

# Colecistite aguda não-complicada: colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia?

## *Uncomplicated Acute Cholecystitis: Early or Delayed Laparoscopic Cholecystectomy?*

AJITH SANKARANKUTTY, TCBC-SP<sup>1</sup>; LUIS TEODORO DA LUZ<sup>2</sup>; TERCIO DE CAMPOS TCBC-SP, FACS<sup>3</sup>; SANDRO RIZOLI FRCS, FACS<sup>4</sup>; GUSTAVO PEREIRA FRAGA TCBC-SP, FACS<sup>5</sup>; BARTOLOMEU NASCIMENTO JR<sup>6</sup>

### R E S U M O

Metanálises recentes sugerem que a colecistectomia laparoscópica precoce (dentro de uma semana do início dos sintomas) para a doença aguda, não complicada, da vesícula biliar é segura e viável. No entanto, enquetes sobre as práticas cirúrgicas indicam que a colecistectomia laparoscópica precoce é realizada por apenas uma minoria dos cirurgiões. Além disso, o melhor momento para realização deste procedimento, bem como sua relação custo-eficácia continuam sendo uma questão de debate. A reunião de revista TBE - CITE realizou uma avaliação crítica dos artigos mais relevantes, publicados recentemente, sobre o momento da colecistectomia laparoscópica e sua relação custo-eficácia para o tratamento da colecistite aguda não complicada e fornece recomendações baseadas em evidências sobre o tema. A literatura engloba pequenos ensaios com alto risco para vieses. Ela sugere que colecistectomia laparoscópica precoce é segura e encurta o período de internação. Há uma escassez de estudos bem desenhados e de grandes séries analisando custo-utilidade. As seguintes recomendações foram geradas: (1) a colecistectomia laparoscópica precoce deve ser tentada como o tratamento de primeira linha dentro de uma semana do início dos sintomas, e (2) O custo-efetividade da colecistectomia laparoscópica precoce deve ser avaliada em cada local, levando-se em consideração os recursos, tais como a disponibilidade de pessoal treinado e de equipamentos laparoscópicos.

**Descritores:** Vesícula biliar. Doença aguda. Colecistite aguda. Laparoscopia. Colecistectomia laparoscópica.

### INTRODUÇÃO

Embora assintomática na maioria das pessoas, os cálculos biliares estão associados ao desenvolvimento de complicações significativas, tais como colecistite aguda e pancreatite aguda biliar, em cerca de 5% dessas pessoas anualmente<sup>1</sup>. Após o primeiro episódio de colecistite aguda, o risco anual de complicações relacionadas aos cálculos biliares pode aumentar até 30% e a colecistectomia laparoscópica (CL) é o tratamento cirúrgico definitivo de primeira escolha<sup>2</sup>. No entanto, o melhor momento para a CL no tratamento da colecistite aguda continua sendo uma questão de debate.

CL precoce é geralmente realizada dentro de uma semana do início dos sintomas, quando a inflamação local dificulta a visualização das estruturas, levantando preocupações sobre a possibilidade do aumento das complicações intraoperatórias. Por outro lado, a CL pode ser realizada de forma tardia (geralmente 6 semanas após o início dos sintomas), quando a inflamação aguda esta resolvida. As metanálises recentes sugerem que a CL precoce é segura e factível<sup>3,4</sup>. Além disso, uma análise de custo-utilidade demonstrou que CL precoce é menos cara e resulta em melhor qualidade de vida quando comparada com CL tardia<sup>5</sup>. Apesar da crescente literatura a favor da CL precoce, enquetes de práticas cirúrgicas nos EUA e no

**Reunião de Revista TBE - CITE com a participação dos serviços:** Programa de Trauma do Departamento de Cirurgia do Hospital Sunnybrook Health Sciences Centre da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; Disciplina de Cirurgia de Urgência e Trauma do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil; Serviço de Emergência da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Professor Doutor do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil; 2. Fellow do Departamento de Terapia Intensiva do Sunnybrook Health Sciences Centre da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 3. Professor Adjunto da Santa Casa de São Paulo e Médico do LIM 62 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil; 4. Professor Titular de Cirurgia Geral e Terapia Intensiva dos Departamentos de Cirurgia e Terapia Intensiva da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 5. Professor Doutor Coordenador da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; 6. Professor Mestre Assistente de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá.

