

Perfil bacteriano da vesícula biliar e dos cálculos biliares de pacientes submetidos à colecistectomia por colelitíase complicada e não complicada: mudanças no cenário epidemiológico

Comparison of bacterial profile of gallbladder with gallstones from patients undergoing cholecystectomy due to complicated and uncomplicated cholelithiasis: changes in the epidemiological scenario

BRUNO HENRIQUE NUNES HIRATA¹ ; SUZETHE SASAGAWA² ; ALESSANDRA NAVARINI² ; HENRIQUE CUNHA MATEUS TCBC-SP³ ; ADHEMAR MONTEIRO PACHECO JUNIOR, TCBC-SP³ ; MAURO JOSÉ COSTA SALLES⁴ .

R E S U M O

Introdução: a colelitíase é uma doença do sistema digestivo de alta prevalência no mundo. No Brasil, trata-se de uma condição rotineira, cujos estudos sugerem uma prevalência em torno de 10% dos adultos. A colonização de patógenos da bile e do cálculo biliar pode ocorrer quando há estase e proliferação bacteriana. Esta proliferação é facilitada pela capacidade de adesão e de formação de biofilme de algumas bactérias. Também há processos litogênicos que envolvem a participação bacteriana. Estudos evidenciaram mudanças na microbiota da vesícula biliar de pacientes submetidos à colecistectomia, o que pode impactar no tratamento empírico com antibióticos. Metodologia: Realizou-se análises microbiológicas do fluido de sonicação dos cálculos biliares e de duas amostras com bile. A identificação e o teste de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados de acordo com uma rotina padrão. Resultados: Nos 34 pacientes, 76,4% deles foram do sexo feminino. A faixa etária foi de 48 anos +/- 16,61. A colelitíase aguda ocorreu em 50% dos casos. A bactéria foi evidenciada em 32,1% dos casos. Notou-se *Klebsiella pneumoniae* como o patógeno mais prevalente em quadros de colelitíase aguda; e *Enterobacter* sp, nos casos de colelitíase não complicada. Obteve-se maior sensibilidade na pesquisa de microrganismos nas amostras de fluido de sonicação dos cálculos em relação às de bile ($p=0,0058$). Conclusão: Houve maior prevalência de bactéria nos pacientes com colelitíase aguda em relação àqueles com colelitíase não complicada. A utilização da sonicação na investigação bacteriana se mostrou superior ao método convencional e pode ser considerada.

Palavras-chave: *Microbiologia. Colelitíase Aguda. Colelitíase. Colecistectomia.*

INTRODUÇÃO

A colelitíase é uma doença de grande prevalência^{1,2}. Aproximadamente 10% dos brasileiros possuem litíase biliar^{3,4}. A bile adquire capacidade litogênica quando há alteração em seu conteúdo. A maioria (>80%) dos cálculos biliares são de colesterol, de coloração amarela^{1,7}. A formação de cálculos pigmentados é resultado de uma colestase associada a colonização bacteriana nas vias biliares^{5,6} e/ou parasitoses biliares⁷⁻⁸. Embora a colelitíase seja uma doença predominantemente assintomática, cálculos biliares estão associadas a complicações importantes, como colelitíase aguda (CA)⁹.

A avaliação de perfis microbianos e sensibilidade a antibióticos em culturas biliares podem

ajudar a orientar terapia com antibióticos¹⁰⁻¹². Jijun Zhao et al. observaram que, das 789 culturas de bile semeadas, 574 foram positivas (73%). Destes, 386 eram bacilos gram-negativos (67%), 170 eram cocos gram-positivos (30%), e 18 eram fungos (3%). Os organismos mais comuns foram bactérias entéricas como *Escherichia coli* (29%) e *Klebsiella pneumoniae* (16%). Também foram identificados microrganismos com alto grau de resistência para antibióticos convencionais, como bactérias ESBLs (β -lactamases de espectro estendido). Darkahi B et al. realizaram análises da cultura biliar em pacientes submetidos à colecistectomia por CA e observaram bactéria em 16 (31%) dos 51 colecistectomizados. Além disso, foi evidenciado o crescimento bacteriano em 18 (9%) das 195 culturas biliares de colelitíase não aguda, sugerindo que a colonização bacteriana em

1 - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP - Brasil 2 - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Microbiologia - São Paulo - SP - Brasil 3 - Hospital de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo, Cirurgia - São Paulo - SP - Brasil 4 - Hospital de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo, Infectologia - São Paulo - SP - Brasil

pacientes com colecistite aguda é maior ($p < 0,001$).

