoso hepático, além do refluxo duodenobiliar, têm sido todos propostos como rotas potenciais para contaminação em pacientes sem colonização iatrogênica prévia. Após a colonização da bile, a presença de obstrução determinando o aumento da pressão na árvore biliar induz a bacteremia e outras manifestações tóxicas da colangite (LIPSETT e PITT, 1990,; SINANAN, 1992). A bacteriobilia ou colonização bacteriana da bile foram demonstradas por EDLUND et al (1959), que encontraram 16% de culturas positivas da bile provenientes do ducto biliar comum em pacientes operados sem doença do trato biliar, 72% em pacientes com colecistite aguda, 44% em pacientes com colecistite crônica e 50% em pacientes com obstrução do colédoco. Esses e outros estudos (SCOTT, 1971; FLEMMMA et al., 1967; KEIGHLEY et al., 1974; CLAESSION et al., 1984) sugerem que a colonização da árvore biliar é comum em pacientes com patologia das vias biliares, particularmente

na presença de cálculos, e está relacionada à restrição do fluxo biliar. A maioria dos estudos científicos não utilizam os termos infecção, colonização e bacteriobilia com uniformidade, deste modo para fins de compreensão, iremos considerar neste estudo o termo colonização da bile com o mesmo sentido de bacteriobilia, ou seja, a presença de bactérias na bile. Por outro lado, infecção biliar necessariamente deve ser acompanhada de manifestações clínico-laboratoriais.

LYGIDAKIS (1982) e outros autores (VITETTA e SALI, 1992; GREGG et al., 1985; SKAR et al., 1986) enfatizaram o papel iatrogênico no aumento da contaminação do trato biliar durante procedimentos cirúrgicos e instrumentação endoscópica, que incluem a esfínterotomia com perda da função permanente do esfíncter, levando ao refluxo duodenobiliar e contaminação dos ductos biliares (BERGMAN et al., 1997). O estudo de MADDOCKS et al (1973) demonstra que a ablação do esfíncter coledociano em humanos comumente resulta na colonização do ducto biliar comum por organismos coliformes. A fonte desses organismos parece ser o duodeno por extensão direta de sua flora. Entretanto, existe uma dificuldade de correlacionar os microorganismos duodenais com aqueles presentes na infecção biliar. A microflora duodenal em pacientes normais é formada por bactérias na concentração de aproximadamente 10^3 e 10^4 ufc/ml, na sua maioria constituída por bactérias gram-positivas como estreptococos, estafilococos e lactobacilos. Os coliformes e outros germes anaeróbios são encontrados em concentrações mínimas, inferiores a 10^2 ufc/ml (SIMON e GORBACH, 1986). Na presença de bacteriobilia, as amostras de conteúdo duodenal coletadas parecem refletir a da bile coledociana, no entanto a interpretação desse achado é controversa (ENGSTRÖN et al, 1971; SUZUKI et al., 1984). A alteração da microflora duodenal pode ser em decorrência da diminuição da chegada de bile ao duodeno, favorecendo o crescimento bacteriano, ou secundário à chegada de bile, mesmo que em quantidades menores, já colonizada pelas bactérias entéricas. ENGSTRÖN et al (1971) comparou as coletas de material duodenal aspirado por sonda introduzida pela cavidade oral com as culturas da bile do colédoco coletadas transoperatoriamente. Seus achados demonstraram que uma cultura do aspirado duodenal com mais

de 10^5 ufc/ml está associada à presença de bacteriobilia. Porém, os tipos de bactérias isoladas no duodeno não foram consistentemente idênticas àsquelas isoladas na bile. O refluxo do conteúdo intestinal para o ducto biliar é uma causa importante de bacteriobilia em pacientes com anastomose coledocoentérica ou ruptura do esfíncter coledociano (CETTA, 1998). O papel do refluxo duodenal em pacientes com esfíncter intacto não está totalmente esclarecido. O desenvolvimento de colangite em pacientes com obstrução completa, porém, sugere uma rota alternativa para a chegada de bactérias à via biliar.

RUBNSTEIN et al (1986) estudaram 21 pacientes com obstrução da via biliar e avaliaram os aspectos microbiológicos do sangue portal e da bile coledociana. Os autores demonstraram a presença de germes na bile em 57% dos casos, sendo que na metade dos casos as culturas foram positivas tanto na bile como no sangue portal. Todavia, em dois casos (9,5%) foram isoladas bactérias somente no sangue, sendo a bile, nestes casos, estéril. Desse modo, postula-se que a via venosa portal possa ser a fonte da chegada de bactérias ao sistema biliar. A presença de microorganismos na via biliar e no sangue portal simultaneamente, como se observou em 6 casos, sugere a importância do sangue portal como veículo de microorganismos. A translocação de bactérias do intestino para a circulação portal tem sido bem demonstrada, especialmente na presença de icterícia (DEITCH et al., 1990). Estudos experimentais têm mostrado que o fluxo linfático ocorre em direção ao intestino, fazendo com que a passagem das bactérias do intestino para a bile pelos canais linfáticos seja fisiologicamente improvável, apesar do entusiasmo inicial de alguns investigadores (SCHATTEN et al., 1955; RUBEINSTEIN et al., 1986). A passagem de bactérias para a bile através da veia porta é uma hipótese atrativa, pois esta seria responsável pela predominância das bactérias entéricas encontradas na bacteriobilia. Um estudo prévio demonstrou que uma injeção de *Escherichia coli* na circulação portal ou sistêmica pode resultar em bacteriobilia significativa quando combinada com a obstrução prévia do ducto biliar comum (SCOTT, 1971), achados confirmados por SUNG et al (1991). A explicação da infecção biliar através do sangue

portal fica prejudicada quando se observa que a incidência de colangite é significativamente menor nos pacientes com obstrução biliar completa do que nos pacientes com obstrução parcial (FLEMMMA et al., 1967; LIPSETT e PITT, 1990). SUNG et al (1991) através de um estudo em felinos, demonstraram que a passagem de bactérias pelo sangue portal e posteriormente pelo trato biliar pode ocorrer transitoriamente, sendo essas rapidamente eliminadas pelo sistema de defesa biliar. No entanto a presença de corpo estranho na via biliar principal prejudica tanto o fluxo biliar quanto promove a adesão bacteriana, predispondo à infecção das vias biliares (SUNG et al., 1991; SINANAN, 1992).

Outros estudos favorecem a hipótese de que a chegada das bactérias ao trato biliar ocorre pela via ascendente. GREGG et al (1985) avaliaram os aspectos microbiológicos da bile em pacientes com estenose do esfíncter de Oddi, antes e depois da esfínterectomia. Demonstraram que a maioria dos pacientes tinha sua bile colonizada após a esfínterectomia tanto endoscópica quanto cirúrgica. SKAR et al (1986), realizando coleta de material duodenal e coledociano de 30 pacientes após papilotomia endoscópica, encontraram um perfil de crescimento bacteriano semelhante nos dois locais. Apesar do número elevado de bactérias encontradas na bile do colédoco (média de 10^7 bactérias/ml), nenhum paciente apresentou manifestações clínicas de infecção, possivelmente devido ao fluxo biliar estabelecido após o procedimento endoscópico. Estes dois estudos sugerem que a perda da barreira anatômica do esfíncter de Oddi seja responsável pela contaminação ascendente da via biliar.

Deste modo, nenhuma explicação isoladamente para a origem da bacteriobilia parece ser apropriada para todas as condições clínicas e provavelmente depende 1. da anatomia do trato biliar; 2. da causa da obstrução; 3. da instrumentação prévia do sistema biliar; 4. da presença de cálculos e inflamação da vesícula biliar (SCOTT, 1971; LIPSETT e PITT, 1990; CETTA, 1998; MAGUILNIK et al, 1994; SCOTT-CONNER e GROGAN, 1994; GREGG et al., 1985)

A investigação e o entendimento de como a obstrução biliar seguida de bacteriobilia pode

induzir a septicemia tem sido estudada por aproximadamente um século. A bacteremia, endotoxemia e os efeitos globais de disfunção hepática têm sido implicados, desenvolvendo-se em consequência do aumento da pressão intrabiliar, levando a um processo denominado de refluxo colangiovenoso (LIPSETT e PITT, 1990; RAPER et al., 1989). HUANG et al (1969) demonstraram que a passagem de bactérias da bile para o sistema linfático ocorre com pressões intrabiliares menores (aproximadamente 20 cm de H₂O) do que aquelas necessárias para o refluxo bacteriano colangiovenoso (25 cm de H₂O). A pressão do sistema biliar humano normal varia entre 8 e 16 cm H₂O, dependendo do fluxo biliar, da presença da vesícula biliar como um vaso de capacitância e do relaxamento do esfíncter de Oddi, sendo que a pressão ductal pode aumentar a mais de 20 cm H₂O com obstrução completa (PERROTTA et al., 1991). Em um estudo prospectivo de manometria realizado durante laparotomia, CSENDES et al (1988) revelaram que a pressão no ducto biliar comum foi significativamente maior em pacientes com colangite supurativa do que em pacientes sem cálculos ou naqueles com cálculos, todavia sem pus visível no trato biliar. Os autores também evidenciaram que, quando a pressão no ducto biliar comum foi superior a 30 cm H₂O, não foi observada bile nos ductos biliares extra-hepáticos. A hidropsia biliar, que indica interrupção da secreção hepática, foi evidente quando as pressões excediam 30 cm H₂O. MIXER et al, em 1947, foram os primeiros a demonstrar que a pressão requerida para iniciar o refluxo de bactérias da bile do ducto biliar comum para sangue foi acima de 20 cm H₂O (SINANAN, 1992, APUD). LYGIDAKIS e BRUMMELKAMP (1985) correlacionando o grau de pressão biliar com a intensidade da colangite, demonstraram que pressões de abertura altas, usualmente excedendo 25 cm de H₂O estavam associadas com um aumento da incidência de bile purulenta, sepse e bacteremia. A melhor evidência que sugere a ocorrência de translocação direta das bactérias para as ramificações intercelulares dos capilares biliares foi encontrada em um estudo com micrografia eletrônica. STEWART et al (1988) demonstraram que o material injetado dentro do ducto biliar em ratos sob uma pressão elevada refluí dos ductos biliares para os espaços linfáticos de Mall e Disse, e

posteriormente para os sinusóides. O tamanho da partícula, assim como a pressão de injeção, distingue o refluxo linfático do sinusoidal, este último ocorre apenas com altas pressões e com partículas menores de 10 micra. Existem evidências da passagem da bile para os sinusóides através da ruptura dos complexos juncionais, ou mesmo da passagem transcelular de partículas através da lesão de hepatócitos, que sob diferentes circunstâncias podem contribuir para septicemia biliar (RAPER et al., 1989).

Outros fatores que parecem ser responsáveis pelas conseqüências sépticas da colangite incluem a endotoxemia e a injúria aguda do fígado que acarretam diminuição das defesas do hospedeiro e da fagocitose com redução da depuração bacteriana pelo fígado. O lipopolissacarídeo é o principal constituinte da parede das bactérias gram-negativas. A molécula de lipídio A é um importante componente lipopolissacarídeo que exerce uma ação imunogênica com potencial para causar uma ampla disposição de efeitos deletérios fisiológicos (CLEMENTS et al., 1996).

KATZ et al (1991) demonstraram que as células de Kupffer têm sua atividade diminuída na icterícia obstrutiva, o que pode ser responsável pelo aumento da prevalência de complicações sépticas nestes pacientes. A diminuição da capacidade da depuração das células de Kupffer permite o escape de endotoxinas do intestino grosso para a circulação sistêmica (SCOTT-CONNER et al., 1989; SCOTT-CONNER et al., 1986; McCUSCKEY et al., 1987; CLEMENTS et al., 1996; KATZ et al., 1991). A obstrução biliar promove translocação bacteriana e está relacionada, em parte, com o supercrescimento de organismos gram- negativos aeróbicos, pela ausência da ação emulsificante dos sais biliares no lúmen intestinal (WELLS et al., 1991; DEITCH et al., 1990). Postula-se que a translocação bacteriana inicie o influxo de endotoxinas dentro da circulação portal, que ativa a população de células de Kupffer para secretar citocinas pró-inflamatórias localmente. Em concentrações aumentadas, as citocinas são tóxicas para esses macrófagos e para os hepatócitos (SCOTT- CONNER e GROGAN, 1994). O engurgitamento das células de Kupffer para dentro dos sinusóides, após intenso processo de fagocitose, pode influenciar na dinâmica da microcirculação

local.

1.3. ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS DA BILE E TRATO BILIAR

A maioria dos estudos que avaliaram os aspectos microbiológicos da bile foram desenvolvidos através da coleta de bile por punção transoperatória da vesícula biliar e do ducto biliar comum (DYE et al., 1978; EDLUND et al., 1959; KEIGHLEY et al., 1976). Posteriormente, outros investigadores empregaram técnicas diversas, por colangiografia transparietohepática (SUZUKI et al., 1984; FLEMMMA et al., 1967), coleta de bile duodenal (KEIGHLEY et al., 1977) e mais recentemente por colangiografia endoscópica retrógrada (CPER) (CATANZO et al., 1989; LEUNG et al., 1994). A maioria dos estudos realizados são heterogêneos, pois utilizam pacientes com diversas patologias das vias biliares. A positividade das culturas da bile nos estudos varia de 20 a 40% na presença de colecistite crônica e/ou aguda, e de 60 a 90% na presença de coledocolitíase (LEUNG et al., 1989; LEE et al., 1992; BOENDER et al., 1994; FAN et al., 1991), sendo que alguns autores relataram aproximadamente 100% quando associada à presença de pus nas vias biliares (PALACIOS et al., 1991). FLEMMMA et al (1967), coletando amostras por punção transhepática, enfatizaram a associação de bacteriobilia com obstrução biliar parcial, encontrando 64% de culturas positivas em pacientes com obstrução parcial contra 10% com obstrução completa. Dois terços dos pacientes apresentaram manifestações clínicas de infecção, sendo que em um terço, a infecção bacteriana só pôde ser determinada bacteriologicamente. KEIGHLEY et al (1974) encontrou culturas positivas da bile em 90% dos pacientes com icterícia e coledocolitíase e em apenas 17% dos pacientes submetidos a colecistectomia eletiva, quando a bile foi coletada da vesícula biliar e colédoco no transoperatório.

GUIMARÃES, em 1994, avaliou a sensibilidade e especificidade da cultura de biópsia e

aspirado hepáticos no diagnóstico da colonização bacteriana da bile. A amostra estudada foi constituída por pacientes submetidos a cirurgia das vias biliares por colecistite crônica e aguda, coledocolitíase e estenose de colédoco sem evidências de colangite. A cultura da bile do colédoco foi positiva em 18% dos 50 pacientes estudados e a cultura do aspirado hepático foi positiva em apenas um caso. Dos 13 pacientes com coledocolitíase, cinco (38,5%) tiveram culturas positivas da bile do colédoco. Foram isoladas na cultura da bile do colédoco *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca* e *Streptococcus α -haemolitico*, não havendo crescimento de bactérias anaeróbias. HOROWITZ, 1994, através de coleta por CPER, demonstrou a presença de bactérias em 6 (35%) de 17 pacientes com coledocolitíase e sinais clínico-laboratoriais de infecção biliar, empregando a técnica de cultura do escovado coledociano. Com o posicionamento do dreno nasobiliar, o aspirado biliar foi positivo em 71% dos casos. As bactérias isoladas foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* e *Enterococcus faecalis*.

O predomínio de *Enterobacteriaceae* nas culturas da bile tem sido freqüentemente descrita em vários estudos, independentemente do local e da forma de coleta (TORRES et al., 1993; CLAEISSON, 1986; PITT et al., 1982; LEWIS et al., 1987). EDLUND et al (1959) analisaram 305 casos com patologia das vias biliares e observaram que 75% dos pacientes com colecistite aguda, 50% dos com colecistite crônica e 90% com colecistite e coledocolitíase apresentavam culturas de bile positivas. O estudo revelou que a aparência macroscópica da bile não se correlacionou significativamente com a presença de bactérias. CSENDES et al (1975) posteriormente reproduziu os achados de EDLUND et al. FLEMMMA et al (1967) demonstraram que a presença de bactérias na bile e o quadro clínico descrito na colangite nem sempre estavam associados. PITT et al (1983) avaliando 33 pacientes com colangite litíase do ducto biliar comum obteve 88% de positividade da cultura da bile contra 65% dos 40 pacientes sem quadro clínico de colangite. Nesse estudo os resultados bacteriológicos demonstraram que os germes mais comuns foram *Escherichia coli*,

Enterococcus faecalis e *Klebsiella pneumoniae*. A flora bacteriana da bile de pacientes com colangite aguda e naqueles com bacteriobilia assintomática foram similares.