Reino Unido indicaram que apenas 30% e 20% dos cirurgiões, respectivamente, realizam a colecistectomia precoce<sup>6,7</sup>.

A reunião de revista TBE - CiTE realizou uma avaliação crítica dos artigos mais relevantes, publicados recentemente, sobre o momento de colecistectomia laparoscópica e sua relação custo-eficácia para o tratamento da colecistite aguda não complicada e fornece recomendações baseadas em evidências sobre o tema.

## ESTUDO 1

“Estudo populacional de 4113 pacientes com colecistite aguda: definindo o melhor momento para a colecistectomia laparoscópica”<sup>8</sup>

### Justificativa

CL é o tratamento cirúrgico de escolha para o tratamento de colecistite aguda. No entanto, ainda há controvérsia sobre o melhor momento em que o procedimento deve ser realizado. Metanálises recentes indicam a segurança e viabilidade da CL precoce (dentro de uma semana após o início dos sintomas). No entanto, em uma metanálise de Gurusamy<sup>3</sup>, a comparação de dois grupos (quatro dias versus sete dias após o início dos sintomas) não detectou a superioridade da CL precoce. Devido à falta de estudos avaliando o tratamento nos diversos dias da primeira semana após início dos sintomas, os autores realizaram uma análise populacional, comparando os resultados da CL para colecistite aguda nesses períodos.

### Pergunta

Existe uma diferença nos resultados clínicos da colecistectomia laparoscópica (CL) para colecistite aguda nos vários momentos de internação hospitalar (dia de admissão [d0], d1, d2, d3, d4 / 5; d e” 6)? Neste artigo, refere-se a CL tardia o procedimento realizado 6 ou mais dias após a internação para colecistite aguda.

### Principais achados desse estudo

Não houve diferença na taxa de complicações intraoperatórias entre a CL precoce ou tardia (OR 0,87; IC 0,39 - 1,94; p = 0,737). A taxa de conversão para colecistectomia aberta aumentou de 11,9% no D0 para 27,9% no D>6 (OR 2,86; IC 1,96 - 4,18; p <0,001). A taxa de complicações pós-operatórias aumentou de 5,7% para 13% na CL tardia (OR 2,45; IC 1,49 - 4,04; p <0,001). A taxa de reoperações aumentou de 0,9% para 3% (OR 3,59; IC 1,43 - 9,05; p = 0,007). O tempo de permanência pós-operatório aumentou de 6,1 dias para 8 dias (OR 1,31; IC 1,22 - 1,41; p <0,001). A duração da cirurgia também foi maior na CL tardia (OR 1,37; IC 1,02 - 1,83; p = 0,036).

### Pontos fortes

- Este estudo utilizou dados coletados prospectivamente, que geralmente são mais precisos do que os dados coletados retrospectivamente.
- grande número de pacientes no estudo (4113).
- O estudo utilizou uma base de dados populacional, incluindo pacientes de diversos contextos (clínicas particulares, hospitais regionais, bem como os hospitais universitários), o que ajuda na generalização dos resultados do estudo.
- O acompanhamento foi bastante impressionante, com muito poucos dados ausentes (0,3%).
- Os resultados primários do estudo são clinicamente relevantes, uma vez que a mortalidade não é um grande problema nos casos de colecistectomia laparoscópica para colecistite aguda.
- Potenciais fatores de confusão, como idade, sexo e ASA foram ajustados.