Corpos estranhos nas vias biliares podem facilitar a bacterobilia¹³. Yu, J.-L et al. implantaram objetos sólidos no trato biliar do rato temporariamente ocluído. A microscopia eletrônica evidenciou a colonização bacteriana e formação de biofilme na superfície do material implantado e na superfície da mucosa do trato biliar¹¹. Tal achado mostrou que a eliminação bacteriana fisiológica perde seu valor quando os microrganismos se fixam a um corpo estranho, como o cálculo biliar. A formação de biofilme confere resistência aos agentes antimicrobianos e é responsável pela baixa positividade dos exames de cultura. A sonicação é um método que, através de ondas de ultrassom, promove a ruptura da matriz polimérica do biofilme, desprendendo as bactérias sésseis das superfícies que haviam aderido sem danificá-las. A cultura do fluido resultante desse processo parece ter maior positividade quando comparada à cultura convencional¹².

No presente estudo, realizamos análise da bile e do fluido de sonicação de cálculos biliares retirados de pacientes submetidos à colecistectomia por colelitíase não complicada e por CA e analisamos o perfil epidemiológico decorrente das achados da microbiota da vesícula biliar e dos cálculos biliares.

METODOLOGIA

Desenho Do Estudo

Trata-se de um estudo transversal unicêntrico para comparar os resultados de identificação microbiana e dos testes de sensibilidade de microrganismos identificados da bile e do fluido de sonicação dos cálculos biliares, de pacientes portadores de colelitíase que forem submetidos à colecistectomia por colelitíase não complicada ou por CA em um hospital secundário da cidade de São Paulo.

Área Do Estudo

Durante o período janeiro de 2021 a junho de 2022, no Hospital São Luiz Gonzaga e do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, todos os pacientes maiores de 14 anos portadores de

colelitíase que foram submetidos à colecistectomia por colelitíase não complicada ou por CA. O cálculo biliar e amostras de bile foram enviados ao hospital central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade da Santa Casa de São Paulo sob o número CAAE: 40713420.0.0000.5479.

População Do Estudo

A população estudada foi a de pacientes atendidos no Hospital São Luiz Gonzaga e no Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, maiores de 14 anos portadores de colelitíase submetidos à colecistectomia por colelitíase não complicada ou por CA que foram submetidos a procedimento cirúrgico padrão e que aceitaram participar do estudo, assinando o TCLE. Foram excluídos os portadores de fístulas (Síndrome de Mirizzi ou para o tubo digestório), de doenças inflamatórias crônicas das vias biliares, de malformações biliares ou aqueles cujo exame anatomopatológico da peça acuse doença neoplásica. Pacientes que recusaram participação no estudo também foram excluídos. Também foram excluídas as amostras em que ocorrerem contaminação evidente, dúvidas na identificação, material insuficiente ou que o intervalo entre a coleta e o processamento no laboratório de microbiologia seja maior que 6 horas. Só foi considerado válido o paciente em que houver sucesso no exame do cálculo e da bile.

Variáveis De Estudo

As seguintes informações (variáveis) referentes aos pacientes e ao procedimento operatório foram estudadas: idade, sexo, altura, peso, Índice de Massa Corporal (IMC), antecedentes (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, etilismo, hepatite crônica, cirrose, anemia falciforme, uso de corticoide, sorologia positiva para HIV), motivo da cirurgia (colelitíase não complicada ou CA), antibioticoterapia nas duas últimas semanas, manipulação endoscópica prévia da via biliar, via de acesso para retirada da vesícula (laparotômica, laparoscópica ou laparoscópica

convertida em laparotômica), tipo de cálculo (amarelo, marrom ou preto) e, nos casos de CA, classificação de gravidade, exames de Proteína C Reativa (PCR), Fosfatase Alcalina (FA) e Gama Glutamil Transferase (GGT).

