

UNIVERSIDADE SANTO AMARO  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Rafael Rodrigues Lourencini

Diagnóstico e gravidade da colecistite aguda utilizando o Tokyo  
Guidelines 2018: verificação de sensibilidade e especificidade em uma  
amostra da população brasileira

São Paulo

2023

Rafael Rodrigues Lourencini

Diagnóstico e gravidade da colecistite aguda utilizando o Tokyo  
Guidelines 2018: verificação de sensibilidade e especificidade em uma  
amostra da população brasileira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucas Melo Neves  
Coorientador: Prof. Dr. Neil Novo

São Paulo

2023

Lourenicini, Rafael Rodrigues

Diagnóstico e gravidade da colecistite aguda utilizando o Tokyo Guidelines 2018: verificação de sensibilidade e especificidade em uma amostra da população brasileira/Ragfaerl rodrigues Lourencini. – São Paulo, 2023.

44 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Santo Amaro, 2023.

Orientador(a): Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Coorientador(a): Neil Novo.

1. Sensibilidade. 2.Colecistite aguda. 3. Tóquio Guidelines. I. Neves, Lucas Melo, orient. II. Novo, Neil, co-orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

Rafael Rodrigues Lourencini

Diagnóstico e gravidade da colecistite aguda utilizando o Tokyo  
Guidelines 2018: verificação de sensibilidade e especificidade em uma  
amostra da população brasileira

São Paulo 24 de janeiro de 2023

Banca Examinadora

---

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

---

Prof. Dr. Bernardo Mazzini Ketzer

---

Prof. Dr. Ana Paula Ribeiro

Conceito Final:

---

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Marcia e Ricardo que tornaram esse importante passo possível; minha irmã Marcelle, por quem tenho eterna admiração; e meu marido e grande amor Renan, que me incentivou e me apoiou por todo o processo.

## **AGRADECIMENTOS**

“ Quando se faz algo por alguém ou de alguém recebemos algum tipo de favor ou ajuda, o que se espera em retorno, pelo menos, é gratidão.”

Meus profundos agradecimentos a banca examinadora que com exemplar compreensão me permitiu estar aqui hoje.

Agradeço aos meus orientador e co-orientador, Dr. Lucas e Dr. Neil. Vocês souberam me impulsionar da melhor maneira, entendendo todas as limitações, para que chegássemos a este ponto.

Dr Bernardo: que privilégio poder encontrar um mentor de carreira e de vida tão desenvolvido. Você me apresentou ao principal: Inteligência emocional.

É fato que grande parte do caminho é de minha própria responsabilidade mas chegar até aqui não seria possível sem aprender com os mestres: Dr. Elias Ilias, Dr. Osvaldo de Castro e Dr. Mauricio Campanelli. Eu devo a vocês todo conhecimento técnico que possuo.

Brunella, sem você, com certeza este projeto não teria saído do papel. Literalmente. Agradeço ao universo por ter cruzado nossos caminhos logo ali, no início desta jornada. Que ela perdure por muito tempo.

## RESUMO

**Introdução:** Cálculos biliares, litíase biliar ou simplesmente colelitíase é a presença de cálculos no interior da vesícula biliar. Apresenta grande prevalência e idade, sexo feminino e obesidade são seus principais fatores de risco. Possuem três principais tipos conforme sua composição e podem levar a Colecistite aguda. Atualmente três principais vias patológicas podem explicar a colecistite aguda sendo que a presença de bactérias na bile é frequente mas não primordial para desenvolvimento da doença. O diagnóstico é firmado mediante avaliação clínico-laboratorial e de imagem e o tratamento quase sempre é cirúrgico. O Tokyo Guidelines 2018 (TG18) parece ser uma ferramenta útil e precisa no diagnóstico e estratificação de gravidade da colecistite aguda. Porém, as modalidades de imagem sugeridas pelo TG18 tem se diferido em precisão quando comparadas entre si (ultrassonografia e tomografia computadorizada), o que pode afetar a precisão do diagnóstico. **Objetivos:** Demonstrar a aplicabilidade dos critérios diagnósticos e de severidade do TG18 em uma amostra da população brasileira e verificar a sensibilidade e especificidade utilizando ultrassonografia ou tomografia computadorizada. **Métodos:** Foram considerados casos suspeitos todos paciente que apresentaram sintomas clínicos, locais e sistêmicos sugestivos de colecistite aguda. Estes foram submetidos a testes laboratoriais e de imagem e tendo seu diagnóstico firmado e severidade constatada, foram tratados conforme orientações do próprio guideline. Os resultados serão comparados com a análise anátomo-patológica da vesícula biliar. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, acima dos 18 anos, com história suspeita de colecistite aguda, que não possuíam contraindicação a infusão de contraste iodado endovenoso e a exposição a radiação. Foram excluídos portadores de injúria renal aguda, indivíduos alérgicos a contraste iodado, gestante e aqueles que durante o diagnóstico apresentaram outras patologias hepatobiliares ou abdominais ou que não foram submetidos a colecistectomia. **Resultados:** 46 indivíduos foram recrutados. Utilizando o Ultrassom (US) como método de imagem, o TG18 resultou em uma baixa especificidade (0,66) quando comparado a tomografia computadorizada (TC) (0,88). A sensibilidade de ambos foi elevada (0,97 para o US e 0,94 para a TC). **Discussão:** O ultrassom revelou uma grande quantidade de falsos negativos, número esse que diminuiu quando o método de imagem foi a TC. **Conclusão:** O uso do TG18 para o diagnóstico de colecistite, quando eleita a TC como método de imagem, apresentou uma alta especificidade em comparação ao US. Ambos apresentaram boa sensibilidade.

**Palavras-chave:** Sensibilidade; Especificidade; Tóquio Guideline; Colecistite aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gallstones, biliary lithiasis, or simply cholelithiasis is the presence of stones inside the gallbladder. The vast majority are asymptomatic, when symptomatic they are responsible for the main gastrointestinal complaint seen in the emergency room. It has a high prevalence and age, female sex and obesity are its main risk factors. According to their composition, they have three main types and can lead to acute cholecystitis. Currently, three main pathological pathways can explain acute cholecystitis and the presence of bacteria in the bile is frequent but not essential for the development of the disease. The diagnosis is established through clinical-laboratory and imaging evaluation and the treatment is almost always surgical. The Tokyo Guideline 2018 (TG18) it seems to be valuable and accurate tool in the diagnosis and stratification of acute cholecystitis, but the choice of image modality seems to influence the sensibility and the specificity **Objectives:** To demonstrate the applicability of TG18 diagnoses a severity criterium in a Brazilian sample and verify the sensibility and specificity using ultrasound and computer tomography **Methods:** All patients who present local and systemic clinical symptoms suggestive of acute cholecystitis was considered suspicious cases. These were submitted to laboratory and imaging tests and having their diagnosis confirmed and severity verified, they were treated according to the guidelines. The results were compared with the anatomopathological analysis of the gallbladder. Individuals of both sexes, over 18 years of age, with a suspected history of acute cholecystitis, who have no contraindication to intravenous iodinated contrast infusion and exposure to radiation was included. Patients with acute kidney injury, individuals allergic to iodinated contrast, pregnant women, and those who during the diagnosis present other hepatobiliary or abdominal pathologies or who do not undergo cholecystectomy were excluded. **Results:** 46 people were included. Using ultrasonography as an imaging modality, TG18 showed a decreased specificity (0.66) if compared to computed tomography (0.88). The sensitivity of TG18 was comparable to that of ultrasonography (0.97), as well as computed tomography (0.94). **Discussion:** Ultrasonography revealed a greater number of false negatives, which dropped after the adoption of computed tomography as an imaging modality. **Conclusions:** The use of TG18 for the diagnosis of acute cholecystitis using computed tomography led to better identification of individuals with acute cholecystitis, with ultrasonography having a lower specificity if compared to computed tomography. They showed similar sensitivity, though.

**Keywords:** Sensitivity; Specificity; Tokyo Guidelines; Acute cholecystitis.

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Fluxograma de recrutamento e inclusão.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características da amostra

Tabela 2 - Número de diagnósticos pelo TG18 (usando US como critério de imagem) e histopatologia.

Tabela 3 - Número de diagnósticos pelo TG18 (usando TC como critério de imagem) e histopatologia.