A prevalência de microorganismos é variável e, provavelmente, reflete as características metodológicas, como a seleção de pacientes com diversas etiologias para doenças do trato biliar, métodos de cultura, manipulações prévias da via biliar entre outros (Tabela 1.1.), porém a maioria dos estudos demonstra invariavelmente a predominância dos bacilos Gram negativos nas culturas da bile (CHEW et al., 1986; BOYE e WAY, 1980; MOTTE et al., 1991; CLAEISSON et al., 1984; LEWIS et al., 1987).

Os dados mais controversos na literatura são no que diz respeito à presença de bactérias anaeróbias. A positividade das culturas de bile varia de 0 a 30% (BABU et al., 1988; SIGMAN-IGRA et al., 1988; FAN et al., 1991; MARNE et al., 1989). LIKKERGAARD-NIELSEN e JUSTENSEN (1976) isolaram bactérias anaeróbias na bile de 32% dos pacientes, sendo o *Fusobacterium* e *Bacteroides* as bactérias anaeróbias mais frequentemente isoladas. Este estudo e o de KOSOWSKI (1987) foram os que apresentaram os maiores índices de anaeróbios isolados na bile, divergindo do restante da literatura. ENGLAND e ROSEMBLATT (1977) em estudo na bile, divergindo do restante da literatura.

Tabela 1.1. Aspectos microbiológicos da bile em diferentes estudos

Organismos isolados	Sung (1995) ^b 192 espécies	Maluenda (1989) ^c 606 espécies	Pitt (1982) ^a 222 espécies	Leung (1994) ^b 1236 espécies
E.coli	18,7%	42%	20,7%	27%
Klebsiella sp	10,4%	13%	13,5%	17%
Enterobacter sp	4,7%	7%	4%	8%
Pseudomonas aeruginosa	4,7%	-----	10%	7%
Citrobacter	1,6%	3%	0,9%	3%
Proteus	3,1%	4,3%	4%	3%
Acinetobacter	1,6%	-----	-----	1%
Bacteroides sp	3,1%	0,8%	7,2%	1%

Enterococcus sp	18,7%	9%	15,8%	17%
Streptococcus sp	5,7%	4,6%	4,5%	8%
Staphylococcus sp	-----	-----	6,7%	2%
Clostridium sp	2,6%	9,6%	1,8%	2%
Candida sp	5,2%	----	-----	4%

a. série com diversas etiologias de obstrução biliar b. material coletado por CPER
c. material coletado transoperatória por punção do colédoco

ENGLAND e ROSEMBLATT (1977) em estudo na Clínica Mayo envolvendo 371 pacientes com colecistite aguda, colangite, coledocolitíase e febre peri-operatória, encontraram 27% de bactérias anaeróbias isoladas nas culturas de bile, sendo o *Bacteroides spp* o mais freqüente. Além das variações quanto à freqüência nos diversos estudos, também há discordância quanto ao tipo de bactéria anaeróbia mais prevalente na bile. Algumas séries colocam o *Bacteroides fragilis* como o mais freqüente, outras o *Clostridium spp*. Outros autores associam essa variação ao tipo de patologia estudada, em que o *Clostridium spp* seria mais prevalente nas infecções de vesícula biliar. Quando levamos em consideração apenas as patologias coledocianas, o *Bacteroides fragilis* aparece como o anaeróbio mais prevalente (LYGIDAKIS, 1982; PITT et al., 1982; KOSOWSKI et al., 1987; CSENDES et al., 1996; LOU et al., 1977). No entanto, a presença de anaeróbios parece estar vinculada a culturas de bile polimicrobianas com a presença de bactérias aeróbias, não ocorrendo culturas de bile com crescimento de um germe anaeróbio isolado (CLAESSON, 1986; VAN DEN HAZEL et al., 1994; LEWIS et al., 1987). As bactérias anaeróbias são mais comuns em pacientes que possuem história de intervenção cirúrgica da via biliar, especialmente naqueles com anastomose bílio-intestinal e infecção biliar crônica (BOURGAULT et al., 1979; BROOK, 1989). A importância da presença dessas bactérias está no fato de que uma infecção do trato biliar concomitantemente por aeróbios e anaeróbios pode estar associada a sinais e sintomas infecciosos mais intensos, com maior incidência de complicações pós-operatórias (JACKAMAN et al., 1980; BOURGAULT et al., 1979).

A frequência das culturas polimicrobianas na bile em pacientes com patologia das vias biliares é assunto controverso. Alguns autores demonstraram que as culturas polimicrobianas da bile foram mais frequentes que as monomicrobianas (LEUNG et al., 1994; LEE et al., 1992). Outros investigadores evidenciaram as culturas monomicrobianas da bile como sendo as mais comuns (SUZUKI et al., 1984; BABU et al., 1988; FAN et al., 1991). BOYE e WAY (1980) encontraram culturas positivas em 92% dos pacientes com quadro clínico de colangite, sendo que 50% dessas foram polimicrobianas. Muitos estudos foram desenvolvidos por autores orientais, portanto incluíram um grande número de pacientes com hepatolitíase, uma doença que possui uma evolução, manejo e prognóstico diversos da coledocolitíase. Em relação à bacteriologia, LIPSETT e PITT (1990) encontraram um predomínio de *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* e *Streptococcus viridans*, podendo indicar um desvio do perfil bacteriano habitual. O aumento da positividade das culturas de bile para *Proteus spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* parece estar relacionado com o uso prévio de antibióticos, a manipulação do trato biliar e estudo de populações com colangites recorrentes (MULLER et al., 1987; SINANAN, 1992). O uso prévio de antibióticos tem sido considerado por alguns autores como fator para a diminuição de bactérias gram-positivas isoladas nas culturas de bile (SUZUKI et al., 1984). CLAESSION (1986) realizou uma metanálise de 28 trabalhos, estudando a bacteriologia da bile da vesícula biliar na colecistite crônica, publicados entre 1958 e 1986. A bactéria mais frequentemente isolada na bile foi a *Escherichia coli*. As Enterobacteriaceae e os *Enterococcus* constituíram mais de 75% das espécies identificadas, o restante era composto por estreptococos, estafilococos e bactérias anaeróbias. A prevalência de bactérias anaeróbias isoladas variou de 0 a 9%, de acordo com as condições clínicas dos pacientes. MALUENDA et al (1989) analisaram retrospectivamente os achados microbiológicos da bile de 545 pacientes com coledocolitíase submetidos a cirurgia, sendo a bile coletada por punção direta de colédoco. Os autores dividiram os pacientes com colangite supurativa, de acordo com aspecto da bile francamente purulenta, e pacientes sem colangite supurativa aguda. No primeiro grupo com

315 pacientes, houve 92% de culturas da bile positivas, enquanto no segundo grupo com 230 pacientes ocorreram 76% de culturas positivas ($P < 0,001$). As culturas polimicrobianas foram encontradas em 23% de todos os casos.

A busca do conhecimento dos principais aspectos microbiológicos da infecção do trato biliar foi traçada por autores que tinham como preocupação central a identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de bacteriobilia, identificando o grupo de indivíduos que se beneficiariam de antibioticoprofilaxia na cirurgia de vias biliares (TORRES et al., 1993; HAMBREAU et al., 1990; KEIGHLEY et al., 1976; KEIGHLEY et al., 1974; MADDOCKS et al., 1973; RAM e GHARAVI, 1974). KEIGHLEY et al (1976), através de análise multivariada de 27 possíveis fatores de risco, evidenciaram que o aumento da prevalência de colonização bacteriana da bile estava associado com idade acima de 70 anos, cirurgia de emergência, presença de icterícia e calafrios até uma semana antes da cirurgia, colecistite aguda até quatro semanas antes da cirurgia, cirurgia biliar prévia e presença de obstrução das vias biliares levando a estase biliar. Os pacientes identificados como de alto risco apresentaram bacteriobilia em 67% dos casos. Fatores considerados de baixo risco incluíram idade menor de 60 anos, ausência de icterícia ou calafrios, cirurgia eletiva das vias biliares, cálculos confinados à vesícula biliar. A prevalência de bacteriobilia nesses pacientes foi de 19%. As prevalências específicas de bacteriobilia para determinados fatores de risco estão descritas na Tabela 1.2. THOMPSON et al (1990) estudou retrospectivamente os fatores que poderiam estar associados com a presença de bacteriobilia nos pacientes com colecistite aguda. Os principais fatores associados com bacteriobilia foram a presença de febre, bilirrubinas elevadas e leucocitose. BABU et al (1988) demonstraram que a incidência de bacteriobilia aumenta com a idade do indivíduo. Outros fatores associados com bacteriobilia foram a anastomose bílio-digestiva (FLEMMMA, 1967; LYKKERGAARD- NIELSEN e JUSTENSEN, 1976), os níveis baixos de IgA secretória na bile do colédoco (LEUNG e VENEZUELA, 1991; YIO et al, 1992,) e a papilotomia endoscópica (GREGG et al, 1985). Contudo, se esses critérios fossem empregados isoladamente

para identificar pacientes com bacteriobilia, aproximadamente 33% dos pacientes receberiam cobertura antibiótica desnecessariamente (KEIGHLEY, 1977). WELLS et al (1989), estudando 644 pacientes submetidos a cirurgias do trato biliar de forma prospectiva, demonstraram que apenas 31% dos pacientes com fatores de risco apresentavam bacteriobilia e uma proporção significativa, aproximadamente 13,9% dos pacientes, sem nenhum fator de risco, apresentou sua bile colonizada. Estudos prospectivos, como o realizado por LEWIS et al, (1987) estratificaram os pacientes como alto e baixo risco para desenvolvimento de complicações infecciosas no pós-operatório e demonstraram que as características clínicas dos pacientes são um recurso útil para guiar o uso de antibioticoprofilaxia. Outros estudos têm procurado avaliar a utilidade da microscopia direta da bile no momento da colecistectomia, com resultados controversos (PALACIOS et al, 1991; BRENNER et al, 1987; GALLAGHER et al, 1982). Embora alguns estudos tenham demonstrado uma sensibilidade de 77% da microscopia direta da bile (KEIGHLEY, 1977), a utilização deste método na prática é muito discutível, pois o momento do pré-operatório para a profilaxia com antibióticos já não seria mais viável.

Tabela 1.2. Fatores de risco para bacteriobilia

Fatore de risco	Prevalência de bacteriobilia
idade > 70 anos	53%
cirurgia de emergência	94%
colecistite aguda prévia	49%
presença de icterícia na cirurgia	66%
coledocolitíase	86%
história recente de calafrios	72%
história de cirurgia ou instrumentação da via biliar	100%
anastomose bilio-entérica	-----
obstrução do ducto biliar comum	-----
Níveis baixos de IgA secretória na bile	-----

Adaptado de referências-KEIGHLEY, 1976; THOMPSON, 1990; GREGG, 1985, LYKKERGAARD -NIELSEN,

1976; WELLS, 1989; YIO, 1992.

1.4. TRATAMENTO DA INFECÇÃO DAS VIAS BILIARES

Aproximadamente 80% dos pacientes com colangite aguda podem responder à antibioticoterapia e manejo conservador, porém 20% desenvolvem formas mais graves de colangite com alta taxa de mortalidade, sendo que mais da metade desses pacientes (VAN DEN HAZEL et al, 1994; BOYE e WAY, 1980), além da antibioticoterapia, devem ter sua via biliar drenada, por via endoscópica ou cirúrgica (WESTPHAL e BROGARD, 1999). A identificação do grupo de pacientes que não responderão ao manejo clínico traz a preocupação em buscar parâmetros clínicos e/ou microbiológicos que possibilitem avaliar a intensidade do quadro infeccioso, e nesse sentido indicar o melhor tratamento, assim como uma avaliação prognóstica mais adequada (KRASTEV et al, 1996; CSENDES et al, 1996). As infecções polimicrobianas na sepse de origem biliar variam de 20% a 70%, sendo que a maioria dos estudos mostram índices que superam os 50%, o que determina a necessidade do uso de agentes de amplo espectro ou a combinação de antimicrobianos (MALUENDA et al, 1989; LEUNG et al, 1994; SUNG et al, 1995; MAGUILNIK et al, 1995).

O uso racional dos antimicrobianos deve basear-se nos aspectos microbiológicos da bile e/ou hemoculturas, custo, toxicidade e concentração dos antibióticos na bile (WESTPHAL e BROGARD, 1999). A terapia antimicrobiana deve, teoricamente, tratar a infecção sistêmica e erradicar o microorganismo da via biliar. Até o presente momento, não existem evidências definitivas de que o aspecto mais importante seja a concentração do antimicrobiano na bile. Postula-se que o principal aspecto seja sua concentração nos tecidos e no plasma do paciente. O reforço para essa idéia vem através do estudo realizado por KEIGHLEY et al (1976), que com o objetivo de analisar o uso de antibióticos profiláticos na cirurgia biliar, demonstraram que a gentamicina, apesar

de não atingir concentrações elevadas na bile, reduziu a taxa de infecção da ferida operatória de 22% para 6% e a taxa de sepse de 14% para 2%. As complicações da infecção biliar podem ser prevenidas pelos níveis plasmáticos adequados dos antibióticos (KEIGHLEY et al, 1975). Posteriormente, estudos clínicos conduzidos para avaliar a eficácia dos antibióticos no tratamento da colangite revelaram uma boa resposta terapêutica dos regimes antimicrobianos que não atingem concentrações adequadas na bile (VAN DEN HAZEL et al, 1994). Entretanto, a erradicação dos organismos da bile depende da concentração biliar do antimicrobiano, e seu conhecimento é importante na escolha do esquema terapêutico, conforme demonstrado na Tabela 1.3. A relevância clínica da excreção dos antibióticos na bile vem sendo estudada, mas ainda permanecem questões não respondidas. Outra consideração a ser feita, é que a concentração de virtualmente todos os antibióticos torna-se diminuída na presença de provas hepáticas alteradas e obstrução biliar completa, com pressões > 30 cm H₂O que indicam a parada da secreção hepático-biliar (GUMASTE, 1995; KEIGHLEY et al, 1976).

Tabela 1.3. Excreção biliar dos antibióticos, na ausência de obstrução biliar ou provas de função hepática anormais

Baixa (bile/soro<1)	Moderada (bile/soro 1-4)	Boa (bile/soro>4)
Ticarcilina	Ampicilina	Mezlocilina
Cefazolina	Carbenecilina	Piperacilina
Cefuroxime	Metronidazol	Cefamandole
Ceftazidime	Clindamicina	Rifampicina
Amicacina		Eritromicina
Gentamicina		

Extraída de Dooley (1984)

Enquanto se discutem todos esses aspectos farmacocinéticos dos antimicrobianos disponíveis, é preciso definir qual a meta da antibioticoterapia na colangite. A desobstrução da via

biliar e sua drenagem, permitindo o livre fluxo dos componentes da bile e das bactérias para o intestino, é a chave do êxito da terapêutica na colangite (LEUNG e VENEZUELA, 1991). Os principais estudos realizados sugerem que o objetivo principal é tratar e/ou prevenir as complicações extrabiliares, ao invés de erradicar os microorganismos da bile (MALUENDA et al, 1989; SIEGMAN-IGRA et al, 1988; PITT et al, 1982). Diante disso, as hemoculturas e bacteriologia da bile com antibiogramas seriam os principais guias na condução dos ajustes da antibioticoterapia, porém convém ressaltar que as hemoculturas são negativas na maioria dos casos (60-70%) (SUNG et al, 1995; SIEGMAN-IGRA et al, 1988). Entre as possíveis escolhas, existem as combinações de antibióticos ou emprego de um agente único que obrigatoriamente seja eficaz contra as Enterobacteriaceae, em especial *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* e o *Enterococcus faecalis*. Classicamente tem-se utilizado a associação de ampicilina com aminoglicosídeo, geralmente gentamicina (WESTPHAL e BROGARD, 1999). Os aminoglicosídeos possuem excelente atividade contra os bacilos aeróbios gram-negativos, sendo os índices de resposta terapêutica excelentes (PITT et al, 1983; BOYE e WAY, 1980; KANTER e GEELHOED, 1987; MULLER et al, 1987; GUMASTE, 1995; BLENKHARN e BLUMGART, 1985). Outro fator importante é que a ampicilina isoladamente tem apenas uma ação inibitória sobre o *Enterococcus faecalis*, necessitando da combinação com aminoglicosídeo para um exercer um efeito bactericida (STONE et al, 1983; KANTER e GEELHOED, 1987). No entanto, existe a preocupação relacionada à nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos nos pacientes com sepse e icterícia, além da baixa excreção dos aminoglicosídeos na bile (PITT et al, 1983; LIPSETT e PITT, 1990; LEUNG e VENEZUELA, 1991). Nesse sentido, GERECHT et al (1989) evidenciaram toxicidade renal em 6 de 22 pacientes (27%) tratados com gentamicina.