Fonte De Informação E Coleta De Dados

Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia de colecistectomia foram coletadas amostras de bile em soro fisiológico 0,9%, bile em tioglicolato e fluido de sonicação do cálculo biliar em soro fisiológico 0,9%. As 102 amostras foram semeadas nos meios ágar sangue e ágar chocolate em ambientes aeróbios e anaeróbios. As amostras de bile foram enviadas diretamente ao laboratório central onde foram realizadas semeadura nos meios ágar sangue e ágar chocolate. Os tubos Falcon contendo os cálculos foram enviados ao laboratório de microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo onde foram submetidos aos seguintes processos:

1. turbilhamento por 30 segundos usando a Vortex-Genie 2 (Scientific Industries, Inc., Bohemia, NY, EUA).
2. sonicação por 5 minutos a uma frequência 40 ± 2 kHz e com poder de densidade de $0,22 \pm 0,04$ W/cm² utilizando a lavadora ultrassônica modelo BactoSonic 14.2 (BANDELIN Electronic GmbH & Co. KG, Alemanha).
3. turbilhamento adicional por mais 30 segundos.
4. concentração do fluido de sonicação através de centrifugação realizada em alíquotas de 50mL com 2.500 rpm por 5 minutos.

Ao final desse processo, o fluido resultante foi enviado ao laboratório central para semeadura nos meios ágar sangue, ágar chocolate (os mesmos em que a amostra de bile foi semeada). Amostras de bile e de fluido de sonicação, ao fim desses procedimentos, foram armazenadas e congeladas.

As placas de aeróbios (ágar sangue e ágar chocolate) foram incubadas a 35-37°C com 5-7% CO₂ por 7 dias; as placas de anaeróbios a 37°C por 14 dias. Todas as placas foram vistoriadas diariamente para o

acompanhamento do crescimento dos microrganismos. Por fim, os testes de suscetibilidade microbiana seguiram os padrões estabelecidos pela CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) e foram realizados em todas as colônias identificadas. A padronização CLSI para disco difusão foi utilizada em todas as cepas na identificação do perfil de suscetibilidade. O controle de qualidade do teste de susceptibilidade foi realizado com as cepas padrões (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923). O padrão de referência adotado para esses testes é o utilizado no laboratório e segue os critérios internacionais do CLSI.

Critérios Diagnósticos

Colelitíase não complicada: detecção de cálculos na vesícula biliar por qualquer exame de imagem (mais comumente pela ultrassonografia de abdome, mas também serão aceitos aqueles detectados pela tomografia axial computadorizada, ressonância nuclear magnética, eco-endoscopia) e confirmada após colecistectomia (exame anatomopatológico sem sinais inflamatórios agudos).

Colecistite Aguda: detecção de cálculos na vesícula biliar por qualquer exame de imagem (mais comumente pela ultrassonografia de abdome, mas também serão aceitos aqueles detectados pela tomografia axial computadorizada, ressonância nuclear magnética, eco-endoscopia) e confirmada após colecistectomia (exame anatomopatológico com sinais inflamatórios agudos).

Para classificar a gravidade da colecistite aguda será utilizado o Tokyo Guidelines 2018¹⁴:

- Leve: sem complicações.
- Moderada: complicações abdominais (empiema / necrose da vesícula, abscesso perivesicular, abscesso hepático ou coleperitônio), mais de 72 horas de dor ou mais de 18.000 leucócitos / campo no hemograma.
- Grave: complicações sistêmicas (escala de com de Glasgow menor que 15, relação PaO₂ / FiO₂ menor que 300mmHg, necessidade de uso de qualquer dose

de noradrenalina endovenosa para manutenção de pressão arterial, menos de 100.000 plaquetas / μ L, INR maior 1,5 e / ou creatinina sérica maior que 2mg/dL).

Técnica Cirúrgica

As colecistectomias foram realizadas por via aberta ou laparoscópica. Na primeira, a vesícula será imediatamente levada à mesa do instrumentador e puncionada para extração da bile em uma seringa. Na segunda, a bile será aspirada por meio de uma seringa durante a retirada do órgão da cavidade abdominal. Pacientes com quantidade de bile obtida menor que 5 mL serão excluídos do estudo.

Após a coleta, duas amostras de bile foram separadas. Uma delas foi acondicionada em tubo Falcon contendo Soro Fisiológico 0,9% e outra em Tioglicolato. Todos os recipientes foram devidamente etiquetados com o registro do paciente, data da cirurgia e horário da coleta.

Análise Estatística

Para a descrição da amostra, os cálculos do percentil e da média foram utilizados para as variáveis qualitativas; os da mediana e do desvio padrão para as quantitativas; para a comparação dos resultados entre as diferentes amostras (bile e cálculo), os testes de qui-quadrado, Fisher e Mann-Whitney foi utilizados de acordo com as variáveis analisadas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente relevante. O programa REDCap foi utilizado para a análise das variáveis estudadas.