## LISTA DE ABREVIATURAS E/ OU SIGLAS

°C: Graus Celsius

%: Porcentagem

µL: Microlitros

BHI: Brain Heart Infusion

BPM: Batimentos por minuto

CA: Colecistite aguda

CAA: Colecistite acalculosa aguda

CC: Colecistite crônica

CCA: Colecistite calculosa aguda

EDTA: ácido etilenodiamino-tetracético

FC: Frequência cardíaca

FR: Frequência respiratória

FIDI: Fundação Instituto de Pesquisa e Estudo de Diagnóstico por Imagem

Gama GT : Gama glutamil transferase

g/dL: Gramas por decilitro

HCD: Hipocôndrio direito

HDL: High density lipoprotein

IMC: Índice de massa corpórea

Kg: Quilos

mmHg: Milímetros de mercúrio

m²: Medição por metro quadrado

mg/dL: Miligramas por decilitro

PAS: Pressão arterial sistêmica

PCR : Proteína C-reativa

QSD: Quadrante superior direito

RM: Ressonância magnética

SIDA: Síndrome da imunodeficiência adquirida

SpO<sub>2</sub> : Saturação venosa de Oxig nio

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TG13: Tokyo guidelines 2013

TG18: Tokyo Guidelines 2018

TGO: Transaminase oxalacética

TGP: Transaminase pirúvica;

US: Ultrassom

UI/L: Unidades internacionais por litro

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
2.1 Colecistite aguda.....	14
2.2 Patogênese .....	16
2.3 Tokyo Guidelines.....	18
<b>3 OBJETIVO .....</b>	<b>19</b>
3.1 Objetivo geral.....	19
3.2 Objetivos específicos .....	20
3.3 Hipótese .....	20
<b>4 MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
4.1 Desenho do estudo e participantes.....	20
4.2 Critérios de inclusão.....	20
4.3 Critérios de exclusão.....	21
4.4 Instrumentos de coleta de dados .....	21
4.5 Critérios diagnósticos do Tokyo Guidelines 2018.....	21
4.6 Critérios de e de severidade do Tokyo Guidelines 2018.....	21
4.7 Ultrassonografia de abdome total.....	22
4.8 Tomografia computadorizada .....	22
4.9 Análise Anatomopatológica .....	22
4.10 Procedimentos.....	23
4.11 Análise estatística .....	24
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Cálculos biliares, litíase biliar, calculose da vesícula biliar ou simplesmente colelitíase é definida pela presença de cálculos no interior da vesícula biliar, que em sua grande maioria é assintomática, porém quando sintomática, é tida como principal causa de hospitalização por queixas gastrointestinais <sup>1,2</sup>. Apresenta alta prevalência variando por região geográfica, sendo mais alta em caucasianos, americanos e hispânicos quando comparado a europeus e sul-africanos <sup>3,4</sup>.

Idade, sexo feminino, índice de massa corpórea (IMC), colesterol não HDL e pólipos na vesícula biliar são determinantes independentes para a formação de cálculos <sup>5</sup>. Rara na infância, a prevalência de colelitíase aumenta com a idade atingindo seu platô por volta da quinta a sexta décadas de vida <sup>5</sup>.

Os cálculos apresentam três principais tipos conforme sua composição:

(i) cálculos formados por colesterol; (ii) cálculos de pigmentos negros; (iii) cálculos de pigmentos marrons. Os formados por colesterol são os mais comuns e ocorrem em indivíduos com tendência genética ou ambiental para a precipitação do colesterol. Admirand e Small foram pioneiros ao estudar os princípios físico-químicos da bile e assim demonstrar como as diferentes concentrações de sais biliares, lecitina, colesterol e sua supersaturação poderiam influenciar a litogênese <sup>1,6</sup>. Cálculos de pigmentos negros geralmente estão associados a hemólise e cálculos de pigmentos marrons à infecção ou infestação do sistema biliar <sup>4,7</sup>.

Adicionalmente ao termo colelitíase, o termo colecistite é empregado para designar a inflamação da vesícula biliar. A colecistite aguda (CA) é uma síndrome determinada por dor em hipocôndrio direito, febre e leucocitose associada a inflamação da vesícula biliar <sup>8</sup>. Se desenvolve em grande maioria na presença de cálculos biliares podendo em até dez por cento dos casos ser alitiásica - inflamação da vesícula biliar sem a presença de cálculos biliares <sup>9</sup>. Acomete de sete a onze por cento dos portadores de colelitíase sintomática em até 11 anos do início dos sintomas <sup>10,11</sup>. Estudos recentes demonstram que associada a obstrução do ducto cístico, a presença da lisolecitina, produto da degradação da lecitina, pela fosfolipase A, presente na mucosa da vesícula biliar, parece ter papel fundamental na patogênese da inflamação <sup>12</sup>. Prostaglandinas responsáveis pela contração da vesícula biliar e absorção de fluidos também parecem ter papel importante no desenvolvimento da colecistite aguda <sup>13</sup>.

A infecção da bile é de grande relevância na fisiopatologia da doença porém nem todo paciente com colecistite tem a bile infectada. As espécies mais comumente isoladas são *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* e *Enterobacter* <sup>14</sup>.

O tratamento da colecistite aguda é predominantemente cirúrgico, por via laparoscópica e o avanço da doença pode levar a complicações tais como: colecistite gangrenosa, perfuração, colecistite enfisematosa, fistula colecistoentérica e íleo biliar <sup>15, 16</sup>.

O diagnóstico da colecistite aguda historicamente baseia-se na anamnese clínica e exame físico sugestivos, alterações laboratoriais que demonstrem a presença de uma infecção/inflamação, além de um exame de imagem que demonstre sinais diretos e indiretos inflamação da vesícula biliar <sup>17, 18</sup>. A tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste endovenoso é um exame de alta sensibilidade e moderada especificidade e na maioria das vezes desnecessário para o diagnóstico. O padrão-ouro para a caracterização da doença é a análise anátomo-patológica do espécime cirúrgico proveniente da colecistectomia.

Também usado em pesquisas relacionadas ao assunto, o “*Tokyo Guidelines 2013 critérios diagnósticos e gradiente de severidade da colecistite aguda*” (TG13), publicado primeiramente em 2007 e revisado recentemente em 2018, onde foi renomeado (*Tokyo Guidelines 2018*” - TG18), tornou-se uma ferramenta fidedigna com sensibilidade e especificidade adequadas quando aplicada na rotina <sup>8, 19-21</sup>. Porém até o momento, ao melhor do nosso conhecimento esta ferramenta não foi traduzida para língua portuguesa e validada em uma amostra de pacientes brasileiros.

Por outro lado, alguns outros autores tem demonstrado sensibilidades e especificidades divergentes a essas encontradas por Yokoe et al. ao aplicar os critérios diagnósticos do TG18 em suas respectivas populações <sup>37,43</sup>.

Assim, esse estudo se justifica pela alta prevalência da colecistite aguda no mundo, sendo então necessário a validação de ferramentas que possam ser amplamente usadas nas diferentes populações com objetivo de padronizar tratamentos e diminuir complicações.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Colecistite aguda**

Colecistite refere-se a inflamação da vesícula biliar, podendo ela se manifestar de diferentes formas, desde as mais comuns como a aguda ou crônica, litiásica ou

alitiásica <sup>8</sup> até as formas mais raras, como a xantogranulomatosa e por torção da vesícula biliar <sup>22</sup>. Especificamente a colecistite aguda, trata-se de uma síndrome determinada por dor em hipocôndrio direito, febre e leucocitose associada a inflamação da vesícula biliar <sup>8</sup>. É uma doença comum que pode se apresentar desde estágios leves e iniciais até quadros onde já existe necrose, perfuração do órgão e comprometimento sistêmico <sup>23</sup>. É a principal complicação apresentada por portadores de colelitíase e apesar de comum, tem potencial gravidade podendo a mortalidade chegar a três por cento. A morbidade aumenta conforme a idade e as comorbidades do doente sendo a mortalidade nestes grupos, ainda maior <sup>24</sup>.

A inflamação se desenvolve normalmente na presença de cálculos biliares podendo em até dez por cento dos casos ser alitiásica <sup>9</sup>. Outros fatores de risco relacionados a colecistite calculosa aguda (CCA) são: obesidade, uso de diuréticos tiazídicos, quimioterapia arterial hepática trans-cateter, terapia de reposição hormonal e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Já nos casos de colecistite acalculosa, os principais fatores de risco relacionados são queimaduras, cirurgias, traumas e nutrição parenteral <sup>22</sup>.

A colecistite aguda alitiásica (CAA), apesar de incomum, é uma inflamação, potencialmente fatal, da vesícula biliar, em pacientes previamente enfermos que não possuem cálculos biliares. É responsável por apenas 10% de todas as colecistites porém com maior morbimortalidade quando comparada as calculosas, justamente por se apresentar rotineiramente em indivíduos em estado prévio grave cujo diagnóstico muitas vezes passa despercebido <sup>25</sup>. Geralmente provém de uma hipomotilidade do órgão levando a estase biliar e conseqüente aumento na pressão exercida na parede da vesícula biliar. Este aumento das pressões exercidas na parede da vesícula pode levar a isquemia do órgão que associada ou não a proliferação bacteriana oriunda da estase da bile, oferece um risco maior de perfuração e conseqüente mortalidade, podendo chegar a até 30% dos casos <sup>25</sup>.

A colecistite aguda litiásica acomete de sete a onze por cento dos portadores de colelitíase sintomática em até 11 anos do início dos sintomas <sup>10, 11</sup>. Estima-se que aproximadamente um terço dos indivíduos com colelitíase irá desenvolver sintômas relacionados. Destes, setenta a oitenta por cento irão vivenciar a experiência de uma cólica biliar sendo que mais de noventa por cento das pessoas que experimentaram uma cólica biliar vão ter recorrência dos sintomas em até dez anos <sup>26</sup>. É responsável por até vinte por cento das admissões hospitalares por doenças do trato biliar o que

representa aproximadamente 200 mil novos diagnósticos por ano nos Estados Unidos da América <sup>26-28</sup>.