O metronidazol e clindamicina possuem uma excelente ação sobre os anaeróbios, sendo utilizados nos casos mais graves, onde freqüentemente são isolados esses microorganismos (SINANAN, 1992; DOOLEY et al, 1984). As ureidopenicilinas (mezlocilina e piperacilina) são um

grupo relativamente novo de penicilinas de amplo espectro com significativa excreção biliar (20 a 30%) e boa penetração tecidual, que resulta em uma alta concentração inibitória mínima. Seu espectro de ação inclui *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, Enterobacteriaceae e anaeróbios. Em comparação com a ampicilina, são levemente menos ativas contra o *Streptococcus sp.* e *Enterococcus sp.* Existem relatos de aproximadamente 20 a 40% de resistência das Enterobacteriaceae às ureidopenicilinas, tornando questionável o seu uso como monoterapia empírica na sepse. Esse grupo de antimicrobianos possui duas características que causam preocupação. A primeira foi evidenciada em estudos *in vitro*, demonstrando que, quando a concentração de bactérias na bile aumenta de 10^3 para 10^7 ufc/ml, a concentração inibitória mínima desses antimicrobianos (CIM₉₀) eleva-se substancialmente. A segunda é sua reduzida atividade bactericida. Apesar disso, sua importância clínica ainda não está bem definida (WRINGHT e WILKOSKE, 1991).

Diversos estudos foram realizados com o objetivo de comparar o esquema terapêutico clássico com novas opções (SUNG et al, 1995; THOMPSON et al, 1990; LEUNG et al, 1994), porém deve-se ter cuidado na análise desses estudos, uma vez que diversos artigos não são prospectivos ou controlados, além de não definirem bem suas populações, examinando conjuntamente pacientes com colecistite e colangite, que possuem prognósticos diferentes. MULLER et al realizaram um estudo randomizado (1987) de 53 pacientes com colangite e demonstraram que o grupo de pacientes tratado com a combinação de um aminoglicosídeo com ampicilina apresentou resposta terapêutica superior, quando comparado com cefoperazone ou piperacilina. Convém ressaltar que o grupo de pacientes tratados com piperacilina era constituído por um número maior de pacientes idosos, e que no grupo tratado com aminoglicosídeo mais ampicilina, os pacientes apresentavam um menor índice de obstruções biliares malignas. THOMPSON et al (1990) realizaram um estudo prospectivo com o objetivo de comparar a eficácia entre a piperacilina e a combinação de aminoglicosídeo com ampicilina. Em um período de 36

meses, 96 pacientes com diagnóstico de colangite aguda foram randomizados para receber um dos dois regimes terapêuticos. Os dois grupos foram similares quanto às características clínicas, parâmetros laboratoriais e microorganismos isolados em hemoculturas. Os autores constataram que o número de pacientes curados ou que mostraram melhora clínica significativa foram similares nos dois grupos. Os resultados revelaram ainda de forma pragmática que a natureza da obstrução biliar influenciou na resposta à antibioticoterapia. A taxa de cura entre os pacientes com obstrução benigna foi de 83%, contrastando com 59% nas obstruções malignas. Com os resultados obtidos, a piperacilina mostrou-se uma alternativa atrativa para o tratamento como agente único. GERECHT et al (1989) demonstraram uma alta eficácia da mezlocilina, com cura em 83% dos pacientes, quando comparados com a ampicilina mais gentamicina, com resposta terapêutica em 41% dos casos. Os autores atribuem seus resultados ao fato de as ureidopenicilinas atingirem maiores níveis na bile e ressaltam a importância desse fato, porém não fazem nenhum comentário a respeito do número de pacientes estudados, que foi menor que no estudo citado anteriormente. A preocupação quanto ao uso isolado das ureidopenicilinas no tratamento da colangite é o desenvolvimento de resistência pelos bacilos gram-negativos, embora não haja nenhum estudo clínico convincente demonstrando tal fato (MAGUILNIK, 1995; GERECHT et al, 1989). LEVINE et al (1990) sugerem o uso de ticarcilina com clavulanato e gentamicina para evitar o surgimento de resistência dos bacilos gram-negativos.

Outro grupo de antimicrobianos passíveis de utilização no tratamento da colangite são as cefalosporinas de segunda e terceira geração, devido ao seu amplo espectro contra bacilos gram negativos. No entanto, teriam a desvantagem de não serem eficazes contra os *Enterococcus*, além da indução de resistência de várias cepas de Enterobacteriaceae. A resistência bacteriana pode desenvolver-se em qualquer etapa do mecanismo de ação das cefalosporinas, ocorrendo quando o microorganismo produz uma proteína de ligação com baixa afinidade para os antibióticos Beta-lactâmicos, ou quando Beta-lactamases são induzidas, secretadas e destroem as cefalosporinas. As

cefalosporinas de terceira geração, e principalmente as de quarta geração (ex. cefepime), são mais resistentes à inativação por esses mecanismos ((STONE et al, 1983; GUSTAFERRO e STECKELBERG, 1991). LEUNG et al (1994) conduziram um estudo com o objetivo de determinar o antibiótico ideal para o tratamento da colangite. Analisaram a bacteriologia da bile e a susceptibilidade *in vitro* dos microorganismos isolados em 579 pacientes com coledocolitíase. O estudo farmacocinético da excreção hepato-biliar demonstrou que cefoperazone, ceftazidime, imipenem, netilmicina e ciprofloxacim apresentaram níveis séricos variáveis, porém clinicamente aceitáveis tanto em pacientes com via biliar livre (43 pacientes), quanto obstruída (47 pacientes). Todos os antibióticos testados por Leung foram detectados na bile em um sistema biliar com drenagem livre. Através da análise do pico médio de concentração e excreção biliar no grupo controle, evidenciaram que a ciprofloxacina e a cefoperazona foram ativamente secretadas na bile com níveis 5 a 7 maiores que seus picos séricos, respectivamente. Os outros antibióticos foram excretados na bile em 15% a 18% de seus respectivos picos séricos. No grupo obstruído, a bile obtida imediatamente após a drenagem não continha antibióticos detectáveis, com exceção do ciprofloxacina, para o qual o nível inicial na bile foi de 20% da média do nível do pico sérico, o que ainda é 10 vezes superior ao CIM₉₀ das bactérias gram-negativas. Todos os antibióticos estudados foram excretados na bile após o estabelecimento da drenagem biliar. Todavia, tanto no grupo obstruído quanto no grupo drenado, os níveis biliares foram consideravelmente menores do que no grupo controle. O autor ressaltou os principais fatores que afetam a eficácia da antibioticoterapia como o espectro de atividade do antibiótico contra os patógenos mais comuns na via biliar e suas propriedades farmacocinéticas em termos de distribuição tecidual e excreção hepato-biliar. Os autores sugerem que a escolha do antibiótico deve então ser baseada na prevalência dos patógenos, sua suscetibilidade *in vitro*, e a disponibilidade do antibiótico na bile.

Mais recentemente o surgimento das fluoroquinolonas com alta atividade *in vitro* contra Enterobacteriaceae (BROOK, 1989; PITT et al, 1982), alta penetração tecidual (SUNG et al, 1995)

e boa excreção biliar conforme demonstrada por LEUNG et al (1994) torna esse grupo de antibióticos extremamente atrativo para o tratamento da colangite. Entretanto não eficazes contra os *Enterococcus* e anaeróbios, exceto o *Bacteroides*. CHACON et al (1990) realizaram um estudo randomizado com o objetivo de comparar o esquema tradicional de gentamicina mais ampicilina com pefloxacin no tratamento da infecção biliar em 97 pacientes (90 com colecistite aguda e apenas 7 com colangite). O autor detectou que 83,5% das bactérias isoladas eram suscetíveis ao pefloxacin e que 88% eram suscetíveis à combinação ampicilina com gentamicina. Excluiu os pacientes que tinham germes resistentes a esses antibióticos e obteve um índice de cura de 98% no grupo do pefloxacin e de 95,7% no outro grupo, sendo não estatisticamente significativo. SUNG et al (1995) randomizaram 90 pacientes com colangite supurativa aguda. Um grupo recebeu ciprofloxacina e outro a combinação de ceftazidime com ampicilina e metronidazol, com resposta de 85% e 77%, respectivamente, não sendo essa diferença estatisticamente significativa. Esses resultados sugerem que a terapia com ciprofloxacina isolada é adequada como tratamento empírico dos pacientes com colangite. Cautelosamente o autor sugere que, quando *Enterococcus spp* e/ou anaeróbios são isolados nas hemoculturas, agentes antimicrobianos apropriados devem ser acrescentados aos esquema. Devido ao aumento da infecção polimicrobiana das vias biliares, a antibioticoterapia deve envolver o uso de dois ou mais agentes. A efetividade das quinolonas no tratamento da colangite tem levado os autores a questionar a obrigatoriedade da cobertura contra o *Enterococcus*. SUNG et al também (1995) relata que, apesar do *Enterococcus* ser freqüentemente isolado na bile, ele é isolado em menos de 5% das hemoculturas. No entanto, não se pode subestimar a patogenicidade do *Enterococcus*, sendo ele responsável por 5 a 15% dos casos de endocardite (RAMIREZ et al, 1998) e por 23% dos episódios de bacteremia em pacientes com icterícia obstrutiva em outro estudo (BLENKHARN e BLUMGART, 1985). SIEGMAN-IGRA et al (1988) demonstraram que 21% dos episódios de bacteremia decorrentes de infecção do trato biliar foram causados por *Streptococcus spp*. Recentemente, um estudo experimental conduzido por CHEN et al (1999) demonstrou que a

concentração da ciprofloxacina na presença de um colédoco com altas pressões e marcadamente dilatado podem proporcionar concentrações antibióticas menores do que as anteriormente esperadas.

THOMPSON et al (1994) desenvolveram um estudo com a preocupação de identificar fatores que determinam as falhas terapêuticas na colangite aguda. Dos 127 pacientes estudados, 26% não responderam ao manejo antimicrobiano e de suporte inicial. As características mais importantes no grupo com falha terapêutica incluíram a presença de hemoculturas positivas, germes multi-resistentes, identificação de mais de dois germes na bile e níveis de bilirrubinas = 2,2 mg/dl.

Aproximadamente 15 a 30% dos pacientes que não demonstram melhora inicial com o manejo conservador devem ser submetidos a drenagem biliar urgente(LIPSETT e PITT, 1990; LEESE et al, 1986; LEUNG et al, 1989; LEE, 1998), pois esta interrompe a endotoxemia da colangite aguda (LAU et al, 1996). A cirurgia foi por muito tempo o tratamento convencional para os pacientes com colangite, com taxas de mortalidade variando de 8 a 40% (BOYE e WAY, 1980; LAI et al, 1992; SIEGEL et al, 1994). A descompressão percutânea, apesar de aliviar imediatamente a obstrução, possui riscos bem estabelecidos de pneumotórax, sangramento, infecção além de desconforto para o paciente (SIEGEL et al, 1994). Inicialmente, a drenagem endoscópica com esfínterectomia foi considerada como tratamento em pacientes extremamente doentes ou idosos com outras doenças que tornavam a abordagem cirúrgica de alto risco (SINANAN, 1992; DAVIDSON et al, 1988,; LEUNG e VENEZUELA, 1991). Havia limitações importantes neste tipo de abordagem, nem sempre efetiva na retirada dos cálculos da via biliar principal, como coagulopatias freqüentemente presentes, o transporte de pacientes criticamente doentes para outro ambiente com radiologia, além das complicações inerentes ao procedimento de esfínterectomia que incluem pancreatite, sangramento e perfuração e podem variar de 4 a 10% dependendo da indicação inicial do procedimento e da técnica endoscópica utilizada (FREEMAN et al, 1996; COTTON, 1981). LEESE et al (1986) relataram de forma retrospectiva bons resultados da

esfincterotomia no tratamento de pacientes com colangite com uma taxa de mortalidade de 21% nos pacientes drenados cirurgicamente contra 5% naqueles drenados endoscopicamente.

LEUNG et al (1989) trataram 105 pacientes com drenagem endoscópica e obtiveram uma mortalidade de 5%. LAI et al (1990) relataram seus resultados com a drenagem nasobiliar em caráter de urgência e os compararam com os resultados de pacientes submetidos a cirurgia, demonstrando que a abordagem inicial endoscópica não apenas traz bons resultados como proporciona a realização de um tratamento definitivo, endoscópico ou cirúrgico, em caráter eletivo. Os mesmos autores (LAI et al, 1992) publicaram o primeiro estudo randomizado para avaliar o tratamento endoscópico para drenagem biliar em pacientes com colangite grave. Foram avaliados 82 pacientes com colangite por coledocolitíase randomizados para serem submetidos a cirurgia ou drenagem biliar. Os pacientes drenados endoscopicamente tiveram significativamente menos complicações (34% contra 66%). A mortalidade também foi significativamente menor no grupo tratado com endoscopia (10% contra 32%). As limitações iniciais do procedimento endoscópico foram contornadas através do uso da drenagem nasobiliar que pode ser utilizada sem esfínterectomia prévia ou nos casos em que se quer garantir a drenagem biliar, mesmo naqueles em que os cálculos não são retirados na abordagem inicial (BOENDER et al, 1994; LEE et al, 1998). Um estudo recente demonstrou que não existe maior limitação na realização de CPER em pacientes graves, mesmo naqueles em ventilação mecânica (RAMIREZ et al, 1998). A descompressão biliar não-cirúrgica reduz a taxa de mortalidade da colangite grave para aproximadamente 5-10% (LEE et al, 1998). Atualmente a drenagem endoscópica está amplamente indicada no tratamento da colangite aguda (CETTA, 1998; TOPAZIAN et al, 1997; BOENDER et al, 1994).

O principal componente no tratamento da infecção biliar é a descompressão da via biliar, porém cabendo à antibioticoterapia um papel importante. O profundo conhecimento das bactérias mais comuns encontradas no hepatocolédoco em nosso meio é fundamental para escolha racional dos antibióticos a serem empregados. A presença de bactérias na bile não permite a diferenciação

entre colonização e infecção das vias biliares. O estabelecimento de critérios microbiológicos que permitam um diagnóstico mais objetivo da infecção das vias biliares é o primeiro passo para o emprego apropriado e correto da terapêutica antimicrobiana e da prevenção das complicações decorrentes desta infecção.

2. OBJETIVOS

Caracterizar os principais aspectos clínicos e microbiológicos da bile (identificação, quantificação e sensibilidade aos antimicrobianos das bactérias isoladas na bile) dos pacientes com e sem coledocolitíase e avaliar sua importância na escolha dos antimicrobianos para o tratamento da infecção das vias biliares

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Pacientes

Estudo transversal em que foi coletada bile de 33 pacientes com indicação de colangiografia endoscópica retrógrada (CPER) por suspeita de coledocolitíase no período de janeiro de 1997 a junho de 1998. Todos os pacientes foram avaliados quanto a idade, sexo, manifestações clínicas (dor em hipocôndrio direito, febre, calafrios, icterícia, alteração de consciência), uso prévio de antibióticos, manipulações prévias da via biliar, parâmetros laboratoriais, achados ecográficos das vias biliares e análise microbiológica da bile. A coleta de exames laboratoriais (provas hepáticas e leucograma), juntamente com a ultrassonografia foram realizadas nas 24 horas que antecederam o exame de colangiografia endoscópica retrógrada (CPER). Dos 33 pacientes que foram incluídos no estudo, dez pacientes não apresentaram coledocolitíase durante a CPER e 23 pacientes tiveram coledocolitíase confirmada no momento do exame. Os 10 indivíduos que não apresentaram cálculo na via biliar principal no momento da CPER constituíram o grupo controle. Os pacientes foram excluídos quando tinham outras patologias de via biliar ou tivessem sido submetidos a manipulações prévias da via biliar, exceto pacientes submetidos a colecistectomia sem exploração da via biliar há mais de seis meses do momento de inclusão no estudo, assim como aqueles que estivessem usando antibióticos por mais de 48 horas antes da realização da CPER.