Aspectos Éticos

Esse projeto foi inicialmente cadastrado na Plataforma Brasil e encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, onde foi aprovado (CAAE: 40713420.0.0000.5479).

Só foram aceitos no estudo pacientes orientados quanto ao teor do estudo e que concordarão

com os termos que constam no termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

População Do Estudo

Durante o período do estudo, 34 pacientes foram incluídos. Não houve exclusão de pacientes. Nestes, 26 eram do sexo feminino (76,4%); 11 pacientes tinham mais de 60 anos (Média: 48 +/- 16,61; Intervalo: 23 - 76 anos); apenas 9 pacientes eram eutróficos (26,4%), enquanto os demais estavam acima do Índice de Massa Corporal (IMC) ideal (Média: 27,64 +/- 4,27; Intervalo: 15,97 - 36,44).

Tabela 1 - Análise demográfica dos pacientes estudados e classificação do índice de massa corporal.

Dados demográficos	Número de pacientes (%)
Total	34 (100)
Feminino	26 (76,4)
Masculino	8 (23,5)
Idade >60 anos	11 (32,3)
Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC)	
<18,5 (Abaixo do peso)	0 (0)
18,5 - 24,9 (Peso normal)	9 (26,4)
25 - 29,9 (Sobrepeso)	16 (47)
30,0 - 34,99 (Obesidade grau I)	8 (23,5)
35 - 39,99 (Obesidade grau II)	1 (2,9)
>40,0 (Obesidade Mórbida)	0 (0)

Doenças Encontradas E Procedimentos Cirúrgicos

Na admissão, dos 17 pacientes diagnosticados com foram coletados os exames de Proteína C Reativa (PCR), Fosfatase Alcalina (FA) e Gama Glutamil Transferase (GGT) e sua respectiva classificação pelo Tokyo Guidelines 2018 (TG). Os demais foram submetidos às cirurgias eletivas por colelitíase não complicada, sem a necessidade clínica de análise laboratorial descritas na Tabela 3.

Procedimento Cirúrgico

Com exceção de um paciente diagnosticado com colecistite aguda TG III, que foi submetido à cirurgia por laparotomia (incisão subcostal direita), todos os pacientes foram operados por videolaparoscopia (Tabela 2). Ademais, notou-se o predomínio do cálculo com coloração amarela (Figura 1).

Tabela 2 - Diagnóstico e tratamento dos pacientes operados.

Diagnóstico	Número de pacientes (%)
Colelitíase não complicada	17 (50)
Colecistite aguda	17 (50)
Uso de antibiótico	
Antibioticoprofilaxia com Cefazolina	17 (50)
Antibioticoterapia com Ceftriaxona e Metronidazol	17 (50)
Técnica Cirúrgica	
Videolaparoscopia	33 (97,1)
Laparotomia	1 (2,9)
Tipo de Cálculo	
Amarelo	21 (61,7)
Preto	9 (26,4)
Marron	4 (11,7)

Tabela 3 - Frequência relativa dos diagnósticos cujas culturas foram verificadas o crescimento bacteriano.

Doença	Crescimento bacteriano em n (%)		
	Não	Sim	p
Colecistite aguda	10 (58,8)	7 (41,2)	0,271
Colelitíase não complicada	13 (76,5)	4 (23,5)	0,463
Total	23 (67,6)	11 (32,4)	0,269

Achados Microbiológicos

Houve crescimento de microrganismos em 32,4% (11/34) dos pacientes estudados (Tabela 3). Além disso, identificou-se bactérias em 23,5% (4/17) dos pacientes que receberam antibioticoprofilaxia com cefazolina e 41,2% (7/17) dos que receberam

antibioticoterapia com ceftriaxona e metronidazol ($p=0,271$). Quanto à análise da cor dos cálculos foi evidenciado bactobilia em 38,1% (8/21) dos cálculos amarelos; 22,2% (2/11) dos cálculos pretos e 25% (1/4) dos cálculos marrons ($p=0,658$).



Figura 1. Cálculo biliar presente em paciente com Colecistite Aguda, que foi submetido à colecistectomia videolaparoscópica.

Na Tabela 4, nota-se a análise comparativa entre o crescimento bacteriano e a estratificação do quadro clínico pelo Tokyo Guidelines 2018 (TG18). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre a gravidade da doença e identificação de patógenos.

Tabela 4 - Análise comparativa entre pacientes colecistite aguda, sendo esta estratificada pela classificação de gravidade pelo Tokyo Guidelines 2018.