Estima-se que a prevalência da colelitíase no Brasil em 2017 foi de 125 novos casos para cada 100 mil habitantes e que o diagnóstico de colecistite aguda tenha sido feito em 12,5 indivíduos para cada 100 mil habitantes. A taxa de mortalidade por colecistite aguda em 2016 foi de 0,88 por 100 mil habitantes e segundo Graciano et al, em estudo ecológico por tendência temporal, tanto a prevalência de colelitíase quanto colecistite aguda e mortalidade aumentaram em comparação a 2008 <sup>29</sup>.

## 2.2 Patogênese

Algumas teorias têm sido propostas para explicar a patogênese da colecistite aguda <sup>12</sup>. A obstrução do ducto cístico associada a oclusão da artéria cística podem acontecer em concomitância ou isoladamente levando assim ao desenvolvimento da inflamação <sup>30</sup>. Quando um cálculo obstrui o ducto cístico, os vasos sanguíneos presentes na parede do colo da vesícula são pressionados causando uma desordem circulatória que será responsável pela congestão e o edema da parede do órgão. A vesícula biliar torna-se distendida, porém com suas características histológicas preservadas. Esta fase é denominada edematosa e pode durar até 4 dias.

A presença da lisolecitina, produto da degradação da lecitina, catalisada pela fosfolipase A, presente na mucosa do órgão, parece ter papel fundamental na fisiopatologia da inflamação já que este produto só é encontrado na bile de indivíduos com colecistite. Esta enzima parece ser produzida frente a um trauma sofrido na parede da vesícula biliar pelo atrito com os cálculos <sup>12</sup>.

Prostaglandinas responsáveis pela contração da vesícula biliar e absorção de fluidos também parecem ter papel central no desenvolvimento da colecistite aguda. Esta hipótese é suportada pela observação da redução da pressão intra-luminal da vesícula naqueles indivíduos que recebem inibidores de prostaglandinas <sup>13</sup>.

A progressão da desordem circulatória culmina na estase sanguínea e consequente necrose tecidual além de focos de hemorragia. Com o aumento do edema e da pressão exercida na parede dos vasos, a oclusão da artéria cística pode acontecer devido a formação de coágulos intra-luminais, perpetuando assim a necrose. Neste período, que na maioria das vezes ultrapassa o quinto dia do início da doença, podem ocorrer perfurações na parede da vesícula e consequentemente contato da bile com o peritônio.

A fase purulenta se inicia com a migração e o acúmulo de leucócitos nas paredes necrosadas do órgão. A inflamação é vigorosa e as paredes da vesícula tornam-se hipertônicas e concêntricas. Abscessos intra-murais contendo altas concentrações de colesterol e sais biliares também podem ser identificados <sup>30, 31</sup>.

Apesar da infecção da bile possuir grande importância na fisiopatologia da doença, apenas 22 a 46% dos pacientes com colecistite tem a bile colonizada. As espécies mais comumente isoladas são *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* e *Enterobacter* <sup>14</sup>.

Indivíduos idosos e diabéticos frequentemente apresentam formação gasosa na parede e/ou na luz da vesícula biliar, oriundo do metabolismo de microrganismos anaeróbios. Esta entidade é denominada colecistite enfisematosa e denota sinal de gravidade <sup>22</sup>.

A colecistite xantogranulomatosa ocorre pela infiltração de bile na parede da vesícula, causando degradação tecidual e formação de granulomas.

A colecistite crônica (CC) é caracterizada pela deposição permanente de células inflamatórias na parede da vesícula biliar, vista em análise histopatológica. Sua significância clínica ainda é questionável. É invariavelmente associada a presença de litíase biliar e parece ser relacionada a constante irritação da parede do órgão pelo atrito com os cálculos e também por ataques recorrentes de colecistite aguda <sup>22</sup>.

Dor aguda no quadrante superior direito (QSD) do abdome é um sintoma frequente que leva o indivíduo a procurar atendimento médico e geralmente é atribuída a uma afecção hepática ou biliar <sup>32</sup>. Sintomas biliares agudos são, geralmente secundários a calculose biliar e podem variar de uma simples cólica biliar até uma Colangite grave com choque séptico <sup>29, 32</sup>.

Nas colecistites agudas o sinal clínico mais comum é a dor abdominal em hipocôndrio direito (HCD) ou epigástrico, que apresenta sensibilidade variando de 56% a 93% e especificidade entre 0% e 96%. A dor pode irradiar para a região escapular direita, e com duração superior a quatro horas, normalmente ocorre em paciente com histórico de episódios álgicos semelhantes, sendo frequentemente desencadeada pela ingestão de alimentos gordurosos.

Segundo Miura et al outros sinais e sintomas comumente referidos compreendem: náuseas (31-73%), vômitos (60-83%), febre superior a 38°C (cerca de 30%), defesa muscular (30-58%), tumoração palpável (14-25%) e sinal de Murphy

(48-65%). O Sinal de Murphy, quando presente, possui uma sensibilidade de 62% e uma especificidade de 96% para o diagnóstico <sup>33</sup>.

Icterícia também pode estar presente em 5 a 15% dos pacientes com colecistite, e decorre geralmente de uma compressão extrínseca da via biliar devido a processo inflamatório. Em cerca de 1% dos casos de colecistite a icterícia é secundária a síndrome de Mirizzi, que é caracterizada pela obstrução extrínseca da via biliar por um cálculo presente no ducto cístico ou no infundíbulo da vesícula biliar <sup>34</sup>.

Os achados laboratoriais mais comuns na colecistite são a leucocitose com predomínio de células jovens e o aumento da proteína C reativa (PCR). O aumento das bilirrubinas e das enzimas caniculares (Fosfatase alcalina e Gama-Glutamiltransferase) é incomum nas colecistites não complicadas desde que a obstrução seja restrita ao ducto cístico. Quando presentes, deve-se suspeitar de obstrução das vias biliares principais e de colangite <sup>34</sup>.

A elevação das transaminases também pode acontecer em uma parcela de pacientes e quando presente se justifica devido quadros de hepatites trans-infecciosas <sup>34</sup>.

O Ultrassom (US) é uma ferramenta útil no diagnóstico e na diferenciação de patologias cirúrgicas das não cirúrgicas e deve ser usado como primeira opção de exame nesses pacientes <sup>32</sup>. Outras modalidades de imagem com diferentes sensibilidades e especificidades podem ser utilizadas na elucidação diagnóstica. Segundo Kiewiet et al, em uma metanálise realizada, a sensibilidade e a especificidade da Cintilografia são mais altas quando comparadas a sensibilidade e a especificidade do ultrassom e da Ressonância magnética de abdome (RM). A Tomografia computadorizada de abdome e o Ultrassom endoscópico também são passíveis de serem utilizados <sup>35</sup>.

### **2.3 Tokyo Guidelines**

Com o intuito de padronizar o diagnóstico da colecistite aguda e pressupor a gravidade do quadro, pela primeira vez em 2007 um guideline foi desenvolvido. Revisado em 2013 e renomeado *Tokyo Guidelines 2013*, orientava critérios clínicos, laboratoriais e de imagem para a confirmação do diagnóstico e presumia sinais e sintomas que podem estipular a agressividade da doença<sup>19</sup>.

Presença do sinal de Murphy, ou dor e defesa voluntária, ou tumoração no quadrante superior direito do abdome são considerados sinais clínicos locais e associados a febre, leucocitose e elevação da proteína C reativa (sinais sistêmicos) levam a suspeição da doença. Pelo menos um de cada desses critérios somados a um exame de imagem que demonstre a inflamação da vesícula biliar confirma o diagnóstico de colecistite aguda (amostra de pacientes asiáticos) com sensibilidade e especificidade de 91,2% e 96,9% respectivamente <sup>19</sup>. Este mesmo guideline sugere uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 80% para o diagnóstico pelo ultrassom, e uma sensibilidade de 80 a 90% da cintilografia<sup>19</sup>.

Já em 2018 uma nova revisão denominada *Tokyo Guidelines 2018* trouxe novas diretrizes de tratamento e condutas em colecistite aguda baseando-se principalmente nos resultados encontrados previamente. Os critérios de gravidade, já estipulados em 2013, classificando a doença em leve, moderada e grave, levando em conta presença ou não de disfunção orgânica, evidenciada principalmente por disfunção cardiológica, respiratória, renal, hepática, neurológica e/ou hematológica direcionam etapas e possibilidades de tratamento sempre com objetivo de indicar a colecistectomia por videocirurgia de maneira precoce <sup>36</sup>.

Nos casos considerados graves, ou seja, onde a disfunção orgânica é presente, a antibioticoterapia adequada e o manejo das disfunções devem ser realizados e a possibilidade de colecistectomia precoce deve ser preferida à drenagem da vesícula <sup>36</sup>.

Nos casos moderados, onde a leucocitose é elevada ou existe tumoração palpável no hipocôndrio direito ou o tempo de início dos sintomas ultrapassa 72 horas ou o exame de imagem revela sinais de gravidade, a antibioticoterapia também deve preceder o procedimento cirúrgico que deve acontecer de forma urgente <sup>36</sup>.