3.2. Coleta da Bile por Colangiografia Endoscópica Retrógrada (CPER)

Introduziu-se cateter na via biliar para coleta da bile no momento inicial da CPER, previamente esterilizado com óxido de etileno e com sua extremidade distal tamponada por vaselina esterilizada, a fim de evitar contaminação pelo seu trajeto até o ducto biliar, sendo posteriormente removida com um jato de água destilada, procedimento adaptado do estudo de SKAR et al (1986). A introdução do cateter no ducto biliar para coleta da bile foi realizada antes da injeção de contraste, para evitar possíveis modificações no rendimento das culturas, tanto pela hipertonidade do contraste, quanto pela diluição da bile. A bile coletada (0,5 a 1ml) foi levada ao laboratório de microbiologia em um tempo máximo de 30 minutos. A amostra de bile foi transportada em seringa esterilizada, retirando-se todo o conteúdo de ar e vedando-se a ponta da agulha, para realização da cultura em aerobiose, anaerobiose e microscopia direta com coloração de Gram.

No Serviço de Gastroenterologia - Unidade de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a antibioticoprofilaxia com ampicilina e gentamicina é realizada 30 minutos antes do procedimento. Neste estudo a profilaxia antimicrobiana foi administrada 15 minutos antes do início do procedimento, o que proporciona níveis terapêuticos sistêmicos de antibiótico no momento da canulação da via biliar, sem que haja níveis significativos desses na bile, promovendo a proteção desejada dos pacientes contra complicações sépticas secundárias à CPER (DEVIÈRE et al, 1990; NIEDERAU et al, 1994; MOTTE et al, 1991). Essa modificação da rotina foi realizada apenas após a concordância do paciente com assinatura do consentimento informado, analisado e aprovado pela Comissão de Ética, Pós-Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A anti-sepsia do equipamento endoscópico realizada com solução de glutaraldeído a 2%, conforme recomendado (VITETTA e SALI, 1992). Antes de cada procedimento realizou-se lavagem do material com água destilada esterilizada para retirada de qualquer resíduo de glutaraldeído.

Os pacientes não foram submetidos a nenhum procedimento adicional além dos previamente recomendados para tratamento de sua doença.

3.3. Análise microbiológica da bile

Microscopia direta da bile. A lâmina preparada para coloração pelo método de Gram foi utilizada para análise semiquantitativa de microorganismos e contagem de polimorfonucleares em um campo de grande aumento (100x) com lente de imersão. A presença de bactérias sendo fagocitadas por polimorfonucleares foi também avaliada.

Cultura da bile. Foi realizada a inoculação de 0,05ml de bile nos meios de cultura ágar sangue de carneiro e meio líquido enriquecido com tioglicolato, além de outros meios apropriados conforme descrito a seguir (ANTUNES, 1995).

Bactérias gram-negativas. Ágar MacConkey - meio seletivo e indicador para bactérias gram-negativas, gerando colônias róseas ou avermelhadas, característico de bactérias que utilizam a lactose. Convém salientar, que para cada placa foi inoculado 0,05ml de bile. As placas foram incubadas em uma estufa bacteriológica a 37°C. As culturas de bile foram consideradas negativas após 48 horas de incubação. Nas culturas positivas, foi realizada a contagem do número de unidades formadoras de colônia por ml de bile semeada. As bactérias gram-negativas isoladas nas culturas foram identificadas pelo método de automação VITEK 120 (Biomérieux Vitek, Inc.), do mesmo modo que a determinação do padrão de sensibilidade aos antibióticos e das concentrações inibitórias mínimas (CIM₉₀, definido como a concentração de antibiótico que inibe o crescimento de 90% das bactérias estudadas).

Bactérias gram-positivas. A identificação foi realizada através de reações bioquímicas e enzimáticas convencionais, previamente descritas (ANTUNES, 1995). O antibiograma com determinação de suas respectivas concentrações inibitórias mínimas foi realizado através do método de difusão Kirby-Bauer, em que são colocados discos de papel impregnados com antibióticos junto ao microorganismo em teste, conforme padronização. O diâmetro da zona de inibição do crescimento bacteriano é medido através de tabelas padronizadas para calcular o CIM₉₀, que determina se o germe é sensível, resistente ou possui suscetibilidade intermediária ao antimicrobiano testado, conforme recomendado pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Voluntary consensus standards for clinical laboratory tests. Villanova, NCCLS, 1990.*

Bactérias anaeróbias. A bile foi semeada em ágar sangue e FEAS (ágar sangue lisado com fenil-álcool), e incubada em jarras de anaerobiose. A atmosfera de anaerobiose foi estabelecida com o emprego de uma reação química denominada “passivação do cobre”, na qual o ferro metálico combina-se com uma solução de sulfato de cobre acidulada, numa reação de oxidação na qual é consumido o oxigênio.

3.4. Análise estatística.

Foi realizada através do programa estatístico SPSS, utilizando o teste t de Student para comparar as variáveis quantitativas contínuas entre amostras independentes e Mann-Whitney para as variáveis cuja distribuição não é normal. As variáveis qualitativas foram analisadas pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Considerando-se os níveis para erro tipo I, serão aceitos como significativos os resultados com intervalo de confiança de 95%, $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Aspectos Gerais

Os 33 pacientes analisados foram divididos em um grupo de 10 pacientes sem coledocolitíase no momento da CPER (grupo controle) e em outro grupo de 23 pacientes com coledocolitíase (Tabela 4.1). Todos os pacientes tinham suspeita de coledocolitíase e em todos foram excluídas outras possíveis causas de obstrução da via biliar. Do total da amostra estudada, 26 pertenciam ao sexo feminino (78,8%). O paciente mais jovem do estudo tinha 16 anos e o mais idoso 91 anos, sendo idade média de 53 anos. A idade média dos pacientes com coledocolitíase (59,4 anos) foi significativamente maior que a dos pacientes sem coledocolitíase (média de 39,5) ($P=0,006$). A idade média dos pacientes com coledocolitíase e culturas positivas foi de 59,4 anos, enquanto que a dos pacientes com coledocolitíase e culturas negativas de 59,5 anos. Não houve diferença significativa quanto ao sexo entre o grupo de pacientes com coledocolitíase e sem coledocolitíase, no entanto a frequência de culturas positivas entre os pacientes do sexo feminino foi de 94%, quando comparada 50% nos pacientes de sexo masculino ($P=0,04$).

Dos 10 pacientes que não tinham cálculos na via biliar principal no momento da CPER, sete pacientes tinham hiperbilirrubinemia e história de icterícia, os demais tinham dor compatível com cólica biliar e a possibilidade de passagem de cálculo devido a um quadro de pancreatite leve. Apenas um apresentava febre, possivelmente por um quadro de colecistite associada que cedeu com uso de antibioticoterapia.

Tabela 4.1. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SEGUNDO A PRESENÇA DE COLEDOLITÍASE À CPER

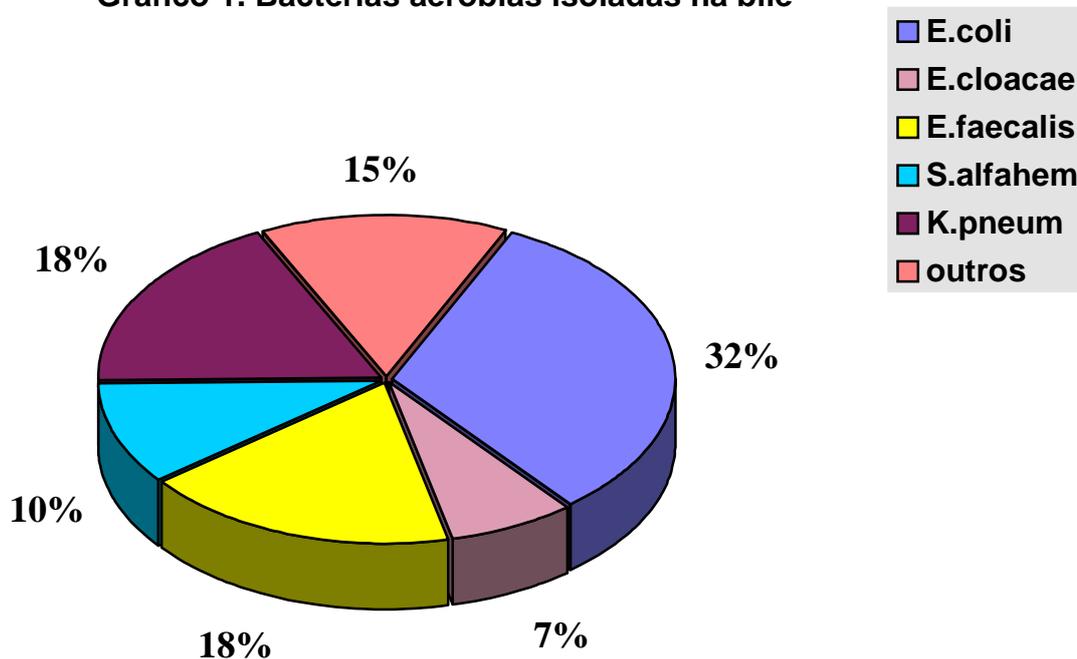
	pacientes sem coledocolitíase	pacientes com coledocolitíase	P
número de pacientes	10	23	
sexo feminino	09	17	P= 0,39
idade média	39,5	59,4	P=0,006
dados clínicos			
icterícia	06	14	P=1
febre	00	08	P=0,38
dor HD	10	21	P=1
confusão mental	00	02	P=1
calafrios	00	05	P=0,29
dados laboratoriais			
leucocitose > 10.000	03	11	P=0,45
desvio à esquerda	01	07	P=0,38
FA	570,5 ± 315,6	708,3 ± 530	P=0,65
TGO	169,5 ± 194,7	109,4 ± 102,4	P=0,72
TGP	270,8 ± 311,33	150,6 ± 142,5	P= 0,5
TP (%)	91,6 ± 9	88,8 ± 14,1	P=0,93
BT	2,8 ± 2,3	5,4 ± 4,4	P=0,03
BD	1,46 ± 1,3	3,05 ± 2,4	P=0,02
hemoculturas positivas	01	02	P=1
ecografia			
coletíase	09 (90%)	20(3 colectomizados) (100%)	P=0,33
coledocolitíase	03 (30%)	20 (87%)	P=0,02
dilatação da via biliar	06 (60%)	22 (95,6%)	P=0,04
CPER			
coledocolitíase	00	23 (100%)	P<0,05
dilatação da via biliar	00	21 (91%)	P<0,05
microbiologia			
Gram com germes	00	20 (87%)	P<0,05
presença de leucócitos	00	06 (26%)	P<0,05
Culturas positivas	00	19 (82,6%)	P<0,05
Culturas com mais de 100.000 ufc/ml	00	12 (52%)	P<0,05

4.2. Achados microbiológicos

Dos 23 pacientes com coledocolitíase, 19 apresentaram culturas de bile positivas (Tabela 4.2.) . Dessas 19 culturas de bile, 11 (57,9%) foram monomicrobianas e em 8 (42,1%) foi observado o crescimento de dois ou três tipos de bactérias. Apenas em um paciente houve crescimento de uma bactéria anaeróbia, o *Bacteroides fragilis*, juntamente com *E.coli* e *Enterococcus*. O crescimento de 28 espécies de bactérias aeróbias em 19 culturas da bile mostrou um predomínio de bactérias gram-negativas (64,3%). Porém houve ocorrência de um número não desprezível de bactérias gram-positivas, entre eles *Enterococcus faecalis* (17,9%), *Streptococcus alfa-hemoliticus* (10,7%) e *Streptococcus viridans* (7,1%). Das bactéria gram-negativas isoladas na bile, a mais freqüente foi a *Escherichia coli* (32,1%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (17,9%), *Enterobacter cloacae* (7,1%), *Panteona aglomerans* (3,6%), e *Pseudomonas aeruginosa* (3.6%), nessa ordem de freqüência (Gráfico 1). O único paciente que apresentou crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* na bile estava usando antibióticos para tratamento da colangite há 48 horas.

Dos 19 pacientes com culturas da bile positivas, 18 (94,7%) apresentaram microorganismos detectáveis pela microscopia direta da bile pela coloração de Gram, sendo que não foram evidenciadas bactérias por este método nos pacientes sem evidências de coledocolitíase (P= 0,00003). O paciente em que houve crescimento bacteriano na cultura da bile apesar da microscopia direta ser negativa, apresentou uma contagem baixa de *Enterobacter cloacae* na cultura da bile 1.500 ufc/ml (Tabela 4.2).

Gráfico 1. Bactérias aeróbias isoladas na bile



O índice de detecção de microorganismos pela coloração de Gram foi similar entre os pacientes com contagens acima ou abaixo de 100.000 ufc/ml na cultura de bile ($P= 0,36$). A presença de leucócitos pelo método de Gram foi demonstrada apenas em pacientes que apresentaram bactérias detectáveis pela microscopia direta e culturas positivas. Dos 19 pacientes com coledocolitíase e culturas positivas, 6 (31,6%) apresentaram leucócitos detectáveis pela microscopia direta, todavia não foram observados polimorfonucleares na microscopia direta da bile de nenhum dos 10 pacientes sem coledocolitíase ($P=0,14$). Dos 6 pacientes com leucócitos pela microscopia direta, 5 (83,3%) ocorreram em pacientes com culturas de bile com contagens acima 10^5 ufc/ml (Tabela 4.3). Todos os pacientes que tiveram crescimento bacteriano em suas culturas apresentaram microorganismos pela microscopia direta com coloração de Gram, por outro lado nenhum paciente com cultura negativa apresentou microorganismos à microscopia direta ($P= 0,0005$). Nesses casos, a microscopia

Tabela 4.2. RESULTADOS DA ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DA BILE DOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE

	coloração de Gram	Leucócitos no Gram	Cultura da bile	cultura com + de 100.000 ufc/ml	bactéria(s) n° ufc/ml	hemo cultura
01	com bact.	não	+	sim	<i>E.cloacae</i> +de 100.000	neg.
02	com bact.	não	+	sim	<i>E.faecalis</i> +de 100.000 <i>K.pneumoniae</i> 20.000 <i>E.coli</i> 20.000	neg.
03	com bact.	sim	+	sim	<i>E.coli</i> +de 100.000	neg.
04	com bact.	não	+	sim	<i>S.a hemoliticus</i> + de 100.000	neg.
05	com bact.	não	+	não	<i>E.coli</i> 10.000 <i>E.faecalis</i> 10.000	neg.
06	com bact.	não	+	não	<i>K.pneumoniae</i> 30.000	neg.
07	com bact.	não	+	sim	<i>E.coli</i> + de 100.000	neg.
08	com bact.	sim	+	sim	<i>E.coli</i> +de 100.000 <i>S.viridans</i> 20.000	+
09	sem bact.	não	Neg.	--	--	neg.
10	com bact.	sim	+	sim	<i>K.pneumoniae</i> + de 100.000 <i>E.faecalis</i> 10.000	neg.
11	com bact.	não	+	não	<i>E.faecalis</i> 30.000	neg.
12	com bact.	não	+	sim	<i>E.coli</i> + de 100.000	neg.
13	sem bact.	não	neg.	não	--	neg.
14	sem bact.	não	neg.	--	--	neg.
15	com bact.	não	+	não	<i>K.pneumoniae</i> 30.000 <i>S.a hemoliticus</i> 30.000	neg.
16	com bact.	sim	+	sim	<i>P.aeruginosa</i> + de 100.000	neg.
17	com bact.	sim	+	sim	<i>S.viridans</i> + de 100.000	neg.
18	sem bact.	não	+	não	<i>E.cloacae</i> 1.500	neg.
19	com bact.	não	+	sim	<i>B.fragilis</i> <i>E.coli</i> +de 100.000 <i>E.faecalis</i> + de 100.000	neg.
20	com bact.	não	+	não	<i>E.coli</i> 50.000 <i>K.pneumoniae</i> 50.000	neg.
21	com bact.	sim	+	não	<i>E.coli</i> 50.000 <i>S.a hemoliticus</i> 50.000	neg.
22	sem bact.	não	neg.	--	--	+
23	com bact.	não	+	sim	<i>P.aglomerans</i> + de 100.000	neg.

direta com coloração de Gram apresentou uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 95%.

Realizando-se a análise quantitativa das culturas de bile, das 19 culturas positivas, 12 (63,2%) tiveram crescimento de pelo menos um germe em número maior do que 10^5 ufc/ml.