Tokyo Guidelines 2018	Crescimento bacteriano em N (%)		
	Não	Sim	p
TG - I	2 (66,7)	1 (33,3)	0,404
TG - II	8 (61,5)	5 (38,5)	0,374
TG - III	0 (0)	1 (100)	0,187

N: Número de pacientes; TG: Tokyo Guidelines 2018; I: Leve; II: Moderada; III: Grave; p: Teste do Qui-Quadrado

É possível observar que não houve diferenças estatísticas entre as comorbidades estudadas e a bactobilia, como descrito na Tabela 6. Na Tabela 7, é

evidenciado a análise entre as variáveis quantitativas ao estudo (IMC, dosagem de Proteína-C reativa, contagem de Leucócitos, neutrófilos, linfócitos, Fosfatase Alcalina e Gama-glutamil transferase) e a presença de crescimento bacteriano, utilizando o teste de Mann-Whitney.

Observou-se a maior positividade dos testes microbiológicos nos pacientes com CA (Figura 2). No geral, observou-se um padrão de sensibilidade desfavorável dos patógenos encontrados, principalmente as Bactérias Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* spp.) que evidenciam perfil de resistência às cefalosporinas de primeira geração (cefazolina e cefalotina) e à ampicilina. É importante salientar que estes pacientes não apresentaram descrição de uso prévio de antibióticos antes da cirurgia. Os isolados de Bactérias Gram-positivas mostraram-se sensíveis às penicilinas. Nas Figuras 3 e 4, estão descritas a frequência relativa entre os microrganismos encontrados e os microrganismos encontrados em cada diagnóstico.

Comparação Dos Achados Microbiológicos Entre Fluido De Sonicação Dos Cálculos Biliares E Amostras De Bile

A sensibilidade de identificação de patógenos pelo teste de sonicação dos cálculos ocorreu em 32,3% (11/34 cálculos). A sensibilidade de identificação de patógenos da bile foi de 10,2% (7/68 amostras de bile) ($p=0,0058$). Observou-se que entre os casos em que houve crescimento bacteriano, a amostra com fluido de sonicação do cálculo biliar apresentou positividade em todas as culturas, enquanto na amostra de bile em soro fisiológico 0,9% e na amostra de bile em tioglicolato cresceram sete e dez dos casos, respectivamente (Figura 5). A amostra de bile em soro fisiológico 0,9% não apresentou crescimento dos microrganismos dos pacientes 468681 (*Escherichia coli* e *Enterobacter* spp.); 461359 (*Streptococcus bovis*); 3181108 (*Streptococcus* spp.); 6533489 (*Klebsiella pneumoniae*), enquanto a amostra de bile em tioglicolato não mostrou a bactéria do paciente 468681 (*Escherichia coli* e *Enterobacter* spp).

Por meio do coeficiente Kappa, notamos associação importante (Kappa entre 0,61 - 0,8) entre o método por bile em soro fisiológico 0,9% com bile em

tioglicolato e bile em soro fisiológico 0,9% com fluido de sonicação do cálculo biliar (Tabela 7). Além disso, notou-se associação quase perfeita (Kappa entre 0,81 - 0,99) entre as amostras de bile em tioglicolato e fluido de sonicação do cálculo biliar (0,929).

Tabela 5 - Associação entre a presença de comorbidades com a presença de bactéria.

Comorbidades	n (%)	p
Hipertensão Arterial Sistêmica	8 (23,5)	0,611
Diabetes Mellitus	8 (23,5)	0,611
Dislipidemia	2 (5,8)	0,313
Hipotireoidismo	3 (8,8)	0,210
Tabagismo	3 (8,8)	0,210
Insuficiência Renal Crônica	0 (0)	-
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	0 (0)	-
Cirrose	0 (0)	-
Hepatite	0 (0)	-
Anemia Falciforme	0 (0)	-
Outra	1 (2,9)	0,142

n: Número de pacientes; p: Teste do Qui-quadrado

Tabela 6 - Análise entre as variáveis quantitativas analisadas no estudo e a presença de crescimento bacteriano.

Teste de Mann-Whitney	p*
Índice de Massa Corporal (IMC)	0,612
Contagem de leucócitos	0,416
Contagem de neutrófilos	0,165
Contagem de linfócitos	0,565
Proteína C Reativa (PCR)	0,094
Fosfatase Alcalina (FA)	0,071
Gama Glutamil Transferase (GGT)	0,103

*teste de Mann-Whitney.