Por fim, naqueles casos considerados leves, que por definição não se enquadram nos demais, a cirurgia minimamente invasiva deve acontecer também de forma precoce, não necessitando muitas vezes de terapia antimicrobiana <sup>36</sup>.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Verificar se o diagnóstico de colecistite aguda utilizando o TG18 com achados de imagem pela ultrassonografia ou pela tomografia computadorizada apresentam diferenças quanto os valores de especificidade e sensibilidade.

### **3.2 Objetivos específicos**

Avaliar o perfil clínico, laboratorial, de imagem e cirúrgico dos pacientes diagnosticados e tratados por colecistite aguda em um hospital da zona sul do município de São Paulo.

### **3.3 Hipótese**

Nossa hipótese é que ao utilizarmos o “*Tokyo Guidelines 2018*” considerando diferentes estratégias para os achados de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada), valores diferentes serão verificados para especificidade e sensibilidade do TG18 para diagnóstico de colecistite aguda.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo e participantes**

Este estudo, foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local (anexo A) (Universidade Santo Amaro, protocolo 4.988.800 - Hospital Geral do Grajaú, protocolo 51681521.0.3001.5447) e de acordo com a declaração de Helsinkí, todos os participantes preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo B) para a participação. Com desenho observacional transversal, incluímos no recrutamento todos os pacientes com história suspeita de colecistite aguda admitidos no setor de emergência de um hospital de nível secundário da zona sul de São Paulo, de dezembro de 2021 a agosto de 2022, oriundos de outros hospitais ou por demanda espontânea e que atendiam aos critérios de inclusão. Mediante confirmação do diagnóstico, foi oferecido o tratamento cabível.

### **4.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, acima dos 18 anos, com historia suspeita de colecistite aguda, que não possuíam contraindicação a infusão de contraste iodado endovenoso e a exposição a radiação, que foram atendidos no setor de emergência de um Hospital da zona Sul de São Paulo.

### **4.3 Critérios de exclusão**

Foram considerados critérios de exclusão: portadores de injúria renal aguda que contraindicasse a infusão de contraste iodado, indivíduos sabidamente alérgicos a contraste iodado, gestante e aqueles que apresentarem durante as fases diagnósticas outras patologias hepatobiliares ou abdominais ou que não fossem submetidos a tratamento que resulte em colecistectomia.

### **4.4 Instrumentos de coleta de dados**

Para determinar o diagnóstico de colecistite foi utilizado o Tokyo Guidelines 2018, considerando para os achados de imagem: (i) ultrassonografia de abdome; (ii) tomografia computadorizada de abdome total com contraste endovenoso. A análise patológica da vesícula biliar foi considerada o padrão ouro para definição do diagnóstico de colecistite aguda. Adicionalmente foram coletadas informações disponíveis por meio de entrevista e exames de rotina do paciente (Anexos C, D e E).

### **4.5 Critérios diagnósticos do Tokyo Guidelines 2018**

- A. Sinais de inflamação local: sinal de Murphy; tumoração, dor ou defesa no hipocôndrio direito.
- B. Sinais de inflamação sistêmica: Febre, Leucocitose, Elevação da Proteína C reativa.
- C. Achados de imagem: edema da parede da vesícula biliar, distensão do órgão, borramento da gordura peri-vesicular, coleções ou fluidos identificados na ultrassonografia de abdome superior.

O diagnóstico se faz na presença de pelo menos um item de cada categoria. A presença apenas de sinais de inflamação local e sistêmica sugerem a suspeita porém não confirmam o diagnóstico.

### **4.6 Critérios de e de severidade do Tokyo Guidelines 2018**

Grau III: Colecistite aguda severa.

Colecistite aguda com disfunção de algum dos seguintes sistemas: cardiovascular, neurológico, respiratório, renal ou hematológico; evidenciado por alterações em exame físico ou exames laboratoriais.

Grau II: Colecistite aguda moderada.

Colecistite aguda associada a algum dos seguintes achados: contagem de leucócitos acima de 18 mil células, tumoração palpável no quadrante superior direito, duração acima de 72 horas, achados de imagem compatíveis com gravidade.

Grau I: Colecistite aguda leve.

Qualquer colecistite aguda que não se enquadre nos outros graus em paciente com baixo risco cirúrgico.

#### **4.7 Ultrassonografia de abdome total**

Técnica difundida no diagnóstico da colecistite aguda, o ultrassom apresenta sensibilidade e especificidade elevadas (88% 80% respectivamente). Achados como aumento da espessura da parede do órgão, hiperdistensão da vesícula biliar, presença de gás e Murphy ultrassonográfico contribuem no aumento da especificidade do diagnóstico. A sensibilidade e especificidade para detecção de cálculos chega a 84 e 99 por cento respectivamente <sup>22</sup>.

Neste estudo foi utilizado um aparelho da marca Philips Modelo HD7 (Philips Medical Systems, Barueri, São Paulo).

#### **4.8 Tomografia computadorizada**

A tomografia computadorizada de abdome com contraste endovenoso apesar de muitas vezes desnecessária no diagnóstico da colecistite aguda, pode ser realizada como maneira de excluir outro possível diagnóstico ou mesmo na presença de forte suspeita porém com ultrassom não evidenciando colecistite aguda.

Possui sensibilidade de 94% e especificidade de 59% no diagnóstico da doença. Edema da parede da vesícula biliar, coleções e bile hiper-atenuante são achados comumente encontrados na colecistite aguda <sup>23, 24</sup>.

Para este estudo, foi utilizado um tomógrafo da marca Siemens Somatom Go.Top (Siemens, Erlangen, Alemanha).

#### **4.9 Análise Anatomopatológica**

A análise histopatológica da vesícula biliar foi realizada através de cortes preparados e corados pela técnica hematoxilina-eosina.

Conforme a rotina já estabelecida, o espécime foi enviado para análise no laboratório de apoio do hospital.

#### 4.10 Procedimentos

Mediante história clínica suspeita foram investigados alguns sinais de inflamação local: Sinal de Murphy (Interrupção abrupta da inspiração devido a dor ocasionada pela mão do examinador pressionando gentilmente o quadrante superior direito do abdome) e/ou a presença de tumoração, dor ou tensão no quadrante superior direito do abdome.

A presença inflamação sistêmica foi definida por febre ( $T^{\circ}C > 37,8^{\circ} C$ ) aferida pela equipe de enfermagem, através de termômetro digital, no momento da admissão e triagem. Saturação, frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR) bem como pressão arterial sistêmica (PAS) foram obtidas através de monitor automático da marca Dixtal.

A coleta de sangue para análise foi feita através de punção venosa por sistema a vácuo e o material colhido, armazenado em tubos específicos. Para a realização do hemograma, 4 mililitros de sangue foram armazenados em tubo contendo EDTA (ácido etilenodiamino-tetracético) e posteriormente analisados por citometria de fluxo em aparelho Cell Dyn Rubi. A dosagem da Proteína C reativa foi obtida através de soro previamente coletado em tubo seco com gel separador de coagulo e analisado por espectrofotometria em aparelho Architect Plus C4000.

A dosagem de Bilirrubinas, Creatinina, Ureia, Amilase, Fosfatase Alcalina, Gama-Glutittransferase e transaminases também foi obtida através do soro analisado em aparelho Architect Plus C4000 e seus reagentes específicos.

Para realização da ultrassonografia os pacientes foram submetidos a jejum de 6 horas sendo as imagens obtidas pelo aparelho da marca Philips Modelo HD7 (Philips Medical Systems, Barueri, São Paulo), analisadas em tempo real por um médico radiologista e relatadas em laudo médico digital incluídos no sistema MyVue Carestream.

A tomografia computadorizada de abdome foi realizada por tomógrafo da marca Siemens Somatom Go.Top (Siemens, Erlangen, Alemanha) e as imagens obtidas após infusão de contraste iodado em cateter venoso periférico de calibre 20 no volume pré estabelecido pelo peso conforme protocolo institucional do FIDI (Fundação Instituto de Pesquisa e Estudo de Diagnóstico por Imagem), analisadas por telemedicina e relatadas em laudo médico digital pelo sistema MyVue Carestream.

Todas as variáveis utilizadas foram coletadas de ficha de atendimento anexa à prescrição "Colecistite aguda" desenvolvida e inserida no sistema eletrônico de prontuários médicos do hospital (Sistema MV) no inicio deste estudo.

A partir do diagnóstico de colecistite aguda o paciente foi classificado conforme a severidade da doença e o tratamento instituído. Antibioticoterapia conforme protocolo institucional, analgesia adequada, correção de distúrbios orgânicos associados foram instaurados até decisão pelo tratamento cirúrgico.

Durante o procedimento cirúrgico foram obtidos os seguintes dados: via de acesso cirúrgico, conversão para laparotomia, grau de Parkland, a necessidade ou não de estudo a via biliar com colangiografia intra-operatória bem como necessidade de drenagem da via biliar ou da cavidade abdominal.