Tabela 4.3. RELAÇÃO DA PRESENÇA DE LEUCÓCITOS DETECTADOS NA BILE COM A CONTAGEM DE BACTÉRIAS DOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE

Presença de leucócitos	Culturas positivas	
	> 10 ⁵ ufc/ml	<10 ⁵ ufc/ml
SIM	5(42%)	1(14%)
NÃO	7(58%)	6(86%)

P=0,33

Devido ao fato de o esquema de antibioticoterapia empírica no nosso meio ser baseado no uso de ampicilina e gentamicina, focalizamos nossa atenção para a análise dos antibiogramas das bactérias isoladas na bile (Tabela 4.4). Todas as bactérias Gram positivas foram sensíveis à ampicilina, enquanto apenas 6 (33,3%) das Gram negativas. Todas as bactérias Gram negativas isoladas foram sensíveis à gentamicina, com uma concentração inibitória mínima (CIM₉₀) variando de 0,5 a 1 µg/ml. Da mesma forma todas as bactérias isoladas na bile foram sensíveis à amicacina, quinolonas, cefalosporinas de segunda e terceira geração, excetuando-se a *Pseudomonas*. As 5 culturas em que se isolou *Enterococcus*, 3(60%) apresentaram-se resistentes à gentamicina. Apenas 7 (25%) das bactérias isoladas demonstraram-se resistentes às cefalosporinas de primeira geração. (Tabela 4.5).

A frequência de hemoculturas positivas foi muito baixa, apenas 3 em 33 pacientes (9,1%). Duas hemoculturas positivas ocorreram em pacientes com culturas de bile negativas.

Tabela 4.4. GERMES ISOLADOS NA BILE E SUAS CONCENTRAÇÕES

INIBITÓRIAS MÍNIMAS (CIM)

A M I C A C I N A
 C E F O I T A N
 C E F T A L S I G
 C E F T A L S I G
 C E F T A L S I G
 C E F T A L S I G
 G E N T A M I C I N A
 A M P I C I L I N A
 C A R B E N I C I L I N A
 C I P R O F E N T I C I L I N A
 I M P R E N C I M C L I N A
 T E R A C - N A
 S U L F A - T R I M P
 A Z I T R E O N I M
 T I C A R C I L I N A
 M E Z L O C I L I N A
 P I P E R A C I L I N A

pac.11 <i>E. cloacae</i> CIM	S ≤2	R ≥32	S ≤8	S ≤8	R ≥32	S ≤0,5	R ≥32	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	S ≤1	S ≤10	S ≤8	S ≤16	I 32	S ≤8
pac. 12 <i>K.pneum</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	R ≥512	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	S ≤8	S ≤16	S ≤16	S ≤8
<i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	S 1	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	R ≥16	S ≤10	S ≤8	S ≤16	S ≤16	S ≤8
pac. 13 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S 4	S ≤0,5	S 2	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	S ≤1	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 15 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S 4	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	S 2	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	S 2	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 16 <i>K.pneum</i> CIM.	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	R 64	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	S ≤8	S ≤16	S ≤16	S ≤8
pac. 17 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S 4	S ≤8	S ≤8	R ≥32	S ≤0,5	R ≥32	R ≥512	S ≤0,5	S ≤4	R ≥16	R ≥320	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 18 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S 8	S 1	R ≥32	R ≥512	S ≤0,5	S ≤4	S 4	R ≥320	S ≤8	I 32	-	-
pac. 10 <i>K.pneum.</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	R ≥512	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 12 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S 1	R ≥32	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	R ≥16	S ≤10	S ≤8	S ≤16	S ≤16	S ≤8
pac. 25 <i>K.pneum.</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	R ≥512	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac.26 <i>Pseudom</i> CIM	S ≤2	R ≥32	S ≤8	S ≤8	R ≥32	S 1	R ≥32	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	R ≥16	R ≥320	S ≤8	-	-	-

A M I C A C I N A
 C E F O I T A N
 C E F T A L S I G
 C E F T A L S I G
 C E F T A L S I G
 G E N T A M I C I N A
 A M P I C I L I N A
 C A R B E N I C I L I N A
 C I P R O F E N T I C I L I N A
 I M P R E N C I M C L I N A
 T E R A C - N A
 S U L F A - T R I M P
 A Z I T R E O N I M
 T I C A R C I L I N A
 M E Z L O C I L I N A
 P I P E R A C I L I N A

C O T T A T I B R P R F R A L E
 A X R A L A C B E O E A E R A O R
 C I I I Z O M I N E N F N - O C L O C
 I T A I S I L E L E N C I I I I C
 N I X D P C I C O M C I R A L L I L
 A N O I 1° I N I X A L I M I I L
 A A N M G N A L A I N C I N A
 E E E R A I N I A N A
 /
 A
 C

pac. 28 <i>Enterob. cloacae</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	S ≤16	S ≤0,5	S ≤4	-	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac.29 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S 1	S 2	-	S ≤0,5	S ≤4	S 2	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 30 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	R ≥32	-	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
<i>K.pneum.</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	R ≥32	S ≤0,5	S 2	-	S ≤0,5	S ≤4	S 2	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-
pac. 31 <i>E. coli</i> CIM	S ≤2	I 32	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S 1	R ≥32	-	S ≤0,5	S ≤4	S 4	S ≤10	I 16	S ≤16	-	-
pac. 33 <i>Panteona aglome rans*</i> CIM	S ≤2	S ≤2	S ≤8	S ≤8	S ≤2	S ≤0,5	S 2	-	S ≤0,5	S ≤4	-	S ≤10	S ≤8	S ≤16	-	-

*Anteriormente chamada *Enterobacter agglomerans*

S - sensível, R - resistente, I - sensibilidade intermediária. CIM - concentração inibitória mínima.

**Tabela 4.5. SENSIBILIDADE DAS BACTÉRIAS ISOLADAS NA BILE
 DOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE**

Antibióticos	% de Sensibilidade bactérias Gram negativas	% de Sensibilidade bactérias Gram positivas
Amicacina	100%	
Cefoxitina	83,3%	
Ceftriaxone	100%	
Ceftazidime	100%	
Cefalosporinas de primeira geração	77,8%	66,7%
Gentamicina	100%	70%
Ampicilina	33,3%	100%
Carbenecilina	53,8%	
Ciprofloxacim	100%	
Imipenem	100%	
Tetraciclina	75%	
Sulfa+ Trimetoprim	83,3%	100%
Aztreonam	94,4%	
Ticarcilina + AC	94,1%	
Mezlocilina	80%	
Piperacilina	100%	
Vancomicina		100%
Clindamicina		40%

4.3. Achados clínico-laboratoriais e suas correlações com os aspectos microbiológicos

A icterícia estava presente em 20 pacientes (60,6%) no dia do exame, oito (24,2%) apresentavam febre, 31 pacientes (93,9%) queixavam-se de dor no hipocôndrio direito, dois pacientes (ver Anexos) apresentaram-se com mau estado geral e confusão mental, cinco (15,2%) referiram calafrios no período de 48 horas que precederam o exame de CPER. Dos dez pacientes do grupo controle, 60% (6 pacientes) apresentavam icterícia, e 70% (14 pacientes) daqueles com coledocolitíase apresentavam esse achado ao exame clínico (P=1).

As manifestações clínicas não foram capazes de diferenciar pacientes com ou sem coledocolitíase no momento da CPER (P=0,12). Essa análise se repetiu quando levamos em conta a presença de

leucocitose e desvio à esquerda, tanto na análise entre os grupos com e sem coledocolitíase quanto naqueles pacientes com mais e menos de 100.000 ufc/ml na cultura da bile.

Resultados dos exames laboratoriais mostraram que 14 (42,4%) pacientes tinham leucocitose (leucócitos = 10.000 céls./ml), sendo que oito (24,2%) também com desvio à esquerda (neutrófilos bastonados = 500 céls/ml) no leucograma. A leucocitose estava presente em 11 pacientes com coledocolitíase e culturas positivas (58%), enquanto dos 4 pacientes com culturas negativas nenhum apresentou leucocitose, porém a diferença não foi estatisticamente significativa ($P= 0,09$). A fosfatase alcalina estava dentro dos parâmetros normais ($FA < 250$) somente em 4 (12,1%) de 33 pacientes, a média não foi significativamente diferente entre os grupos com e sem coledocolitíase no momento da CPER ($P= 0,6$), ou entre os pacientes com culturas positivas e negativas. Por outro lado, dos 4 pacientes com FA normal, 3 tiveram coledocolitíase confirmada à CPER.

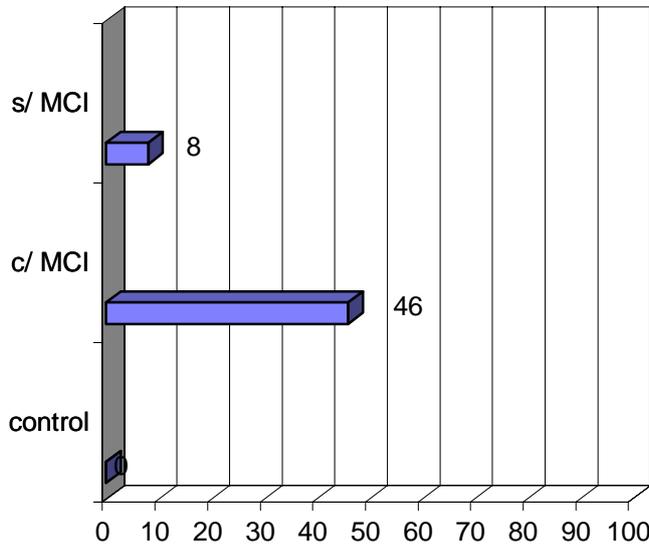
Nove (26,3%) dos 33 pacientes tinham transaminases normais ($TGO < 41$ e $TGP < 41$). O nível de alteração das aminotransferases também não foi diferente entre os indivíduos com culturas positivas e negativas ($TGO, p= 0,7$ e $TGP, p= 0,3$). Os pacientes com coledocolitíase no momento da CPER tiveram uma média de bilirrubina total de 5,4mg/dl, enquanto aqueles sem coledocolitíase tinham 2,8mg/dl ($P= 0,037$), porém a média de ambos os grupos estão acima do valor de normalidade que é 1,2 mg/dl. Da mesma forma, a média de dosagem da bilirrubina direta foi maior no grupo com coledocolitíase (3,0 mg/dl contra 1,46 mg/dl, $P= 0,02$). O nível médio das bilirrubinas não apresentou diferença entre os indivíduos com culturas positivas e negativas ($P= 0,47$).

Comparando-se a ecografia realizada entre 24 e 48 horas antes da CPER e considerando-se a CPER como teste diagnóstico padrão, dos 30 pacientes não-colecistectomizados, 29 apresentavam colelitíase ao ultrassom, 23 com coledocolitíase e 28 com dilatação das vias biliares extra-hepáticas. A frequência de colelitíase entre os pacientes com e sem coledocolitíase foi semelhante. Três

pacientes (30% de falsos positivos) com diagnóstico de coledocolitíase na ecografia não tiveram esse achado confirmado pela CPER, por outro lado, três pacientes (13% falsos negativos) que apresentaram coledocolitíase à ecografia tinham cálculo na via biliar principal durante a CPER ($P=0,002$). Oito pacientes (28,6%) com dilatação biliar à ecografia não obtiveram confirmação desses achados durante a CPER. Apenas um paciente sem dilatação na ecografia apresentou tal achado na CPER, $P=0,04$.

Analisando-se os pacientes com coledocolitíase segundo a presença de manifestações clínico-laboratoriais de infecção conforme definidas em material e métodos, observa-se que não houve diferença quanto a sexo e idade dos pacientes. De 11 pacientes com coledocolitíase e manifestações infecciosas, 8 (73%) tiveram culturas positivas com crescimento bacteriano superior a 10^5 ufc/ml, enquanto, de 12 pacientes com coledocolitíase sem manifestações infecciosas, 4(33%) tiveram crescimento bacteriano acima de 10^5 ufc/ml, apresentando uma razão de prevalência igual a 2,2 (1,01 a 4,91) e $P= 0,057$ (Tabela 4.6). Correlacionando a presença de leucócitos na microscopia direta e a ocorrência de manifestações infecciosas, verifica-se que, dos 11 pacientes com manifestações clínicas, 5 (46%) apresentaram leucócitos na coloração do Gram, dos 12 pacientes sem manifestações infecciosas, 1 (8%) apresentou leucócitos à microscopia direta, RP (razão de prevalência) igual a 2,36 (1,13- 4,93), $P= 0,069$ (Gráfico2). A presença de leucócitos na coloração de Gram em pacientes com culturas positivas e crescimento bacteriano superior a 10^5 ufc/ml não foi significativamente mais freqüente do que nos pacientes com crescimento inferior a 10^5 ufc/ml , $P=0,33$ (Tabela 4.6).

Gráfico 2. Detecção de leucócitos relacionada à presença de litíase biliar e manifestações infecciosas



RP (razão de prevalência)= 2,36 (1,13- 4,93) P= 0,069

MCI = manifestações clínicas infecciosas

Tabela 4.6. RELAÇÃO DA CONTAGEM DE BACTÉRIAS ISOLADAS NA BILE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE INFECÇÃO NOS PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE

Pacientes	n	culturas positivas		
		> 10 ⁵ ufc/ml	< 10 ⁵ ufc/ml	
Controles s/ coledocol.	10	-	-	
Coledocol. c/ MCI*	11	08(73%)	01(9%)	RP=2,2 (1,01 a 4,91)
Coledocol. s/ MCI*	12	04(33%)	06(50%)	P= 0,057

*MCI= manifestações clínicas infecciosas

RP = risco de prevalência

A distribuição de culturas polimicrobianas e monomicrobianas não foi significativamente diferente entre os pacientes com e sem manifestações infecciosas. (Tabela 4.7)

Tabela 4.7 RELAÇÃO ENTRE MANIFESTAÇÕES INFECCIOSAS E CULTURAS MONO OU POLIMICROBIANAS DA BILE EM PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE

	culturas		
	monomicrobianas	polimicrobianas	negativas
Coledocol. c/ MCI	6 (55%)	3 (27%)	2 (18%)
Coledocol. s/ MCI	5 (42%)	5 (42%)	2 (16%)
MCI = manifestações clínicas infecciosas	P=0,76		

5. DISCUSSÃO

A população descrita no estudo, composta por 7 homens e 26 mulheres, é compatível com a distribuição descrita na literatura, que demonstra que a doença litiásica é mais freqüente em

mulheres (CATANZO, 1989; LYGIDAKIS, 1982; HOROWITZ, 1994). Os pacientes com coledocolitíase apresentaram uma idade média significativamente maior do que os pacientes sem coledocolitíase, da mesma forma, dados condizentes com a literatura, que correlacionam uma maior incidência de doença litiásica com o aumento da idade (HIMAL e LINDSAY, 1990). Entretanto, a idade média não foi diferente nos pacientes com culturas positivas e negativas, nem afetou o número de bactérias cultivadas. Esses resultados obtidos diferem de outros autores que afirmam que a presença de bactérias na via biliar é mais freqüente em pacientes mais idosos (BABU et al, 1988; HAMBREAU et al, 1990; CLAEISSON et al, 1984; BERGMAN et al, 1997; CSENDES et al, 1996). Nesse sentido a idade superior a 70 anos é considerada um parâmetro relevante na seleção de pacientes com alto risco para a presença de bacteriobilia (KEIGHLEY, 1977; PITT et al, 1983). No presente estudo, o fator determinante para presença ou ausência de bacteriobilia foi a ocorrência de litíase na via biliar evidenciada por colangiografia endoscópica retrógrada.

Nenhum parâmetro clínico ou laboratorial foi capaz de diferenciar e/ou prever o grupo de pacientes com e sem coledocolitíase, conseqüentemente nem aqueles com culturas da bile positivas ou negativas. Este achado é importante pelo fato de que a apresentação clínica da colangite é extremamente variável e que, mesmo apoiada no diagnóstico sindrômico da tríade de Charcot na maioria dos casos, a infecção das vias biliares pode ocorrer com poucas manifestações clínicas. Por outro lado, o diagnóstico de infecção biliar deve ser considerado em qualquer paciente com dor abdominal que progride rapidamente para sepse, febre e alteração do estado de consciência sem fonte de infecção óbvia (SINANAN, 1992). Nesse sentido, FLEMMING et al (1967) já afirmava que a colangite é definida como a inflamação dos ductos biliares e manifestações clínicas como icterícia, febre e calafrios, porém a definição e a situação clínica não ocorrem necessariamente juntas. Do mesmo modo, BOYE e WAY (1980) expressavam preocupação semelhante, ao constatar que a correlação da presença de pus na via biliar e as manifestações clínicas em um quadro de colangite é inexata.