### Limitações

- O dia de hospitalização foi considerado um substituto para o início do episódio de colecistite aguda. Embora o acesso à assistência é disponível em tempo hábil no país onde o estudo foi realizado, isso pode não acontecer em outros sistemas de saúde. Portanto, os resultados do estudo podem não ser diretamente aplicáveis para outros países com maior demora para acesso ao tratamento definitivo.
- Embora seja um estudo de base populacional grande, os pacientes do estudo são na maioria caucasianos, que não é o caso em muitas outras regiões geográficas, limitando também a extrapolação dos resultados para outros grupos étnicos.
- Os autores não fornecem dados demográficos e características basais dos pacientes operados nos diferentes dias para assegurar que os grupos são equilibrados em relação aos fatores prognósticos. Apesar de ajustes para potenciais fatores de confusão (idade, sexo e ASA), a influência de variáveis de confusão não mensuradas (comorbidades, como diabetes ou cirrose, o uso de medicamentos específicos, tais como os esteróides etc.), não pode ser totalmente descartada.
- Embora o uso de resultados compostos, tais como as “complicações pós-operatórias” são geralmente úteis, estudos envolvendo grandes números de pacientes (obtidos de grandes bases de dados) tendem a encontrar diferenças estatisticamente significativas que precisam ser interpretados com cautela, avaliando sua relevância clínica. Além disso, uma proporção significativa de complicações pós-operatórias são classificados como “outras complicações”, o que torna a análise da sua relevância clínica extremamente desafiador.

## ESTUDO 2

“Estudo randomizado prospectivo considerando uma análise de custo-benefício na comparação da

colecistectomia precoce *versus* a postergada na doença aguda da vesícula biliar<sup>9</sup>

### Justificativa

Embora a segurança da colecistectomia laparoscópica precoce tenha sido estabelecida, faltam estudos randomizados avaliando seu custo-benefício. Na doença aguda da vesícula biliar, devido à sua alta prevalência e prognóstico favorável, com taxas de mortalidade extremamente baixas, combinado com poucos recursos necessários dos sistemas de saúde, o custo-benefício pode ser considerado tão importante quanto a segurança do doente.

### Pergunta

Qual é o custo-benefício da colecistectomia laparoscópica precoce quando comparada ao tratamento convencional postergado dos doentes com cólica biliar e colecistite aguda recém diagnosticada analisados em uma perspectiva de um estudo clínico?

### Achados principais

A análise de custo-benefício não mostrou diferenças significativas no custo ou desfecho da colecistectomia laparoscópica precoce *versus* o tratamento convencional postergado nos doentes com doença aguda da vesícula biliar recém diagnosticada. O custo total médio foi de £5.911 e £6.132; e os custos sociais foram de £1.322 e £1.461 para o grupo precoce e convencional, respectivamente. Entretanto, o custo corrigido para a ferramenta qualidade ajustada de vida-ano adicional (QALY) foi a favor do tratamento convencional, a um custo de £3.810 por QALY ganho.

### Pontos fortes

- Análise econômica de saúde formal em um panorama de um estudo prospectivo controlado, que permite uma melhor estimativa dos custos. Uma coleta detalhada de dados foi realizada levando em consideração os custos com o paciente internado e com as visitas ambulatoriais. Os custos não-médicos indiretos foram também estimados, e incluíram tempo fora do trabalho, custo da viagem ida e volta para o hospital, visitas nos serviços primários relacionadas à doença da vesícula biliar, e custos com medicamentos.

- O estudo foi registrado publicamente; e o desfecho do estudo assim como o tamanho da amostra foram determinados "a priori", o que adiciona credibilidade à análise.

- A análise foi realizada em uma comparação de *intention-to-treat* dos grupos randomizados, o que normalmente é mais apropriada em refletir a prática clínica normal.

- O processo de randomização foi claramente descrito. Embora a alocação de tratamento foi omitida dos investigadores e pacientes, o que é importante para evitar

um potencial viés, por razões óbvias nenhum deles poderia ser cego ao tratamento que ele mesmo receberia.