Após a retirada da vesícula, uma amostra colhida por swap estéril, da parede interna da vesícula biliar, foi transportada até o laboratório em meio de cultura Stuart e posteriormente inoculada em meios de cultura MacConkey, Agar sangue, Agar chocolate e Enterococosele por 72 horas. Nas amostras onde houve crescimento bacteriano uma nova incubação em meio de enriquecimento BHI a 37°C foi feita e posteriormente, uma alicota foi inoculada em meio de cultura Muller Hinton com antibióticos selecionados a partir do germe isolado.

Uma amostra do calculo biliar, quando presente, foi colhida e armazenada em tubo Falcon para posterior análise macroscópica.

A análise anatomopatológica do espécime retirado foi realizada pelo laboratório de apoio do hospital. Foram considerados indícios de inflamação: proliferação fibrosa em meio aos feixes musculares, acúmulo de exudato purulento, focos hemorrágicos, áreas de necrose, congestão capilar e descamação epitelial.

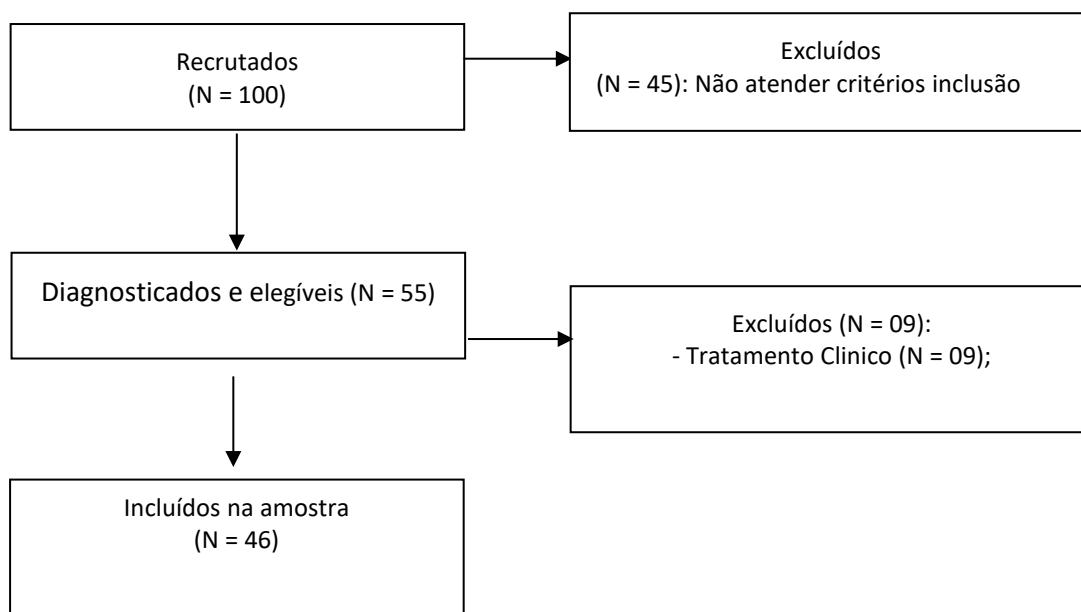
#### **4.11 Análise estatística**

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se software SPSS (IBM, versão SPSS 20.0, Chicago, IL). Os testes de Shapiro-Wilk e Levene foram utilizados para determinar a normalidade e a igualdade de variância, respectivamente. Os dados de característica amostrais são apresentados em média e desvio padrão. Para avaliar a precisão de um teste, usamos resultados do teste e do procedimento padrão de referência (aqui adotado como o exame anatomo-patológico) para determinar o estado da doença (colecistite aguda). Assumimos que o procedimento padrão de referência é 100% preciso para determinar a presença de colecistite aguda ou a ausência. O Diagnóstico pelo Tokyo Guidelines foi utilizado como teste a ser comparado.

## 5 RESULTADOS

Um total de 100 pacientes foi recrutado. Destes 45 indivíduos foram excluídos por não obedecerem os critérios de inclusão (4 indivíduos com injúria renal, 2 indivíduos sabidamente alérgicos a contraste iodado, 3 mulheres gestantes, 6 indivíduos apresentaram outros distúrbios hepatobiliares durante o processo de diagnóstico e 30 indivíduos apresentaram diagnóstico de outras doenças abdominais. Dos 55 paciente eleitos, 9 foram excluídos por serem submetidos a tratamento clínico e 46 pacientes que receberam o diagnóstico de colecistite aguda foram submetidos ao tratamento cirúrgico como mostra o quadro 1.

Quadro 1. Fluxograma de recrutamento e inclusão.



Legenda: N = número de pessoas.

Uma vez validados os dados, nos coletamos informações sobre 46 pacientes como demonstra a tabela 1 com objetivo de obter as características da população estudada.

Tabela 1 - Característica da amostra

Variável	Média ± Desvio padrão	Mínimo e máximo
Idade (anos)	47.6 ± 16.5	18 – 79
Dias entre a admissão e a cirurgia	2.2 ± 2.6	0 – 14
Batimento cardíaco (BPM)	81.9 ± 16.1	40 – 124
Pressão arterial sistólica(mmHg)	133.2 ± 24.1	78 – 198
Temperatura (graus Celsius)	36.2 ± 0.4	35.4 – 37.1
Saturação (SpO2%)	97.3 ± 2.2	91 – 100
Hemoglobina (g/dL)	13.4 ± 1.9	9.9 – 17.0
Hematocrito (%)	40.5 ± 5.5	30.4 – 55.1
Leucograma (µL)	12.8 ± 5.7	3.7 – 32.4
Plaquetas (µL)	245.0 ± 66.9	134 – 423
Bilirrubina total (mg/dL)	0.9 ± 1.0	0.15 – 5.86
Bilirrubina direta (mg/dL)	0.5 ± 0.8	0.11 – 4.79
Creatinina (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.6 – 1.7
Ureia (mg/dL)	32.2 ± 18.4	11 – 89
Amilase (UI/L)	52.6 ± 27.2	22 – 150
Fosfatase alcalina (UI/L)	101.5 ± 54.5	46 – 317
Gama GT (UI/L)	171.4 ± 217.1	15 – 993
TGO (UI/L)	77.9 ± 157.5	13 – 951
TGP (UI/L)	90.8 ± 155.6	12 – 637
PCR (mg/L)	107.0 ± 112.0	2.9 – 388

Gama GT = gama glutamiltransferase; TGO = transaminase oxalacética; TGP = transaminase pirúvica; PCR = proteína C-reativa; Kg = kilos; m<sup>2</sup> = metro quadrado.

Um total de cinquenta e sete por cento (26/46 pacientes) da amostra era do sexo feminino. Em relação ao TG18, nossa amostra mostrou: Critério - A ( sinais de inflamação local) - Sinal de Murphy: sessenta e três por cento (29/46 pacientes), defesa no HCD: sessenta e cinco por cento (30/46 pacientes), dor: oitenta e três por cento (38/46 patients), tumoração: trinta e sete por cento (17/46 pacientes); Critério - B (Sinais de inflamação sistêmica) - Febre: zero por cento (0/46 pacientes), Leucocitose acima de 10.000µL: Sessenta e sete por cento (31/46 pacientes),

elevação da PCR: oitenta e nove por cento (41/46 pacientes). A proteína C-reativa apresentou uma alta sensibilidade (0,97) no diagnóstico da colecistite aguda porém uma baixa especificidade (0,28).

Adotando o resultado do ultrassom como Critério - C (Achado de imagem) - Murphy ultrassonográfico: onze por cento (5/46 pacientes), distensão do órgão ou coleções: sessenta e sete por cento (31/46 pacientes), edema de parede da vesícula biliar: sessenta e sete por cento (31/46 pacientes).

Quando como critério- C (achado de imagem), foi usada a tomografia computadorizada de abdome, setenta e quatro por cento dos indivíduos (34/46 pacientes) teve diagnóstico positivo para colecistite aguda.

Considerando os critérios A, B e C, o TG18 diagnosticou oitenta e três por cento (38/46 pacientes) de colecistite aguda.

Finalmente, em relação a histopatologia, setenta por cento dos indivíduos (32/46 pacientes) tiveram diagnóstico positivo para colecistite aguda e trinta por cento (14/46 pacientes) foram diagnosticados com colecistite crônica.

A tabela 2, apresenta o número de colecistites agudas diagnosticadas pela análise histopatológica e pelo TG18, considerando os achados de imagem por ultrassonografia. Em suma, uma alta sensibilidade (0.97) e uma moderada especificidade (0.66) foram observadas.

Tabela 2 - Número de diagnósticos pelo TG18 (utilizando a ultrassonografia como achado de imagem) e histopatologia.

	CA na histopatologia	Diagnóstico Pelo TG18 (utilizando o US)	
CA confirmada	32	41	Sensibilidade = 0.97
CA não confirmada	14	5	Especificidade = 0.66

CA = colecistite aguda; TG18 = Tokyo Guidelines 2018.

A tabela 3 demonstra o número de colecistites agudas evidenciados pela histopatologia e pelo TG18, considerando as imagens obtidas por tomografia computadorizada. Em resumo, uma alta sensibilidade (0.94) e especificidade (0.88) foram observadas.

Tabela 3 - Número de diagnósticos pelo TG18 (utilizando a tomografia como achado de imagem) e histopatologia.