Tabela 7 - Índice de concordância (Kappa) obtido entre as amostras colhidas, quanto ao crescimento bacteriano.

Estatística Kappa	p
Bile em soro Fisiológico 0,9% / Bile em tioglicolato	0,611
Bile em soro Fisiológico 0,9% / Fluido de Sonicação do Cálculo Biliar	0,702
Bile em tioglicolato / Fluido de Sonicação do Cálculo Biliar	0,929

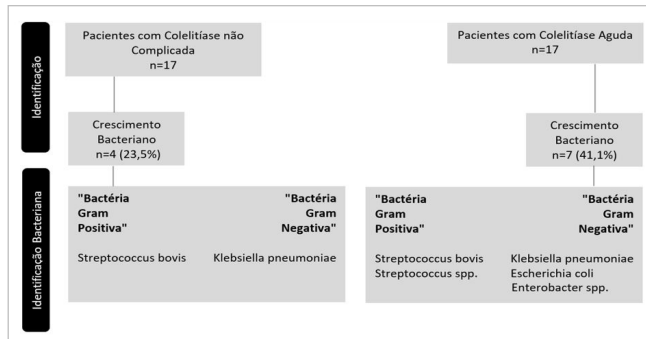


Figura 2. Análise comparativa entre a presença de crescimento bacteriano da colecistite aguda e colelitíase não complicada e seus respectivos achados.

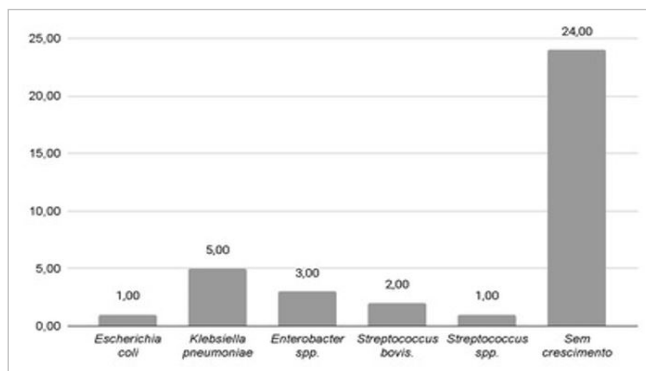


Figura 3. Frequência geral dos microrganismos encontrados.

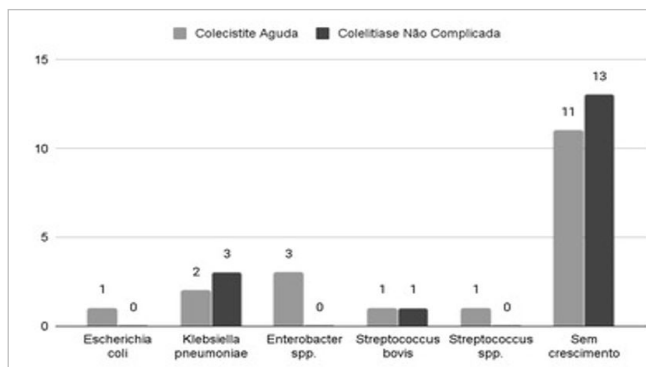


Figura 4. Microrganismos encontrados na Colelitíase Não Complicada e na Colecistite Aguda.

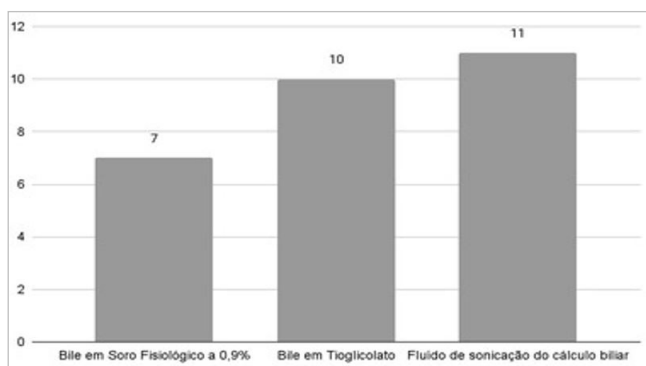


Figura 5. Comparação entre as amostras cujo crescimento bacteriano foi observado.