- Altas hospitalares, fator importante na influência dos custos hospitalares, foram decididos por médicos não envolvidos no estudo.

### Limitações

- O estudo foi terminado prematuramente, recrutando apenas 52% de sua amostra inicialmente planejada. A análise interina encontrou uma diferença de custo inesperadamente pequena (10 vezes menor que a diferença assumida para o cálculo da amostra) entre os grupos de estudo. Além disso, o recrutamento foi também inesperadamente lento. Os autores também decidiram terminar o estudo após um total de 72 pacientes recrutados. O término precoce reduziu o poder do estudo em mostrar uma diferença entre os grupos, o que é um risco conhecido para um erro tipo II (ex: concluindo que não é verdade, subestimando as diferenças, quando na verdade esta existe).

- Embora a alta hospitalar era decidida por médicos independentes, nenhum critério foi incluído no estudo, o que permitiu uma variação entre os médicos. Isto não permite assegurar a mesma prática entre os grupos.

- O período de seguimento para avaliação do QALY foi de apenas 30-35 dias após a colecistectomia, o que poderia ser considerado inadequado. Períodos de seguimento maiores para avaliação da qualidade de vida são normalmente mais informativos.

## ESTUDO 3

"Metanálise de estudos randomizados controlados sobre a segurança e eficácia de colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia para tratamento da colecistite aguda"<sup>3</sup>

### Justificativa

Metanálises anteriores de ensaios clínicos randomizados de CL precoce *versus* CL tardia, durante colecistite aguda, concluíram que a CL precoce é segura e diminui o tempo de internação. CL é realizada principalmente após o episódio agudo, em muitos países. Esta meta-análise foi realizada para incluir os estudos mais recentes não incluídos no estudo publicado anteriormente, uma revisão Cochrane sobre CL em colecistite aguda.

### Pergunta

Devemos oferecer aos doentes com colecistite aguda CL precoce (até 7 dias após o início dos sintomas) ou CL tardia (após um intervalo de pelo menos 6 semanas após o início dos sintomas)?

### Principais resultados

Sete ensaios clínicos foram incluídos na revisão sistemática, e 5 foram incluídos na metanálise. Os pacientes

foram randomizados para CL precoce (223) e CL tardia (228). Nenhum desequilíbrio das características epidemiológicas dos dois grupos foi encontrado. Não houve diferença significativa entre os dois grupos (RR 0,64, 95% IC: 0,15-2,65,  $p = 0,54$ ) em relação à lesão do ducto biliar (taxa de lesões foi de 0,5% no grupo precoce versus 1,4% no grupo tardio). Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à conversão para colecistectomia aberta (RR 0,88, 95% CI: 0,62-1,25,  $p = 0,47$ ). A taxa de conversão foi de 20,6% no grupo de CL precoce e de 23,6% no grupo de CL tardia. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a coleções intra-abdominais necessitarem de intervenções, infecções de feridas superficiais, ou infecções de feridas profundas. O tempo total de internação variou 4,1-7,6 dias no grupo precoce e 8,0-11,6 dias no grupo tardio. Em 17,5% dos pacientes do grupo CL tardia, os sintomas não se resolveram ou retornaram antes da operação planejada, e uma cirurgia de emergência foi necessária.

#### Pontos fortes

- No geral, o estudo foi conduzido metodologicamente de forma correta. Utilizou uma estratégia de pesquisa muito abrangente e extensa. Foi realizada avaliação rigorosa e constante do risco de viés dos estudos incluídos e avaliados de acordo com o protocolo para revisões sistemáticas. Dois autores independentemente conduziram a seleção e extração de dados.

- Quasi ECR foram excluídos, já que são mais susceptíveis a viés.

- Não houve heterogeneidade entre os estudos, como indicado pelos valores de  $x^2$  e  $I^2$ .

- Modelos estatísticos de efeitos fixos e modelos de efeitos aleatórios foram utilizados para identificar diferenças entre as estimativas de efeito em todo o grupo.