	CA na histopatologia	Diagnóstico Pelo TG18 (utilizando o tc)	
CA confirmada	32	34	Sensibilidade = 0.94
CA não confirmada	14	12	Especificidade = 0.88

CA = colecistite aguda; TG18 = Tokyo Guidelines 2018.

Quanto a gravidade da doença, em nossa amostra, trinta e seis por cento (17/46 pacientes) foram considerados portadores de uma doença leve, trinta por cento (14/46 pacientes) apresentaram uma colecistite moderada e trinta e dois por cento (15/46 pacientes) foram acometidos por uma colecistite aguda grave.

O tempo médio entre o diagnóstico e o tratamento cirúrgico foi de 2,2 dias sendo 2 pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica precoce no mesmo dia da admissão. O tempo máximo entre o diagnóstico e a intervenção foi de 14 dias.

A náusea associada ou não a vômitos foi o principal sintoma relatado (40/46 pacientes) e apesar de quinze por cento (07/46 pacientes) dos indivíduos apresentarem níveis de bilirrubinas elevados, nenhum relatou icterícia.

À laparoscopia, doze por cento (06/46) dos indivíduos apresentavam um grau de Parkland I e II, quarenta e cinco por cento (21/46) um grau III e dezessete por cento (08/46 pacientes) um grau IV. Vinte e três por cento (11/46 pacientes) dos indivíduos apresentaram um grau preditor de dificuldade técnica alto e apesar disso a taxa de conversão para a via laparotômica foi de sete por cento (03/46 pacientes). Sessenta e seis por cento (2/3 pacientes) dos que necessitam de conversão para via aberta foram classificados como portadores de uma colecistite aguda severa pelo TG18. Sete por cento (03/46 pacientes) dos participantes foram submetidos a colangiografia intra-operatória e vinte e um por cento (10/46 pacientes) necessitaram de drenagem da cavidade abdominal.

Trinta e quatro por cento (16/46 pacientes) das amostras tiveram crescimento bacteriano evidenciado sendo *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* e *Enterobacter* os principais microrganismos isolados. Em duas amostras isolou-se *Staphylococcus aureus* e em uma amostras *Streptococcus viridans*.

## 6 DISCUSSÃO

O propósito deste estudo foi avaliar a sensibilidade e a especificidade do TG18 utilizando as duas modalidades de imagem mais comumente disponíveis, na maior parte dos pronto-socorros, e como inicialmente se hipotetizou, diferenças quanto a especificidade foram verificadas, sendo que o ultrassom confere uma baixa especificidade (0,66) quando comparado a tomografia computadorizada de abdome (0,88). Por outro lado, a sensibilidade do TG18 foi similar entre a ultrassonografia (0,97) e a tomografia computadorizada (0,94). Em outras palavras a ultrassonografia resultou em um grande número de falsos negativos o que foi reduzido quando a modalidade de imagem escolhida foi a tomografia computadorizada.

Segundo Yoko et al, em estudo realizado em amostra de pacientes japoneses, a sensibilidade e a especificidade encontrados quando aplicados os critérios diagnósticos do TG18 foram de 92% e 97% respectivamente <sup>36</sup>. Já Janikow et al, em 2017 encontrou valores de especificidade semelhantes aos nossos quando aplicou os critérios diagnósticos do TG18 em uma amostra da população de Cordoba. Resultados ainda mais parecidos foram encontrados por Jain et al. em uma revisão sistemática realizada também em 2017 <sup>37</sup>. Este estudo levantou dados da literatura do período de 1965 a 2016 encontrando uma sensibilidade de oitenta e um por cento e uma especificidade de setenta e um por cento <sup>18</sup>.

É notória a preferência pelo uso do ultrassom na tentativa de diagnosticar diversas patologias abdominais incluindo a Colecistite aguda. Tal preferência se deve em maior parte a facilidade de acesso, agilidade, pouca ou nenhuma contraindicação e baixo custo <sup>39</sup>. E fato também que exames realizados em caráter de urgência e muitas vezes em condições inadequadas, podem contribuir para uma queda na acurácia.

Nos últimos anos diversos autores tem se empenhado em difundir a maior aplicabilidade da tomografia computadorizada no diagnóstico das patologias cirúrgicas abdominais. Com a evolução da tecnologia, aparelhos modernos que oferecem menor quantidade de radiação com excelente qualidade de imagem tem se apresentado como uma opção confiável no ambiente do pronto socorro. Segundo Wertz et al. a especificidade da tomografia computadorizada pode chegar a cem por cento <sup>40</sup>. Lee et all. sugere que estas modalidades de imagem sejam complementares e sempre que a suspeita clínica prevaleça um exame deve ser comparado ao outro

Quanto ao tempo médio de internação, segundo Hayasaki, no ano de 2016, em uma amostra de cento e setenta e um pacientes, evidenciou um maior tempo de internação naqueles paciente com colecistite aguda grave <sup>42</sup>. Em nossa amostra, trinta e seis por cento foram considerados portadores de uma doença leve, trinta por cento apresentaram uma colecistite moderada e trinta e dois por cento foram acometidos por uma colecistite aguda grave. O tempo máximo entre o diagnóstico e o procedimento cirúrgico foi de 14 dias.

A taxa de conversão para laparotomia foi de sete por cento, valor parecido ao encontrado por Ambe et al. em 2015 porem em pacientes com colecistite leve. Nos pacientes com colecistite grave, a taxa de conversão chegou a trinta e quatro por cento. Em nosso estudo as colecistites graves foram responsáveis por setenta e seis por cento das conversões <sup>19</sup>.

Quando o aspecto analisado foi a microbiologia da bile, Leeuwen et al. demonstraram resultados inferiores aos que encontramos. De 840 pacientes, dezesseis por cento apresentaram crescimento bacteriano nas amostras coletadas. Na nossa amostra, trinta e quatro por cento dos paciente apresentaram culturas microbiológicas positivas. A flora diagnosticada foi semelhante <sup>43</sup>.

Este estudo possui grandes limitações. A principal delas é que nos utilizamos apenas a ultrassonografia e a tomografia computadorizada e outras modalidades de imagem não foram consideradas o que não permite sabermos os valores preditivos destas modalidades.

## **7 CONCLUSÃO**

O uso dos critérios diagnósticos do TG18 para a identificação da colecistite aguda, apesar de possuir uma boa sensibilidade (0,97 utilizando a ultrassonografia e 0,94 utilizando a tomografia computadorizada), apresenta uma moderada especificidade quando o método de imagem escolhido é o ultrassom (0,66) quando comparado a tomografia computadorizada (0,88).

O fato de ser “manipulador-dependente” confere ao ultrassom uma limitação importante já que tempo de avaliação bem como critérios adotados para o diagnóstico podem resultar em uma ampla variedade de interpretações e consequentemente resultados. A falta de padronização parece ter papel primordial em tal falha.

Já quando utilizamos a tomografia computadorizada a especificidade parece aumentar justamente pela facilidade em estudar as imagens e identificar aspectos

anatômicos sugestivos da colecistite aguda.

Os critérios diagnósticos do Tokyo Guidelines 2018 possuem uma alta sensibilidade para o diagnóstico da colecistite aguda porém quando aplicado utilizando o ultrassom como ferramenta de imagem, uma baixa especificidade.

Levando em consideração os custos relacionados a este problema de saúde, concluímos que frente a uma suspeita clínica evidente de colecistite aguda, porém com imagem de ultrassom negativa, a investigação deve ser complementada com a tomografia computadorizada de abdome.

## 8 REFERÊNCIAS

1. PEERY, A. F. et al. Gangarosa LM et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*, v. 149, p. 1731-1741, 2015.
2. LAMMERT, Frank et al. Gallstones. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-17, 2016.
3. STINTON, L. M.; SHAFFER, E. A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. **Gut Liver**. 2012; 6 (2): 172–87.
4. EVERHART, James E. et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. **Hepatology**, v. 35, n. 6, p. 1507-1512, 2002.
5. SHABANZADEH, Daniel Mønsted; SØRENSEN, Lars Tue; JØRGENSEN, Torben. Determinants for gallstone formation—a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 51, n. 10, p. 1239-1248, 2016.
6. ADMIRAND, William H. et al. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 47, n. 5, p. 1043-1052, 1968.
7. EVERHART, James E. et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. **Gastroenterology**, v. 117, n. 3, p. 632-639, 1999.
8. OKAMOTO, Kohji et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences**, v. 25, n. 1, p. 55-72, 2018.
9. KALLOO, Anthony N.; KANTSEVOY, Sergey V. Gallstones and biliary diseases. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 28, n. 3, p. 591-606, 2001.