No grupo de pacientes com coledocolitíase, cinco (45%) desses com manifestações clínicas de infecção apresentaram o conjunto de sinais e sintomas que caracteriza a tríade de Charcot. Considerando estudos prévios, apresentação completa da tríade de Charcot ocorre em aproximadamente 50 a 70% dos pacientes com obstrução das vias biliares, sendo em alguns tão baixa quanto 20% (GIGOT et al, 1989; VAN DEN HAZEL et al, 1994; LEESE et al, 1986; KANTER e GEELHOED, 1987; KADAKIA, 1993). A febre ocorre em 60% a 90% e a icterícia em 70% dos pacientes, sendo as manifestações clínicas mais frequentes nesses pacientes (SINANAN, 1992). Em nosso estudo, dois pacientes apresentaram confusão mental e apenas um deles, demonstrou quadro clínico completo da tríade de Charcot. A apresentação clínica atípica deve ser considerada principalmente em pacientes idosos, com deterioração do estado físico e mental. Um relato de seis pacientes com idades entre 80 e 89 anos, demonstrou que nenhum paciente apresentava história de febre ou dor abdominal, sendo que apenas um paciente apresentava-se icterício (COBDEN et al, 1984). A hiperbilirrubinemia presente no dia da realização da CPER, foi o único dado laboratorial significativo que diferenciou os grupos com e sem coledocolitíase. O valor médio das bilirrubinas totais nos pacientes com coledocolitíase foi de 5,4mg/dl e de 2,8mg/dl nos pacientes sem coledocolitíase. Deve-se ressaltar que a média de ambos está acima do valor de normalidade de 1,2mg/dl. O nível de bilirrubinas entre os pacientes com culturas positivas e negativas não foi estatisticamente diferente. O mesmo aconteceu com a fosfatase alcalina que estava alterada na quase totalidade dos pacientes analisados. A análise laboratorial tem um papel no auxílio diagnóstico, apesar de inespecífica, pois a combinação de leucocitose, hiperbilirrubinemia, elevação de aminotransferases e fosfatase alcalina são encontrados em pacientes com colangite e coledocolitíase. Neste contexto, é importante mencionar dois trabalhos recentes. O primeiro desenvolvido por TOPAZIAN et al (1997) com o objetivo de avaliar a utilidade clínica da CPER. Entre os achados interessantes deste estudo, está o fato de que o diagnóstico pré-endoscópico de coledocolitíase foi confirmado em somente 64% dos pacientes. Nos pacientes em que se esperava

uma CPER normal, a presença de cálculos foi evidenciada em 6% dos casos. Em 36% dos pacientes com suspeita diagnóstica de coledocolitíase prévia à CPER, tiveram ausência de cálculos na via biliar principal após a CPER, sugerindo que os médicos foram freqüentemente incapazes de prever se o cálculo havia ou não passado para o duodeno. Dos 349 casos com suspeita de litíase no hepato-colédoco, o diagnóstico foi confirmado em 220 pacientes. O segundo trabalho de ROSTON et al (1997) analisa e discute os parâmetros bioquímicos (bilirrubinas, fosfatase alcalina, ALT e AST) que poderiam contribuir no diagnóstico da presença de cálculos na via biliar. No início da avaliação, os pacientes apresentaram parâmetros laboratoriais alterados, e o discernimento entre os pacientes com cálculos retidos na via biliar principal vieram com a variabilidade do perfil desses exames laboratoriais, ou seja, se estão se elevando, diminuindo lentamente ou normalizando .

Nosso estudo demonstrou uma associação entre a presença de cálculos na via biliar principal e a presença de bactérias na bile, uma vez que dos 23 pacientes com coledocolitíase 19 apresentaram culturas da bile positivas, da mesma forma que todos os pacientes sem cálculos no momento da coleta de bile por CPER tiveram suas culturas e a microscopia direta da bile negativas para detecção de microorganismos. Esses dados reforçam o conceito amplamente discutido na literatura de que a presença de cálculos na via biliar está associada bacteriobilia (PITT et al, 1982; VAN DEN HAZEL et al, 1994). Ressalta-se o fato de que todos os pacientes que possuíam evidências da passagem de cálculos pelo colédoco, porém com fluxo biliar já restabelecido e o colédoco livre de cálculos, não apresentaram microorganismos detectáveis na cultura e pela microscopia direta da bile, reforçando o conceito de que o fluxo biliar é um mecanismo de defesa importante para a via biliar. Da mesma forma, a recuperação do fluxo biliar tem influência definitiva nos resultados terapêuticos na colangite (LEESE et al, 1986; LAI et al, 1992; LEUNG, et al, 1989).

O predomínio de bacilos gram-negativos nas culturas da bile (64,3%) está de acordo com estudos previamente publicados (TORRES et al, 1993; CLAESSON, 1986; EDLUND et al, 1959;

LEWIS et al, 1987, p. 44; MALUENDA et al, 1989, p. 133; LEUNG et al, 1994, p. 716; PITT et al, 1982; SUNG et al, 1995). No entanto, a frequência de determinadas bactérias isoladas na bile não é uniforme nestes estudos, fato que provavelmente pode estar relacionado ao método de coleta e seleção dos pacientes. Em nosso estudo a *E. coli* foi o bacilo gram-negativo mais frequentemente isolado na bile (32%), sendo, entre as bactérias gram-positivas, o *Enterococcus* o mais freqüente (18%). Existe uma maior variabilidade no que diz respeito às outras bactérias gram-positivas isoladas na bile. Nossos dados demonstraram que a frequência do *Streptococcus alfa-hemolítico* foi de 10% e de *Streptococcus viridans* de 7%. LEUNG et al (1994) isolaram 17% de *Enterococcus faecalis* e 8% de *Streptococcus sp.* nas vias biliares de pacientes com coledocolitíase e colelitíase, ressaltando que essas bactérias também foram cultivadas a partir dos cálculos recuperados ao longo do estudo. O cultivo do *Enterococcus e Streptococcus sp* com freqüências similares foi obtido nos estudos realizados por MALUENDA et al (1989), PITT et al (1982), SIGMAN-IGRA et al (1988), LIPSETT e PITT (1990). A *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada em apenas um paciente com coledocolitíase do nosso estudo. Esse microorganismo está relacionado com a manipulação prévia da via biliar ou com o uso prévio de antibióticos. O paciente em questão estava fazendo uso de antibióticos há 48 horas, o que pode ter propiciado o surgimento dessa bactéria. A possibilidade de contaminação do canal de biópsia através da passagem pela nasofaringe e intestino deve ser considerada, todavia essa parece ser uma possibilidade improvável, uma vez que os 10 pacientes do grupo controle não apresentaram crescimento bacteriano nas suas amostras de bile, e a contagem de microorganismos isolados na bile (> 100.000 ufc/ml) reforça a hipótese de que as bactérias isoladas na bile não foram decorrentes de contaminação. Nesse sentido, é importante ressaltar que a presença de bactérias no duodeno não costuma ultrapassar 10.000 ufc/ml (SIMON e GORBACH, 1986; ENGSTRÖN et al, 1971).

O *Bacteroides fragilis* foi a única bactéria anaeróbia isolada na bile dos pacientes com coledocolitíase. Esse achado pode ser explicado pelas dificuldades técnicas no transporte e cultivo

de bactérias anaeróbias ou pela baixa frequência na presença desses organismos na via biliar, conforme demonstrado em estudos prévios como o de LEUNG et al (1994). Nesse estudo foram isoladas 1236 espécies da bile de 579 pacientes submetidos a CPER, apenas uma cepa de *Bacteroides sp* e duas de *Clostridium sp*. Nesse contexto, os dados referentes à frequência de anaeróbios responsáveis por infecção das vias biliares na literatura comprovam a baixa frequência de infecções das vias biliares por esses microorganismos.

Nas culturas de bile dos pacientes com coledocolitíase houve um predomínio de culturas monomicrobianas (58%) em relação as polimicrobianas (42%). BOYE e WAY (1980) constataram culturas de bile monomicrobianas em aproximadamente 50% dos pacientes com processo infeccioso das vias biliares, enquanto MALUENDA et al (1989), estudando 545 pacientes, encontram apenas 27% de culturas de bile polimicrobianas. Outros estudos como os de SUZUKI et al (1984), BABU et al (1988), FAN et al (1991) também encontraram um predomínio de culturas de bile monomicrobianas. Por outro lado, LEE et al (1992), LEWIS et al (1987), LEUNG et al (1994), encontraram um predomínio de culturas polimicrobianas. Convém ressaltar o estudo realizado por LEUNG et al (1994), que encontrou um predomínio de culturas de bile polimicrobianas (71%) em pacientes com colelitíase e coledocolitíase, pois nesse estudo foi utilizada uma técnica de coleta, transporte e cultivo da bile semelhantes aos utilizados no presente estudo.

A microscopia direta com coloração de Gram da bile coletada por CPER teve uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 100%. Esses achados sugerem que a análise da bile pelo método de Gram possa ser útil na avaliação dos pacientes com bacteriobilia, antes dos resultados das culturas. O conhecimento do perfil microbiológico das infecções biliares em nosso meio é importante para decidirmos a escolha da antibioticoterapia empírica naqueles pacientes com suspeita de um processo infeccioso das vias biliares, que não terão sua bile coletada por CPER. A microscopia direta da bile com coloração de Gram pode fornecer informações fundamentais sobre a presença ou ausência de microorganismos nos pacientes com suspeita de infecção biliar, conforme

demonstrado no presente estudo. A microscopia direta da bile dos pacientes com coledocolitíase apresentou uma boa correlação com os achados bacteriológicos das culturas. Outro dado importante encontrado foi a presença de leucócitos na bile considerada como uma manifestação importante de um processo infeccioso localizado. Nosso estudo evidenciou a presença de leucócitos em seis pacientes com culturas de bile positivas e em nenhum paciente com culturas negativas. Desses seis pacientes, cinco apresentaram manifestações clínicas de infecção das vias biliares, enquanto que apenas um paciente não apresentou tais manifestações. Apesar de a contagem de leucócitos na bile não ser elevada nesses pacientes, nossos dados sugerem que a presença de leucócitos na bile é um importante indicativo de processo infeccioso das vias biliares, porém levando-se em conta a baixa sensibilidade desse parâmetro na microscopia direta da bile. Apenas o estudo de CSENDES et al (1996) avaliou a relação da presença de leucócitos na bile com processo infeccioso das vias biliares. Os autores encontraram uma contagem significativamente maior de leucócitos na bile nos pacientes com colangite (80%), do que em pacientes com colelitíase (44%) e coledocolitíase sem colangite (50%). Um aspecto interessante a ser ressaltado é que, no estudo citado, a presença de leucócitos não ocorreu apenas nos casos com culturas de bile positivas como foi verificado em nosso estudo. BRENNER et al (1987) e GALLAGHER et al (1982) demonstraram a utilidade da microscopia direta com coloração de Gram na bile coletada transoperatoriamente, com objetivo de identificar os pacientes de alto risco para desenvolver sepse operatória. A análise feita no presente estudo, através da bile coletada por CPER, tem uma vantagem sobre aquela coletada no transoperatório, pois pode avaliar com maior objetividade qual o grupo de pacientes com bacteriobilia que deveriam ser submetidos a antibioticoterapia previamente à realização de colecistectomia. Na prática o quadro clínico é o principal fator a ser considerado na suspeita diagnóstica de colangite. O amplo espectro de manifestações clínicas nos leva a buscar parâmetros mais objetivos para o diagnóstico da infecção das vias biliares. Nesse contexto, os parâmetros microbiológicos parecem ser os mais objetivos, principalmente quando comparados com os parâmetros clínicos.

No presente estudo foi possível evidenciar que houve uma diferença significativa na quantidade de bactérias nas culturas de pacientes com e sem manifestações clínicas de infecção das vias biliares. Das 81,8% culturas positivas da bile encontradas em pacientes com coledocolitíase e manifestações clínicas de infecção, apenas 9% dos pacientes tiveram culturas com crescimento bacteriano inferior a 10^5 ufc/ml. Por outro lado, 83,3% dos pacientes com coledocolitíase e culturas positivas que não tinham manifestações infecciosas, 50% apresentaram contagens bacterianas inferiores a 10^5 ufc/ml. Estudos prévios realizados por NIELSEN e JUSTENSEN (1976), KEIGHLEY et al (1974) analisaram a contagem de bactérias na bile em grupos heterogêneos de pacientes com litíase das vias biliares, sem definir claramente os pacientes que apresentavam manifestações clínicas de colangite, e demonstraram que as contagens de colônias bacterianas encontradas na cultura da bile desses pacientes variaram em um patamar alto de 10^5 a 10^9 ufc/ml. CSENDES et al (1996) encontraram uma diferença significativa na contagem de bactérias na bile dos pacientes com e sem colangite, porém os critérios de definição de colangite foram baseados no aspecto macroscópico da bile. Os pacientes com bile de aspecto macroscópico turvo ou purulento foram considerados como pacientes com colangite e aqueles com bile clara, como sem colangite. Essa diversidade de definições dificulta a comparação de resultados. Os pacientes com manifestações clínicas de infecção das vias biliares apresentaram, na sua grande maioria, uma contagem maior de bactérias nas culturas de bile, porém não parece haver uma definição clara devido à variabilidade das manifestações infecciosas. Existem pacientes com manifestações clínicas nítidas de colangite que apresentam culturas de bile com uma contagem de colônias bacterianas inferior àquela anteriormente definida como parâmetro microbiológico para infecção biliar (maior ou igual a 10^5 ufc/ml).

O esquema terapêutico antimicrobiano empírico para o tratamento da colangite no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é a combinação de gentamicina e ampicilina. A gentamicina é usada para cobertura dos bacilos gram-negativos, que conforme

demonstrado nesse estudo representam a maioria dos microorganismos responsáveis pela infecção das vias biliares, além de possuir uma ação sinérgica com a ampicilina contra o *Enterococcus*, que representaram 18% dos microorganismos isolados na bile dos nossos pacientes. A preocupação com a adequação do esquema empírico motivou a avaliação da suscetibilidade das bactérias isoladas no nosso meio. Das 10 bactérias gram-positivas isoladas, constituídas em quase sua totalidade por *Enterococcus*, todas foram sensíveis à ampicilina, no entanto 3 foram resistentes à gentamicina, sendo que nesses casos permanece tão somente a ação bacteriostática isolada da ampicilina. Todos os bacilos gram-negativos isolados na bile foram sensíveis à gentamicina (CIM₉₀ = 0,5 a 1 mg/dl). O esquema terapêutico de ampicilina combinada com gentamicina atualmente utilizado é pouco dispendioso e, apesar da toxicidade dos aminoglicosídeos (nefrotoxicidade e ototoxicidade), parece ser adequado para o tratamento da infecção das vias biliares nos pacientes em nosso meio, baseando-se nos dados encontrados nesse estudo. Entretanto, não podemos deixar de avaliar esquemas terapêuticos antimicrobianos alternativos. Houve um número pequeno, porém considerável, de bacilos gram-negativos resistentes às cefalosporinas de primeira e segunda geração. Os bacilos gram-negativos isolados na bile foram 78% sensíveis às cefalosporinas de primeira geração, enquanto 83% dos bacilos gram-negativos foram sensíveis às de segunda geração. Além disso, um esquema antimicrobiano que utiliza cefalosporinas demonstra uma falha na cobertura dos *Enterococcus*, que se mostram resistentes em sua quase totalidade a esse antibiótico. As ureidopenicilinas (mezlocilina e piperacilina) têm sido empregadas como monoterapia na colangite bacteriana aguda com bons resultados (MULLER et al, 1987; THOMPSON et al, 1990; GERECHT et al, 1989). A preocupação do uso das ureidopenicilinas como monoterapia seria o surgimento de bactérias resistentes, que pode ser solucionado com a associação de um aminoglicosídeo ou das preparações que combinam um inibidor da β - lactamase (GERECHT, 1989; VAN DEN HAZEL et al, 1994). A avaliação da sensibilidade das bactérias cultivadas na bile nesse estudo foi prejudicada, principalmente porque o método de Kirby Bayer na realização do

antibiograma não contava com a presença dessas penicilinas de amplo espectro. As fluorquinolonas (ciprofloxacina, oflaxacina pefloxacina) são antimicrobianos que demonstraram uma sensibilidade *in vitro* sobre 100% das bactérias gram-negativas isoladas na bile dos pacientes com coledocolitíase em nosso estudo. Essa classe de antimicrobianos é muito atrativa no tratamento da infecção das vias biliares pelo fato de ser de ser um antibiótico que atinge concentrações biliares, em níveis superiores as concentrações inibitórias mínimas, mesmo na via biliar obstruída (LEUNG et al, 1994). Os estudos clínicos desenvolvidos para avaliar a eficácia desses agentes no tratamento da colangite não deixam dúvidas sobre os ótimos resultados (CHACON et al, 1990; SUNG et al, 1995). No entanto, a ação das fluorquinolonas contra o *Enterococcus* é variável, e o presente estudo não foi capaz de avaliar esse item, pois o método não-automatizado para realização do antibiograma dos gram -positivos não inclui a sensibilidade às fluorquinolonas no nosso meio. Um estudo bem conduzido por LEUNG et al (1994) demonstrou que o CIM₉₀ do *Enterococcus* foi de 2mg/dl e que na via biliar obstruída a concentração de ciprofloxacina na bile foi de 20% do pico sérico, nesse caso atingindo níveis aproximados de 4,2 mg/l na bile. De acordo com o NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), o CIM₉₀ recomendado para os *Enterococcus* em relação ao ciprofloxacina é de 4 mg/l (SUNG et al, 1995; VANDEPITTE et al.). As propriedades farmacocinéticas dos antimicrobianos utilizados são obviamente importantes, entretanto parece obscuro se a vantagem farmacocinética das fluorquinolonas sobre os outros antimicrobianos irá traduzir-se em resposta clínica ao tratamento.