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a maior sensibilidade de identificação patógenos quando foram utilizadas amostras do fluido de sonicação do cálculo biliar para investigação bacteriana. Ao amplificar a amostragem de material celular microbiológico, este método melhora a sensibilidade das culturas, além de fornecer testes de sensibilidade aos antibióticos¹³. Tal achado pode nos ajudar na compreensão da colonização bacteriana nos cálculos biliares. Além da sonicação, também foi percebido que a bile em tioglicolato aumentou a sensibilidade quando comparado ao método convencional.

Este trabalho obteve a presença de bactéria nas amostras em 41,1% dos pacientes com CA. Outros estudos sugerem a incidência de bactéria entre 35% a 65% dos casos de CA e cerca de 10% naqueles com colelitíase não complicada^{10,15}. Apesar da limitação estatística, observou-se que a prevalência de crescimento bacteriano foi maior em consonância com a gravidade clínica do paciente. É provável que a microflora da bile contida na vesícula biliar seja importante para o desfecho clínico-cirúrgico dos pacientes submetidos à colecistectomia¹⁴. Entretanto, são necessários mais estudos embasados para avaliar técnicas de prevenção de infecções pós-operatórias e avaliar suas eficácias.

Apesar da teoria litogênica dos cálculos pigmentados, que consiste na colestase associada a colonização bacteriana (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, e Enterococcus faecalis)¹², notou-se menor prevalência de bactéria nos indivíduos com cálculos marrons, em relação aos portadores de cálculo amarelo. Entretanto, tais achados foram inconclusivos e não foram estatisticamente relevantes na associação da presença de bactérias na bile ou no cálculo biliar com a incidência de complicação na colelitíase. Como em estudos anteriores, as bactérias entéricas Klebsiella pneumoniae, e Enterobacter spp. predominaram entre as culturas positivas^{10,12,15,16}. Postula-se que tais microrganismos atingem o lúmen da vesícula biliar por ascensão do duodeno. Bactérias gram positivas como os Streptococcus spp. também foram isolados no estudo, entretanto é provável que elas também tenham origem entérica¹⁴.

Dos 19 antibióticos utilizados na identificação dos perfis de sensibilidade, o uso de ampicilina mostrou

ser inadequado para o manejo terapêutico da bactobilia. Além disso, observou-se que apenas 50% (5/10) dos microrganismos apresentaram sensibilidade à cefazolina. R. Reiss et al. investigaram a presença de bactobilia em 800 pacientes submetidos à colecistectomia. Destes, 27% (217/800) dos casos apresentaram crescimento bacteriano e 12% (27/217) foram cepas de *Klebsiella pneumoniae* cujas sensibilidades para cefalosporina de primeira geração e ampicilina foram de 56% e 10%, respectivamente¹⁹. Em nosso estudo, observa-se que as cepas de *Klebsiella pneumoniae* (5/11) apresentaram 100% de resistência para a ampicilina e apenas 20% de resistência à cefazolina.

O uso de antibióticos na prática médica para o manejo da CA é amplamente utilizado e aceito¹⁹. Mazeh et al. realizaram um estudo comparativo entre pacientes com CA leve (TG - I) que fizeram uso de antibioticoterapia e aqueles que não fizeram. Observou-se que o uso de antibióticos intravenosos não afetou o tempo de internação hospitalar, o número de internações, nem o resultado cirúrgico. Tal estudo sugere que a gênese da CA nestes casos está mais associada ao processo inflamatório do que ao processo infeccioso e que a antibioticoterapia deve ser individualizada, tendo como base seu curso hospitalar¹⁹.

ABSTRACT

Introduction: cholelithiasis is a highly prevalent disease of the digestive system in the world. In Brazil, it is a routine condition, whose studies suggest a prevalence of around 10% of adults. Colonization of bile and gallstone pathogens can occur when there is bacterial stasis and proliferation. This proliferation is facilitated by the adhesion and biofilm formation capacity of some bacteria. There are also lithogenic processes that involve bacterial participation. Studies have shown changes in the microbiota of the gallbladder of patients undergoing cholecystectomy, which may impact empirical treatment with antibiotics. **Methodology:** microbiological analyzes of the sonication fluid of the gallstones and of two samples with bile were performed. Identification and antimicrobial susceptibility testing were performed according to a standard routine. **Results:** of the 34 patients, 76.4% were female. The age group was 48 years +/- 16.61. Acute cholecystitis occurred in 50% of cases. Bactobilia was evidenced in 32.1% of the cases. *Klebsiella pneumoniae* was noted as the most prevalent pathogen in acute cholecystitis; and *Enterobacter sp.*, in cases of uncomplicated cholelithiasis. Greater sensitivity was obtained in the search for microorganisms in the sonication fluid samples of the stones in relation to the bile samples ($p=0.0058$). **Conclusion:** there was a higher prevalence of bactobilia in patients with acute cholecystitis compared to those with uncomplicated cholelithiasis. The use of sonication in bacterial investigation proved to be superior to the conventional method and can be considered.