10. SOOD, Suneet et al. Natural history of asymptomatic gallstones: differential behaviour in male and female subjects. **Med J Malaysia**, v. 70, n. 6, p. 341, 2015.
11. FRIEDMAN, Gary D. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. **The American journal of surgery**, v. 165, n. 4, p. 399-404, 1993.
12. KAMINSKI, Donald L. Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease. **Gastroenterology**, v. 97, n. 3, p. 781-792, 1989.
13. MYERS, Stuart I.; BARTULA, Lori. Human cholecystitis is associated with increased gallbladder prostaglandin I<sub>2</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis. **Hepatology**, v. 16, n. 5, p. 1176-1179, 1992.
14. CSENDES, Attila et al. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. **Archives of Surgery**, v. 131, n. 4, p. 389-394, 1996.
15. MADDU, Kiran; PHADKE, Sonia; HOFF, Carrie. Complications of cholecystitis: a comprehensive contemporary imaging review. **Emergency Radiology**, v. 28, n. 5, p. 1011-1027, 2021.
16. DERICI, Hayrullah et al. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 48, p. 7832, 2006.
17. TROWBRIDGE, Robert L.; RUTKOWSKI, Nicole K.; SHOJANIA, Kaveh G. Does this patient have acute cholecystitis?. **Jama**, v. 289, n. 1, p. 80-86, 2003.
18. JAIN, Ashika et al. History, physical examination, laboratory testing, and emergency department ultrasonography for the diagnosis of acute cholecystitis. **Academic Emergency Medicine**, v. 24, n. 3, p. 281-297, 2017.
19. YOKOE, M. et al. Tokyo guidelines revision committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. **J Hepatobiliary Pancreat Sci**, v. 19, p. 578-85, 2012.
20. HIROTA, M. et al. Bü chler MW, Fan ST, Ker CG, Padbury RT, Liau KH, Hilvano SC, Belli G, Windsor JA, Dervenis C. **Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. Hepatobiliary Pancreat Surg**, v. 14, p. 78-82, 2007.
21. GREEN, Lawrence W. et al. Health education planning: A diagnostic approach. In: **Health education planning: a diagnostic approach**. 1980. p. 306-306.
22. KIMURA, Yasutoshi et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. **Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences**, v. 20, n. 1, p. 8-23, 2013.
23. SIADA, Sammy et al. A predictive grading scale for acute cholecystitis. **Trauma Surgery & Acute Care Open**, v. 4, n. 1, p. e000324, 2019.

24. LEE, Seung-Ok; YIM, Sung Kyun. Management of acute cholecystitis. **The Korean Journal of Gastroenterology**, v. 71, n. 5, p. 264-268, 2018.
25. BALMADRID, Bryan. Recent advances in management of acalculous cholecystitis. **F1000Research**, v. 7, 2018.
26. COCCOLINI, Federico et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. **International journal of surgery**, v. 18, p. 196-204, 2015.
27. LAM, Robert et al. Gallbladder disorders: a comprehensive review. **Disease-a-Month**, v. 67, n. 7, p. 101130, 2021.
28. GALLAHER, Jared R.; CHARLES, Anthony. Acute Cholecystitis: A Review. **JAMA**, v. 327, n. 10, p. 965-975, 2022.
29. Graciano AR and Squeff FA. Perfil epidemiológico da colelitíase no Brasil: análise de 10 anos. **Rev Educ Saúde** 2019; 7: 111-117.
30. Adachi T, Eguchi S and Muto Y. Pathophysiology and pathology of acute cholecystitis: A secondary publication of the Japanese version from 1992. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences** 2022; 29: 212-216.
31. Hayama S, Ohtaka K, Shoji Y, et al. Risk factors for difficult laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. **JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons** 2016; 20.
32. Revzin MV, Scoutt LM, Garner JG, et al. Right upper quadrant pain: ultrasound first! **Journal of Ultrasound in Medicine** 2017; 36: 1975-1985.
33. Miura F, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. **Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences** 2013; 20: 47-54.
34. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. **World journal of emergency surgery** 2016; 11: 1-23.
35. Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. **Radiology** 2012; 264: 708-720.
36. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). **Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences** 2018; 25: 41-54.
37. Janikow C, Corti E, Menso N, Moretti G, Alé M, Sánchez M, Lada PE.- Tokyo guidelines in the diagnosis of acute cholecystitis. Anatomopathologie correlationship ev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba - **Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba**. 2017;74(2):88-92.

38. GALLAHER, Jared R.; CHARLES, Anthony. Acute Cholecystitis: A Review. **JAMA**, v. 327, n. 10, p. 965-975, 2022.
39. WERTZ, Joss R. et al. Comparing the diagnostic accuracy of ultrasound and CT in evaluating acute cholecystitis. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 211, n. 2, p. W92, 2018.
40. LEE, Daniel; APPEL, Scott; NUNES, Linda. CT findings and outcomes of acute cholecystitis: is additional ultrasound necessary?. **Abdominal Radiology**, v. 46, n. 11, p. 5434-5442, 2021.
41. HAYASAKI, Aoi et al. Factor analysis influencing postoperative hospital stay and medical costs for patients with definite, suspected, or unmatched diagnosis of acute cholecystitis according to the Tokyo Guidelines 2013. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, 2016.
42. VAN LEEUWEN, P. A. et al. Correlation between a positive gallbladder culture and subsequent wound infection after biliary surgery--a retrospective study of 840 patients. **The Netherlands Journal of Surgery**, v. 37, n. 6, p. 179-182, 1985.
43. NAIDU, K; Beenen, E; Gananadha, S; Mosse, C. The Yield of Fever, Inflammatory Markers and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Validation of the 2013 Tokyo Guidelines. **World J Surg** v 40, n. 12, p. 2892-2897.

## ANEXO A - Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA COLECISTITE AGUDA UTILIZANDO O TOKYO GUIDELINE 2018: VALIDAÇÃO, VERIFICAÇÃO DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 50			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: Rafael Rodrigues lourencini			
6. CPF: 359.389.558-74		7. Endereço (Rua, n.º): Rua Francisco Leitão 474 PINHEIROS ap 71 SAO PAULO SAO PAULO 05414020	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: 11941441233	10. Outro Telefone: 11. Email: rafaellourencini.md@gmail.com
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> <p>Data: _____ / _____ / _____</p> <p style="text-align: right;">_____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura</p>			
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: OBRAS SOCIAIS E EDUCACIONAIS DE LUZ		13. CNPJ: 18.301.267/0001-84	
14. Unidade/Órgão:		15. Telefone: (11) 2141-8550	
16. Outro Telefone:		17. Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.	
Responsável: _____		CPF: _____	
Cargo/Função: _____			
Data: _____ / _____ / _____			
_____			
Assinatura			
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica.			

## ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



-Termo de Consentimento Livre e Esclarecido -

**PROTOCOLO: DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA COLECISTITE AGUDA UTILIZANDO O TOKYO GUIDELINE 2018: VALIDAÇÃO, VERIFICAÇÃO DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação livre e voluntária, OU no projeto DIAGNÓSTICO E GRAVIDADE DA COLECISTITE AGUDA UTILIZANDO O TOKYO GUIDELINE 2018: VALIDAÇÃO, VERIFICAÇÃO DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE EM UMA AMOSTRA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA, do Programa de Pós Graduação em ciências da saúde da Universidade de Santo Amaro - UNISA, que será realizado pelo pesquisador Rafael Rodrigues Lourencini como Trabalho de Conclusão de Curso sob orientação do Prof. Dr. Lucas Melo Neves e co-orientação do Prof. Dr. Bernardo Mazzini Ketzer.

Esta pesquisa se faz justificável pois existe na medicina uma grande necessidade em tornar o diagnóstico das doenças padronizado para assim diminuir o risco da não detecção de um problema.

Frente a isso, desde 2013, o Tokio Guideline vem sendo aplicado como maneira prática e pouco custosa, para o diagnóstico da Colecistite Aguda. Utiliza de critérios clínicos (Sintomas), laboratoriais e radiológicos (Ultrassom e Tomografia) para identificação da doença e predição da gravidade. Apesar de muito utilizado na nossa rotina, estes critérios ainda não foram validados na população brasileira, sendo esta a justificativa para tal estudo.

A partir da suspeita da Colecistite aguda, seu médico solicitará exames laboratoriais e de imagem conforme rotina já bem estabelecida no serviço.

Mediante diagnóstico da doença, você será tratado conforme a gravidade do caso e a cirurgia para remoção da vesícula será realizada em hora oportuna. Nenhum procedimento experimental será realizado neste estudo.

Todas as modalidades de diagnóstico e tratamento já são bem conhecidas e consagradas.

Durante o curso da internação, alguns questionários serão aplicados com objetivo de aquisição de maiores informações que possam enriquecer outros trabalhos futuros.

Todas informações coletadas serão armazenadas no prontuário eletrônico do hospital e estarão disponíveis para o paciente assim que desejar. Nenhum tipo de informação pessoal tal como nome, documento de identificação ou imagem) será divulgada.

Os riscos inerentes ao diagnóstico e tratamento independem deste estudo e serão explicados mediante necessidade visto que nem todo paciente os possui.

Os benefícios deste trabalho são indiretos já que possibilitaram melhor padronização do diagnóstico e tratamento da colecistite aguda na população brasileira.

É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou informações sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em

estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O pesquisador responsável é o medico Rafael Rodrigues lourencini que pode ser encontrado no Hospital Geral do Grajaú e o orientador prof. Lucas Melo Neves que pode ser encontrado na Universidade de Santo Amaro, Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340. Prédio F1 – Sala Ciências da Saúde - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP, 04829-300, Brasil. Tel [+55 11 2141-8584] ou pelo E-mail: lmneves@prof.unisa.br.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687.