6. CONCLUSÕES

1. A litíase biliar está associada a presença de bactérias na bile.
2. Os achados da microscopia direta da bile com coloração de Gram se correlacionaram com os achados bacteriológicos da cultura da bile coletada por colangiografia endoscópica retrógrada.
3. Os pacientes com manifestações clínicas de infecção da via biliar apresentaram uma maior contagem de bactérias na bile.
4. As bactérias mais comuns na bile de pacientes com coledocolitíase em nosso meio são os

bacilos gram-negativos, especialmente *E.coli* e *K. pneumoniae*. No entanto, um número significativo de bactérias gram-positivas constituídos principalmente pelo *Enterococcus*, foram isolados.

5. Todos os bacilos gram-negativos isolados na bile dos pacientes com coledocolitíase em nosso meio foram sensíveis aos aminoglicosídeos, da mesma forma que a totalidade dos *Enterococcus* isolados foram sensíveis à ampicilina. Nesse aspecto, o esquema terapêutico antimicrobiano tradicionalmente empregado em nosso hospital, que inclui a combinação de ampicilina e gentamicina, parece ser adequado, pois apresenta eficácia terapêutica contra os principais microorganismos responsáveis pela infecção das vias biliares.

7. ANEXOS

PACIENTES SEM COLEDOCOLITÍASE DURANTE A CPER (grupo controle)

	pac. 1	pac. 2	pac. 3	pac.4	pac. 5	pac. 6	pac. 7	pac. 8	pac. 9*	pac. 10
sexo	F	F	F	F	F	M	F	F	F	F
idade	36	32	26	23	63	42	41	16	71	45
dados clínicos										
icterícia	não	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	sim	não
febre	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não
dor HD	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
confusão mental	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
calafrios	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
dados laborat.										
leucocitose	não	não	sim	não	não	não	sim	não	sim	não
desvio à esquerda	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não

FA	243	411	1206	764	305	337	869	657	650	263
TGO	65	32	371	269	18	35	234	50	595	26
TGP	41	22	879	588	15	95	285	132	613	38
TP	100%	80%	100%	100%	100%	98%	80%	90%	88%	80%
BT	0,8	4,2	7,6	3,9	0,9	1,2	2,7	1,4	5,0	0,8
BD	0,3	2,9	3,5	3,1	0,1	0,3	1,4	0,6	2,2	0,2
hemocultura	neg.	positiva	neg.							
ecografia										
coletítia-se	sim	não	sim							
coledocolitíase	não	não	não	sim	sim	não	sim	não	não	não
dilatação via biliar	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	não	sim	não
CPER										
coledocolitíase	não									
dilatação via biliar	não									
microbiologia										
Gram	sem bact.									
leucócitos	não									
cultura	neg.									

*Quadro compatível com colecistite.

PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE DURANTE A CPER E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE INFECÇÃO

	pac.12	pac.13	pac.14	pac.16	pac.17	pac.18	pac.19	pac.20	pac.26	pac.27	pac.32
sexo	F	F	F	F	F	M	F	M	F	F	M
idade	73	63	54	49	61	67	34	51	44	86	62
dados clínicos											
icterícia	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim
febre	não	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	não	não	sim
dor HD	sim	não	sim	não	sim						
confusão mental	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não
calafrios	sim	não	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não
dados laborat.											
leucocitose	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	não	sim	sim	não
desvio à esquerda	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	não	sim	não	sim
FA	528	1012	571	546	540	780	1149	470	635	830	668
TGO	177	107	70	112	80	91	317	277	69	134	46
TGP	194	172	267	212	82	93	513	350	144	123	71
TP	67%	100%	100%	80%	100%	100%	100%	84%	100%	57%	100%
BT	4,9	9,3	6,1	6,1	1,3	10,3	5,2	14,4	7,4	10,9	14,2
BD	3,8	5,8	4,3	5,1	0,5	7,2	3,0	6,2	3,1	6,2	5,7

hemoculturas	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	+	neg.	neg.	neg.	neg.	+
ecografia											
coledoclitíase	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
coledocolitíase	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim
dilatação via biliar	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim
CPER											
coledoclitíase	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
dilatação via biliar	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
microbiologia											
Gram	com germes	com * germes	sem germes	com germes	com * germes	com * germes	sem germes				
leucócitos	não	sim	não	não	não	sim	não	sim	sim	sim	não
Cultura	+	+	+	+	+	+	neg.	+	+	+	neg.
mais de 100.000 UFC/ml	sim	sim	sim	não	sim	sim	-	sim	sim	sim	-

* Bile macroscopicamente purulenta

PACIENTES COM COLEDOCOLITÍASE DURANTE A CPER E SEM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE INFECÇÃO

	pac. 11	pac. 15	pac. 21	pac. 22	pac. 23	pac. 24	pac. 25	pac. 28	pac. 29	pac. 30	pac. 31	pac. 33
sexo	F	F	F	F	M	M	F	F	F	M	F	F
idade	47	91	60	25	87	55	78	26	65	59	77	52
dados clínicos												
icterícia	sim	não	sim	não	não	sim	não	sim	não	não	não	não
febre	não											
dor HD	sim											
confusão mental	não											
calafrios	não											
dados laborat.												
leucocitose	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não
desvio à esquerda	não											
FA	731	338	554	268	391	833	112	507	2268	213	2105	243
TGO	367	23	239	27	24	169	18	51	49	13	31	26
TGP	408	28	271	26	38	309	12	46	27	12	38	30
TP	86%	100%	95%	73%	80%	85%	73%	63%	100%	100%	100%	100%
BT	6,4	2,1	5,2	0,3	1,2	6,9	0,4	8,5	1,3	0,5	0,9	0,4

BD	4,6	1,6	3,7	0,1	0,4	3,0	0,1	4,9	0,4	0,1	0,2	0,1
hemoculturas	neg.											
ecografia												
coletítase	sim	sim	sim	sim	sim	sim	-	-	sim	sim	sim	-
coledocolitíase	sim	não	sim									
dilatação via biliar	sim											
CPER												
coledocolitíase	sim											
dilatação via biliar	sim	sim	sim	não	sim	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim
microbiologia												
Gram	com bact.	com bact.	com bact.	com bact.	sem bact.	sem bact.	com bact.	sem bact.	com bact.	com bact.	com bact.	com bact.
leucócitos	não	sim										
Cultura	+	+	+	+	neg.	neg.	+	+	+	+	+	+
mais de 100.000 UFC/ml	sim	não	não	sim	não	-	não	não	sim	não	não	sim

LISTA DE ABREVIATURAS

CIM₉₀ - CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DE 90% DAS BACTÉRIAS

CPER- COLANGIOGRAFIA ENDOSCÓPICA RETRÓGRADA

TGO= AST -

TGP= ALT -

FA- FOSFATASE ALCALINA

BT - BILIRRUBINA TOTAL

BD - BILIRRUBINA DIRETA

MCI - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE INFECÇÃO

8. BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, M. O'CONNOR; WILTON, P.B.; BARKE, R.A.; et al. Effects of biliary obstruction on hepatic clearance of bacteria. *Archives of Surgery*, v. 124, p. 973-977, 1989.
2. ANTUNES, G.S. *Manual de Diagnóstico Bacteriológico*. Editora da Universidade - UFRGS, 2ª Edição, 1995.
3. BABU, J.S.; BOSE, S.M.; WIG, J.D.; AYYAGARI, A. Biliary bacterial flora in surgical patients with biliary tract disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, v. 7, p. 93-94, 1988.
4. BERGMAN, J.G.H.M.; VAN BERKEL, A.; GROEN, A.K.; et al. Biliary manometry, bacterial characteristics, bile composition, and histologic changes fifteen to seventeen years after endoscopic sphincterotomy. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 45, p. 400 - 405, 1997.
5. BLENKHARN, J.I.; BLUMGART, L.H. Streptococcal bacteremia in hepatobiliary operations. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, v. 160, p. 139-141, 1985.
6. BOENDER, J.; NIX, G.A.J.J.; RIDDER, M.A.J.; et al. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. *The American Journal of*

Gastroenterology, v. 90, p. 233-238, 1994.

7. BOYE, J.H.; WAY, L.W. Acute Cholangitis. *Annals of Surgery*, v. 191, p. 264-270, 1980.
8. BOURGAULT, A.M.; ENGLAND, D.M.; ROSENBLAT, J.E.; et al. Clinical characteristics of anaerobic bactibilia. *Archives of Internal Medicine*, v. 139, p. 1346 - 1349, 1979.
9. BRENNER, S.; WIEDERKEHR, J.C.; MALAFAIA, O.; et al. Bacterioscopia transoperatória em cirurgia de vias biliares. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 14, p. 83-86, 1987.
10. BROOK, I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 27, p. 2373-2375, 1989.
11. CATANZANO, C. DE PALMA, G.D.; MANGUSO, L.; et al. Risultati della bilicoltura dopo prelievo selettivo dalla via biliare principale (V.B.P.) per mezzo di cateterismo perendoscopico. *Minerva Medica*, v. 80, p. 357-361, 1989.
12. CETTA, F. Gallstones pancreatitis, associated cholangitis, clinical predictors of persistent common duct stones, and ERCP or endoscopic sphincterotomy. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 93, p. 493-496, 1998.
13. CHACON, J.P.; CRISCUOLO, P.D.; KOBATA, C.M.; et al. Prospective randomized comparison of pefloxacin and ampicillin plus gentamicin in the treatment of bacteriologically proven biliary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 26, Suppl. B, p. 167-172, 1990.
14. CHEN, C.; SHIESH, S.; WU, M.; LIN, X. The Effects of bile duct obstruction on the biliary secretion of ciprofloxacin in piglets. *The American Journal of Gastroenterology*, v.94, p.2408-2411, 1999.
15. CHEW, R.K.H.; LIM, S.; CHENG, C.; FOONG, W.C. Acute Cholangitis in Singapore. *Annals Academy of Medicine*, v.15, p. 172-175, 1986.
16. CLAESSION, B.E.B. Microflora of the biliary tree and liver - clinical correlates. *Digestive*

Disease, v.4, p. 93-118, 1986.

17. CLAESSION, B.; HOLMLUND, D.; MÄTZSCH, T. Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications. *Acta Chirurgica Scandinavica*, v. 150, p. 229-237, 1984.
18. CLEMENTS, W.D.B.; McCAIGUE, M.; ERWIN, P.; et al. Biliary decompression promotes Kupffer cell recovery in obstructive jaundice. *Gut*, v. 38, p. 925 - 931, 1996.
19. COBDEN, I.; LENDRUM, R.; VENABLES, C.W.; JAMES, O.F.W. Gallstones presenting as mental and physical debility in the elderly. *The Lancet*, v. 1, p. 1062 - 1063, 1984.
20. COTTON, P.B.; VALLON, A.G. British experience with duodenoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *British Journal of Surgery*, v. 68, p. 373-375, 1981.
21. CSENDES, A.; FERNANDEZ, M.; URIBE, P. Bacteriology of the Gallbladder bile in normal subjects. *The American Journal of Surgery*, v. 129, p. 629-631, 1975.
22. CSENDES, A.; SEPÚLVEDA, A.; BURDILES, P.; et al. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without suppurative cholangitis. *Archives of Surgery*, v. 123, p. 697 - 699, 1988.
23. CSENDES, A. MITRU, N., MALUENDA, F., et al. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstone or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepato-Gastroenterology*, v. 43, p. 800-806, 1996.
24. DAVIDSON, B.R.; NEOPTOLEMOS, J.P.; CARR-LOCKE, D.L. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gallbladder in situ considered unfit for surgery. *Gut*, v. 29, p. 114-120, 1988.
25. DEITCH, E.A.; SITTING, K.; BERG, R.; SPECIAN, R.D. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *The American Journal of Surgery*, v. 159, p. 79-90, 1990.
26. DEVIÈRE, J.; MOTTE, S.; DUMONCEAU, J.M.; et al. Septicemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy*, v. 22, p. 72-75, 1990.
27. DOOLEY, J.S.; HAMILTON-MILLER, J.M.T.; SHERLOCK, S. Antibiotics in the treatment of

- biliary infection. *Gut*, v. 25, p. 988-998, 1984.
- 28.DYE, M.; MACDONALD, A.; SMITH, G. The bacterial flora of the biliary tract and liver in man. *British Journal of Surgery*, v.65, p. 285-287, 1978.
- 29.EDLUND, Y.A.; MOLLSTEDT, B.O.; OUCHTERLONY, Ö. Bacteriological investigation of the biliary system and liver in biliary tract disease correlated to clinical data and microstructure of the gallbladder and liver. *Acta Chirurgica Scandinavica*, v. 116, p. 461-476, 1959.
- 30.ENGLAND, D.M.; ROSEMBLATT, J.E. Anaerobes in human biliary tracts. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 6, p. 494-498, 1977.
- 31.ENGSTRÖM, J.; HELLSTRÖM, K.; HÖGMAN, L.; et al. Microorganisms of the liver, biliary tract and duodenal aspirates in biliary disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v.6, p. 177-182, 1971.
- 32.FAN, S.T.; GLASG, F.R.C.S.; LAI E.C.S.; et al. Acute Cholangitis secondary to hepatolithiasis. *Archives of Surgery*, v. 126, p. 1027 - 1031, 1991.
- 33.FLEMMING, R.J.; FLINT, L.M.; OSTERHOUT, S.; SHINGLETON, W.W. Bacteriologic studies of biliary tract infection. *Annals of Surgery*, v. 166, p. 563-572, 1967.
- 34.FREEMAN, M.L.; NELSON, D.B.; SHERMAN, S.; et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *The New England Journal of Medicine*, v. 335, p. 909-918, 1996.
- 35.GALLAGHER, P.; OSTICK, G.; JONES, D.; et al. Intraoperative microscopy of bile - is it useful? *British Journal of Surgery*, v. 69, p. 473-474, 1982.
- 36.GERECHE, W.B.; HENRY, N.K.; HOFFMAN, W.W.; et al. prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and getamicin therapy for patients with cholangitis. *Archives of Internal Medicine*, v. 149, p. 1279-1284, 1989.
- 37.GIGOT, J.F.; LEESE, T.; DEREME, T.; et al. Acute Cholangitis. Multivariate analysis of risk factors. *Annals of Surgery*, v. 209, p. 435- 438, 1989.

- 38.GREGG, J.A.; DE GIROLAMI, P.; CARR-LOCKE, D.L. Effects of sphincteroplasty and endoscopic sphincterotomy on the bacteriologic characteristics of the common bile duct. *The American Journal of Surgery*, v. 149, p. 668-671, 1985.
- 39.GUIMARÃES, J.R. Acurácia da cultura de biópsia e aspiração hepáticos no diagnóstico da colonização bacteriana da bile. Dissertação de Mestrado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Pós -graduação em Gastroenterologia, 1994.
- 40.GUMASTE, V.V. Antibiotics and cholangitis. *Gastroenterology*, v. 109, p. 323-325, 1995.
- 41.GUSTAFERRO,C.A.; STECKELBERG, J.M. cephalosporin antimicrobial agents and related compounds. *Mayo Clinic Procedure*, v. 66, p. 1064-1073, 1991.
- 42.HAMBREAUS, A.; LAURELL, G.; NYBACKA, O.; WHYTE, W. Biliary tract surgery: a bacteriologic an epidemiologic study. *Acta Chirurgica Sacandinavic*, v. 156, p. 155-162, 1990.
- 43.HIMAL, H.S. & LINDSAY, T. Ascending cholangitis: surgery versus endoscopic or percutaneous drainage. *Surgery*, 108: 629-34,1990.
- 44.HOROWITZ, M. Estudo da bile por drenagem nasobiliar na coledocolitíase após esfínterectomia endoscópica- descrição de técnica e análise bacteriológica. Dissertação de mestrado pela Universidade federal do Rio Grande do Sul, 1995.
- 45.HUANG, J.; BASS, J.A.; WILLIAMS, R.D. The significance of biliary pressure in cholangitis. *Archives of Surgery*, v. 98, p. 629, 1969.
- 46.HUNT, D.R. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol*, v.40, p. 221-222, 1996.
- 47.JACKAMAN, F.R.; HILSON, G.R.F.; MARLOW, L.S. Bile bacteria in patients with benign bile duct stricture. *British Journal of Surgery*, v. 67, p. 329-332, 1980.
- 48.KADAKIA, S. C. Biliary tract emergencies: Acute cholecystitis, acute cholangitis and acute pancreatitis. *Medical Clinics of North America*, v. 77, p. 1015-1035, 1993.
- 49.KANTER, M.A.; GEELHOED, G.W. Biliary Antibiotics: clinical utility in biliary surgery.