Keywords: Microbiology. Cholecystectomy. Cholecystitis, Acute. Cholelithiasis.

REFERÊNCIAS

1. Beckingham JJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Gallstone disease. *BMJ*. 2001;322(7278):91-4. doi: 10.1136/bmj.322.7278.91.
2. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):157-69, vii. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.003.
3. Coelho JC, Bonilha R, Pitaki SA, Cordeiro RM, Salvalaggio PR, Bonin EA, et al. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg*. 1999;84(1):25-8.
4. Graciano A. Perfil epidemiológico da colelitíase no Brasil: análise de 10 anos. *Rev. Educ.*

- Saúde. 2019;7:111-7. doi: 10.29237/2358-9868.2019v7i2.p109-115.
5. Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Hepatolithiasis--epidemiology and pathogenesis update. *Front Biosci.* 2003;8:e398-409. doi: 10.2741/1091.
 6. Zhao J, Wang Q, Zhang J. Changes in Microbial Profiles and Antibiotic Resistance Patterns in Patients with Biliary Tract Infection over a Six-Year Period. *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(6):480-485. doi: 10.1089/sur.2019.041.
 7. Stewart L, Grifiss JM, Jarvis GA, Way LW. Biliary bacterial factors determine the path of gallstone formation. *Am J Surg.* 2006;192(5):598-603. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.001.
 8. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):981-96. doi: 10.1016/j.bpg.2006.05.004.
 9. Kujiraoka M, Kuroda M, Asai K, Sekizuka T, Kato K, Watanabe M, et al. Comprehensive Diagnosis of Bacterial Infection Associated with Acute Cholecystitis Using Metagenomic Approach. *Front Microbiol.* 2017;8:685. doi: 10.3389/fmicb.2017.00685.
 10. Reiss R, Eliashiv A, Deutsch AA. Septic complications and bile cultures in 800 consecutive cholecystectomies. *World J Surg.* 1982;6(2):195-9. doi: 10.1007/BF01654688.
 11. Yu JL, Andersson R, Pärsson H, Hallberg E, Ljungh A, Bengmark S. A bacteriologic and scanning electron microscope study after implantation of foreign bodies in the biliary tract in rats. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(2):175-81. doi: 10.3109/00365529609031983.
 12. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4176-82. doi: 10.1128/JCM.02140-14.
 13. Darkahi B, Sandblom G, Liljeholm H, Videhult P, Melhus Å, Rasmussen IC. Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15(3):262-5. doi: 10.1089/sur.2012.125.
 14. Swidsinski A, Lee SP. The role of bacteria in gallstone pathogenesis. *Front Biosci.* 2001;6:E93-103. doi: 10.2741/swidsinski.
 15. Zhao J, Wang Q, Zhang J. Changes in Microbial Profiles and Antibiotic Resistance Patterns in Patients with Biliary Tract Infection over a Six-Year Period. *Surg Infect (Larchmt).* 2019;20(6):480-485. doi: 10.1089/sur.2019.041.
 16. Thompson JE Jr, Bennion RS, Doty JE, Muller EL, Pitt HA. Predictive factors for bactibilia in acute cholecystitis. *Arch Surg.* 1990;125(2):261-4. doi: 10.1001/archsurg.1990.01410140139024.
 17. Bergin PF, Doppelt JD, Hamilton WG, Mirick GE, Jones AE, Sritulanondha S, Helm JM, Tuan RS. Detection of periprosthetic infections with use of ribosomal RNA-based polymerase chain reaction. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):654-63. doi: 10.2106/JBJS.I.00400.
 18. Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2012;36(8):1750-9. doi: 10.1007/s00268-012-1572-6.
 19. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt).* 2010;11(1):79-109. doi: 10.1089/sur.2009.9930.

Recebido em: 19/09/2022

Aceito para publicação em: 07/02/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: Este trabalho contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2020/15767-9.

Endereço para correspondência:

Bruno Henrique Nunes Hirata

E-mail: b.hirata@hotmail.com