É garantida sua liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de qualquer benefício que você tenha obtido junto à Instituição, antes, durante ou após o período deste estudo. As informações obtidas pelos pesquisadores serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente relacionado aos procedimentos deste estudo (nexo causal comprovado), a qualquer tempo, fica assegurado ao participante o respeito a seus direitos legais, bem como procurar obter indenizações por danos eventuais.

Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.

São Paulo, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ \_\_\_\_\_

Rafael Rodrigues Lourencini.

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado abaixo e coloque seu nome e o no de seu documento de identificação.

Nome: .....

Doc. Identificação: ..... Ass:.....

Nome: (do representante legal)..... Doc. Identificação: .....

Nível de representação: .....Nome do participante: .....

Declaro (amos) que obtive (mos) de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante (ou do representante legal deste participante) para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

-----  
Assinatura do pesquisador responsável pelo estudo

Data. / /

Comitê de Ética em Pesquisa – Unisa.  
Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 cep: 04829-300 São Paulo - SP Fone: (11) 2141-8687  
www.unisa.br

## ANEXO C - Ficha de Atendimento

### FICHA DE ATENDIMENTO - CASOS SUSPEITOS DE COLECISTITE AGUDA

#### 1- SINAIS VITAIS:

PA	FC	FR	Sato2	Temperatura	Dextro	Glasgow

#### 2- ANAMNESE E EXAME FÍSICO:

A- Paciente apresenta história clínica sugestiva de colecistite aguda?  
(Dor em cólica, localizada predominantemente em quadrante superior direito do abdome e/ou epigástrico com possível irradiação para ombro ou dorso, constante e de forte intensidade, que se inicia após ingestão de dieta rica em gorduras e perdura por mais de 4 horas)

- SIM
- Outro quadro de dor abdominal onde não se pode excluir colecistite aguda como causa

B- Aos pacientes do sexo feminino, questionar a DUM:

C- Tempo entre o início dos sintomas e a procura pelo atendimento (dias):

D- Apresenta comemorativos?

- Febre ou hipotermia
- Náuseas e/ou vômitos
- Icterícia
- Outros sintomas relacionados ao trato gastro intestinal, especificar:

E- Apresenta sinais locais de inflamação?

- Sinal de Murphy (Interrupção abrupta da inspiração devido a dor ocasionada pela mão do examinador pressionando gentilmente o quadrante superior direito do abdome)
- Dor e/ou defesa e/ou massa palpável em quadrante superior direito do abdome

F- Apresenta sinais sistêmicos de inflamação?

- Sim (Temperatura axilar superior a 38°C ou inferior a 36°C)
- Não

G- Apresenta sinais de gravidade?

- Hipoglicemia (Glicemia capilar inferior a 70 mg/dL)
- Rebaixamento do nível de consciência (GSC inferior a 12) ou agitação psicomotora
- Pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg
- Frequência cardíaca superior a 90 BPM
- Frequência respiratória superior a 22 IPM

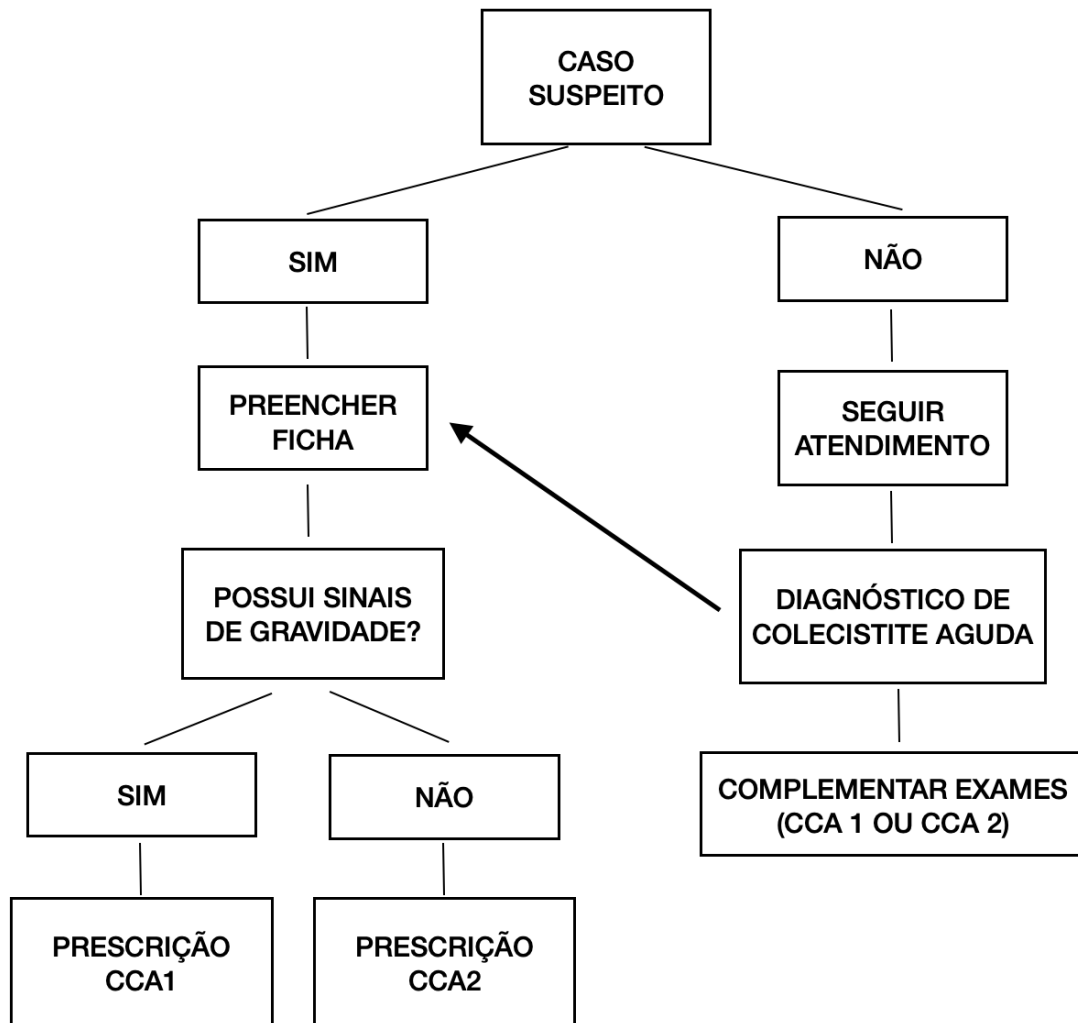
#### Pacientes sem sinais de gravidade:

- Prescrição CCA1:
- Exames laboratoriais: Hemograma completo, Proteína C reativa, Fosfatase Alcalina, Gama- GT,
- US de abdome total
- TC de abdome superior e pelve com contraste endovenoso

#### Pacientes com 2 ou mais sinais de gravidade:

- Prescrição CCA2:
- Exames laboratoriais: Hemograma completo, Proteína C reativa, Fosfatase Alcalina, Gama- GT, Bilirrubinas totais e frações, AST (TGO), ALT (TGP), Amilase sérica, Ureia sérica, Creatinina Sérica, Coagulograma completo, Desidrogenase Láctica, Sódio sérico, Potássio sérico, Cálcio iônico, Magnésio sérico, Albumina sérica, 2 pares de hemoculturas para germes aeróbios, 2 pares de Hemoculturas para germes anaeróbios, Gasometria arterial, Lactato arterial, Urina Rotina, Urocultura,
- Eletrocardiograma convencional
- Radiografia de Tórax em uma incidência (PA)
- US de abdome total
- TC de abdome superior e pelve com contraste endovenoso

## ANEXO D - Fluxograma para Atendimento de Casos Suspeitos

**FLUXOGRAMA PARA ATENDIMENTO DE CASOS SUSPEITOS DE COLECISTITE AGUDA**

## ANEXO E - Checklist de Pós Operatório

### CHECK LIST DE PÓS OPERATÓRIO

1) Via de Tratamento:

- Laparotômica
- Laparoscópica
- Clínico / Não operatório
- Colecistostomia
- CPRE

2) Risco anestesiológico:

- ASA I
- ASA II
- ASA III
- ASA IV
- ASA V

3) Escala de Parkland (preditor do nível de dificuldade da cirurgia baseado no achado inicial):

- Grau I: normal
- Grau II: mínima quantidade de aderências localizadas no infundíbulo
- Grau III: hiperemia, fluido perivesicular, aderências ao corpo da vesícula, distensão.
- Grau IV: grandes aderências recobrimdo a maior parte da vesícula
- Grau V: perfuração, necrose ou impossibilidade em ver a vesícula

## 4) Tratamento realizado:

- Clipagem das estruturas (ducto cístico e artéria cística)
- Colectomia subtotal
- Colectomia Torek
- Outra técnica (especificar)

## 5) Colangiografia intra-operatória:

- Sim (especificar)
- Não

## 6) Drenagem da cavidade:

- Sim
- Não

## 7) Drenagem Transcística:

- Sim
- Não

## 8) Coleta da amostra para microbiologia:

- Sim
- Não

## 9) Antibioticoterapia:

- Sim
- Não

## 10) Coleta de amostra de cálculo:

- Sim
- Não