Southern Medical Journal, v. 80, p. 1007-1015, 1987.

50.KATZ, S.; YANG, R.; RODEFELD, M.J.; et al. Impaired hepatic bacterial clearance is reversed by surgical relief of obstructive jaundice. *Journal of Pediatric Surgery*, v. 26, p. 401 - 406, 1991.

51.KATZ, S.; JIMENEZ, M.A.; LEHMKUHLER, W.E.; GROSFELD, J. Liver bacterial clearance following hepatic artery ligation and portocaval shunt. *Journal of Surgical Research*, v. 51, p. 267-270, 1991.

52.KEIGHLEY, M.R.; BADDELEY, R.M.; BURDON, D.W.; et al. A controlled trial of parenteral prophylactic gentamicin therapy in biliary surgery. *British Journal of Surgery*, v. 62, p. 215 - 218, 1975.

53.KEIGHLEY, M.R.B.; FLINN, R.; ALEXANDER-WILLIAMS, J. Multivariate analysis of clinical and operative findings associated with biliary sepsis. *British Journal of Surgery*, v. 63, p. 528-531, 1976.

54.KEIGHLEY, M.R.B.; DRYSDALE, R.B.; QUORAISHI, A.H.; et al. Antibiotics in biliary disease: the relative importance of antibiotic concentrations in the bile and serum. *Gut*, v. 17, p. 495-500, 1976.

55.KEIGHLEY, M.R.B.; LISTER, D.M.; JACOBS, S.I.; GILES, G.R. Hazards of surgical treatment due to microorganisms in the bile. *Surgery*, v. 75, p. 578-583, 1974.

56.KEIGHLEY, M.R.B. Microorganisms in the bile. A preventable cause of sepsis after biliary surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, v. 59, p. 328-334, 1977.

57.KOSOWSKI, K.; KARCZEWSKA, E.; KASPROWICZ, A.; et al. Bacteria in bile of patients with bile duct inflammation. *European Journal of Clinical Microbiology*, v. 6, p. 575-578, 1987.

58.KRASTEV, Z., VLADIMIROV, B., MATEVA, L., ALEXIEV, A. Quantitative assessment of severity of biliary tract infection. *Hepato-Gastroenterology*, v. 43, p. 792-795, 1996.

59.LAI, E.C.S.; PATERSON, I.A.; TAM, P.C.; et al. Severe acute cholangitis: The role of emergency nasobiliary drainage. *Surgery*, v. 107, p. 268-272, 1990.

- 60.LAI, E.C.S.; MOK, F.P.T.; TAN, E.S.Y.; et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *New England Journal of Medicine*, v. 326, p. 1582-1586, 1992.
- 61.LAU, J.Y.W.; IP, S.M.; CHUNG, S.C.S.; et al. Endoscopic drainage aborts endotoxaemia in acute cholangitis. *British Journal of Surgery*, v. 83, p. 181-184, 1996.
- 62.LEE,J.G. Role of endoscopic therapy in cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 93, p. 2016-2018, 1998.
- 63.LEE, W.J.; CHANG, K.J.; LEE, C.S.; CHEN, K.M. Surgery in Cholangitis: Bacteriology and Choice of antibiotic. *Hepato-gastroenterology*, v.39, p. 347-349, 1992.
- 64.LEESE, T.; NEOPTOLEMOS, J.P.; BAKER, A.R.; CARR-LOCKE, D.L. Management of cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *British Journal of Surgery*, v. 73, p. 988-992, 1986.
- 65.LEUNG, J.W.C.; SUNG, J.J.Y.; CHUNG, S.C.S.; BANEZ, V.P. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *The Lancet*, v. 1, p. 1307-1309, 1989.
- 66.LEUNG, J.W.C.; LING, T.K.W.; CHAN, R.C.Y.; et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointestinal Endoscopy*, v.40, p. 716-721, 1994.
- 67.LEUNG, J.W.C.; VENEZUELA, R.R. Cholangiosepsis: Endoscopic drainage and antibiotic therapy. *Endoscopy*, v. 23, p. 220-223, 1991.
- 68.LEWIS, R.T.; GOODALL, R.; MARIEN, B.; et al. Biliary bacteria, antibiotic use, and wound infection in surgery of the gallblader and common bile duct. *Archives of Surgery*, v. 122, p. 44-47, 1987.
- 69.LEVINE, J.G.; BOTET, J.; KURTZ, R.C. Microbiological analysis of sepsis complicating non-surgical biliary drainage in malignant obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 36, p. 364-368, 1990.
- 70.LIPSETT, P.A.; PITT, H.A. Acute Cholangitis. *Surgical Clinics of North America*, v. 70, p. 1297-1312, 1990.

- 71.LOU, M.A.; MANDAL, A.K.; ALEXANDER, J.L.; THADEPALLI, H. Bacteriology of the human biliary tract and the duodenum. *Archives of Surgery*, v. 112, p. 965 -967, 1977.
- 72.LYGIDAKIS, N.J. Incidence of bile infection in patients with choledocolithiasis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 77, p. 12-17, 1982.
- 73.LYGIDAKIS, N.J.; BRUMMELKAMP, W.H. The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, v.161, p. 465 - 469, 1985.
- 74.LYKKERGAARD-NIELSEN, M.; JUSTESEN, T. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 11, p. 437-446, 1976.
- 75.MADDOCKS, A.C.; NILSON, G.R.F.; TAYLOR, R. The bacteriology of the obstructed biliary tree. *Ann R Coll*, v.52, p. 316-319, 1973.
- 76.MAGUILNIK, I.; DE ALMEIDA, I.C.S.; ZIMMERMANN, H.H.; et al. Mecanismos de defesa da bile. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, v. 13, p. 13 - 18, 1994.
- 77.MAGUILNIK, I.; FLORES, C.; RECKZIEGEL,R.; et al. Escolha do antibiótico na colangite aguda: revisão bibliográfica. *GED*, v. 14, p. 283-287, 1995.
- 78.MALUENDA, F.; CSENDES, A.; BURDILES, P.; DIAZ, J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepato-gastroenterology*, v. 36, p. 132-135, 1989.
- 79.MARNE, C.; PALLARES, R.; SITGES-SERRA, A. Grangenous cholecystitis and acute cholangitis associated with anaerobic bacteria in bile. *European Journal of Clinical Microbiology*, v.5, p. 35-39, 1989.
- 80.McCUSCKEY, R.S.; McCUSKEY, P.A.; URBASCHEK, R.; URBASCHEK, B. Kupffer cell function in the host defense. *Reviews of Infectious Disease*, v. 9, supplement 5, p. s616-s619, 1987.
- 81.MOTTE, S.; DEVIÈRE, J.; DUMONCEAU, J.M.; et al. Risk factors for septicemia following

- endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology*, v. 101, p. 1374-1381, 1991.
- 82.MULLER, E.L.; PITT, H.A.; THOMPSON, J.E.; et al. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, v. 165, p. 285-292, 1987.
- 83.NIELSEN, M.L.; JUSTENSEN, J. Anaerobic and aerobic bacteriological studies in biliary tract disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v.11, p. 437-446, 1976.
- 84.NIEDERAU, C.; POHLMANN, U.; LÜBKE, H.; THOMAS, L. Prophylactic antibiotic treatment in therapeutic or complicated diagnostic ERCP: results of a randomized controlled clinical study. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 40, p. 533- 537, 1994.
- 85.O'CONNOR, M.J.; SCHWARTZ, M.L.; McQUARRIE, D.G.; SUMNER, H.W. Acute bacterial cholangitis. *Archives of Surgery*, v. 117, p. 437-441, 1982.
- 86.PALACIOS, J.M.; CORREA, R.V.; JIMENEZ, O. P.; GIGLIO, M.S. Estudio bacteriologico de la biliar del coledoco. *Boletín del Hospital San Juan de Dios*, v.38, p. 19-25, 1991.
- 87.PERROTTA, U.; FREIRE, E.S.; FREIRE, M. Colangite aguda supurada. *Boletim da Academia Nacional de Medicina*, v. março, p. 69 - 72, 1991.
- 88.PITT, H.A.; POSTIER, R.G.; CAMERON, J.L. Consequences of preoperative cholangitis and its treatment on the outcome of operation for choledocholithiasis. *Surgery*, v. 94, p. 447-452, 1983.
- 89.PITT, H.A.; POSTIER, R.G.; CAMERON, J.L. Biliary bacteria. Significance and alterations after antibiotic therapy. *Archives of Surgery*, v. 117, p. 445-449, 1982.
- 90.RAM, M.D. & GHARAVI, M.A. Biliary infection and the choice of antibiotics. *American Journal of Gastroenterology*, v.62, p. 134-138, 1974.
- 91.RAMIREZ, F.C.; McINTOSH, A.S.; DENNERT, B.; HARLAN, J.R. Emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography in critically ill patients. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 47, p. 368-371, 1998.
- 92.RAPER, S.E.; BARKER, M.E.; JONES, A.L.; WAY, L.W. Anatomic correlates of bacterial cholangiovenous reflux. *Surgery*, v. 105, p. 352-359, 1989.

93. ROSTON, A.D.; JACOBSON, I.M. Evaluation of the pattern of liver tests and yield of cholangiography in symptomatic choledocholithiasis: a prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 45, p. 394-399, 1997.
94. RUBEINSTEIN, J.P.; COHEN, H.; IADE, B.; et al. Infección de la vía biliar - comunicación preliminar. *Cirugía del Uruguay*, v. 56, p. 213-218, 1986.
95. SCHATTEN, W.E.; DESPREZ, J.D.; HOLDEN, W.D. A bacteriologic study of portal-vein blood in man. *Archives of Surgery*, v. 71, p. 404-409, 1955.
96. SCOTT-CONNER, C.E.H.; GROGAN, J.B.; SCHER, K.S.; BERNSTEIN, J. Impaired clearance of *Escherichia coli* bacteremia in early biliary obstruction. *The American Journal of Surgery*, v. 157, p. 210-214, 1989.
97. SCOTT-CONNER, C.E.H.; BERNSTEIN, J.M.; SCHER, K.S.; MACK, M.E. The effect of biliary obstruction on a gram-negative bacteremic challenge: a preliminary report. *Surgery*, v. 99, p. 679-683, 1986.
98. SCOTT-CONNER, C.E.H.; GROGAN, J.B. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *Journal of Surgical Research*, v. 57, p. 316-336, 1994.
99. SCOTT, A.S.; KHAN, G.A. Origin of bacteria in bile duct. *The Lancet*, v.2, p. 790-792, 1967.
100. SCOTT, A. J.. Bacteria and disease of the biliary tract. *Gut*, v.12, p.487-492, 1971.
101. SIEGEL, J.H.; RODRIQUEZ, R.; COHEN, S.A.; et al. Endoscopic management of cholangitis: critical review of an alternative technique and report of a large series. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 89, p. 1142-1146, 1994.
102. SIGMAN-IGRA, Y.; SCHWARTZ, D.; KONFORTI, N.; et al. Septicemia from biliary tract infection. *Archives of Surgery*, v. 123, p. 366-368, 1988.
103. SIMON, G.L.; GORBACH, S.L. The human intestinal microflora. *Digestive Disease and Sciences*, v. 31, p. 147s-162s, 1986.

- 104.SINANAN, M.N. Acute cholangitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 6, p. 571-599, 1992.
- 105.SKAR, V.; SKAR, A.G.; MIDTVEDT, T.; OSNES, M. Bacterial growth in the duodenum and in the bile of patients with gallstone disease treated with endoscopic papillotomy (EPT). *Endoscopy*, v.18, p. 10-13, 1986.
- 106.STEWART, L.; PELLEGRINI, C. A.; WAY, L.W. Cholangiovenous reflux pathways as defined by corrosion casting and scanning electron microscopy. *The American Journal of Surgery*, v. 155, p. 23-8, 1988.
- 107.STONE, H.H.; STROM, P.R.; FABIAN, T.C.; DUNLOP, W.E. Third-Generation Cephalosporins for polymicrobial surgical sepsis. *Archives of Surgical*, v. 118, p. 193-200, 1983.
- 108.STROBER, W.; JAMES, S.P. The immunopathogenesis of gastrointestinal and hepatobiliary disease. *JAMA*, v. 268, p. 2910-2917, 1992.
- 109.SUNG, J.Y.; COSTERTON, J.W.; SHAFFER, E.A. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Digestive Disease and Sciences*, v. 37, 689-696, 1992.
- 110.SUNG, J.Y.; SHAFFER, E.A.; OLSON, M.E.; et al. Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system. *Hepatology*, v. 14, p. 313-317, 1991.
- 111.SUNG, J.Y.; LEUNG, J.W.C.; OLSON, M.E.; et al. Demonstration of transient bacterobilia by foreign body implantation in feline biliary tract. *Digestive Disease and Sciences*, v. 36, p. 943-948, 1991.
- 112.SUNG, J.J.Y.; LYON, D.J.; SUEN, R.; et al. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 35, p. 855-864, 1995.
- 113.SUGIYAMA, M. & ATOMI, Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointestinal Endoscopy*, v.45, p. 143-146, 1997.

- 114.SUZUKI, Y.; KOBAYASHI, A.; OHTO, M.; et al. Bacteriological study of transhepatically aspirated bile. Relation to cholangiographic findings in 295 patients. *Digestive Disease and Sciences*, v.29, p. 109 - 115, 1984.
- 115.THOMPSON, J.; BENNION, R.S.; PITT, H.A. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surgery*, v. 8, p. 139-145, 1994.
- 116.THOMPSON, J. E.; PITT, H.A.; DOTY, J.E.; IRVING, C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, v. 171, p. 275-282, 1990.
- 117.THOMPSON, J.E.; BENNION, R.S.; DOTY, J.E.; et al. Predictive factors for bactibilia in acute cholecistitis. *Archives of Surgery*, v. 125, p. 261-264, 1990.
- 118.TOPAZIAN, M.; KOZAREK, R.; STOLER, R.; et al. Clinical utility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 46, p. 393- 399, 1997.
- 119.TORRES, O.G.; GRÁJEDA, O.; MORGESNSTERN, R.; et al. Bacterias, numero de colonias y factores de alto riesgo en bilis. Experiencia en 49 pacientes. *Gaceta Medica Boliviana*, v. 17, p. 1-4, 1993.
- 120.VAN DEN HAZEL, S.J.; SPEELMAN, P.; TYTGAT, G.N.J.; et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clinical Infectious Disease*, v. 19, p. 279-286, 1994.
- 121.VANDEPITTE, J.; ENGBAEK, K.; PIOT, P.; HEUCK, C.C. Procedimentos laboratoriais em bacteriologia clínica. Organização Mundial de Saúde- Genebra. Livraria e Editora Santos.
- 122.VITETTA, L.; SALI, A. Primary bile duct stones and bacterial activity. *HPB Surgery*, v. 6, p. 23-33, 1992.
- 123.WELLS, C.L.; JECHOREK, R.P.; GILLINGHAM, K.J. Relative contributions of host and microbial factors in bacterial translocation. *Archives of Surgery*, v. 126, p. 247-252, 1991.
- 124.WELLS, G.R.; TAYLOR, E.W.; LINDSAY, G., et al. Relationship between bile colonization,

high-risk factors and postoperative sepsis in patients undergoing biliary tract operations while receiving a prophylactic antibiotic. *British Journal of Surgery*, v. 76, p. 374-377, 1989.

125.WESTPHAL, J. F.; BROGRAD, J.M. Biliary tract infections. A guide to drug treatment. *Drugs*, v. 57, p. 81- 91, 1999.

126.WRIGHT, A.J. & WILKOSKE, J.C. Symposium on antimicrobial agents - Part II: The penicillins. *Mayo Clinics Procedures*, v. 66. p. 1047-1063, 1991.

127.YIO, X.Y.; JIN, B.; YIN, F.Z.; LI, X.J. Bile secretory immunoglobulin A in biliary infection and cholelithiasis. *Gastroenterology*, v. 102, p. 1000-1008, 1992.