- A análise do subgrupo e análise de sensibilidade foram realizadas para avaliar se as estimativas de efeito foram alteradas nos subgrupos.

- Publicação de viés foi explorada com "funnel plot". No viés de publicação foi encontrado.

#### Limitações

- As principais limitações estão relacionadas com os estudos originais incluídos nesta revisão.

- Risco de viés – "Blinding" não foi realizado em nenhum dos ensaios, conseqüentemente, eles foram considerados como alto risco de viés.

- Viés de publicação – "Funnel plot" não mostrou viés de publicação, mas havia poucos ensaios para que o

teste de Egger pudesse ser realizado, com a finalidade de exploração ainda mais o viés de publicação.

- O conjunto de dados não era suficientemente grande para demonstrar pequenas diferenças nas taxas de lesão de ducto biliar nas abordagens precoce ou tardia para o tratamento da colecistite aguda.

- A probabilidade de erro alfa, tipo I (concluir erroneamente que uma intervenção é benéfica quando não é) e tipo II (concluir erroneamente que uma intervenção não é benéfica quando realmente é) por causa dos poucos estudos incluídos e da pequena amostra em cada estudo.

## CONCLUSÕES DA TBE - CITE

As conclusões baseiam-se na literatura mais recente e relevante sobre o tema, incluindo, mas não limitado, um estudo de base populacional grande, uma análise de custo-utilidade em um cenário de um ensaio clínico randomizado, e uma recente revisão sistemática e metanálise:

1. A literatura mais relevante sobre o momento ideal para a colecistectomia laparoscópica na doença aguda da vesícula biliar compreende estudos pequenos com risco de vieses, e, portanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada neste momento.

2. Na doença da vesícula biliar aguda não complicada a evidência atual sugere que colecistectomia laparoscópica precoce é segura e diminui o período de internação.

3. Devido à escassez de estudos bem desenhados e grandes com análise de custo-utilidade, o custo-benefício da CL precoce ainda é incerto. O custo-eficácia da CL precoce deve ser avaliado em cada cenário, considerando-se a disponibilidade nas 24 horas do dia de sala cirúrgica, equipe médica treinada e equipamentos de laparoscopia.

RECOMENDAÇÕES DA TBE - CITE sobre "Colecistite aguda não-complicada: colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia?"

1. Colecistectomia laparoscópica precoce deve ser tentada como o tratamento de primeira linha dentro de uma semana do início dos sintomas para a doença da vesícula biliar aguda não complicada.

2. O custo-efetividade da colecistectomia laparoscópica precoce deve ser avaliado em cada hospital individualmente, em função dos recursos locais, tais como a disponibilidade de equipe treinada, sala cirúrgica e de equipamento para laparoscopia.

3. Pesquisas no futuro precisam focar no que define como tempo apropriado desde o início dos sintomas e o custo-eficácia em diferentes sistemas de saúde e países.

**A B S T R A C T**

Recent meta-analyses suggested that early laparoscopic cholecystectomy (within 1 week of symptom onset) for uncomplicated acute gallbladder disease is safe and feasible. However, surveys on surgical practices indicated that early laparoscopic cholecystectomy is performed by only a minority of surgeons. Furthermore, the exact time-point for performing this procedure as well as its cost-effectiveness remain a matter of debate. The TBE - CiTE Journal Club performed a critical appraisal of the most relevant evidence recently published on timing of laparoscopic cholecystectomy and its cost-effectiveness for the management of uncomplicated acute cholecystitis and provides evidence-based recommendations on the topic. The literature encompasses small trials with high risk of biases. It suggests that early laparoscopic cholecystectomy is safe and shortens hospital stay. There is scarcity of well-designed and large cost-utility analyses. The following main recommendations were generated: (1) Early laparoscopic cholecystectomy should be attempted as the first-line treatment within one week of symptoms onset; and (2) The cost-effectiveness of early laparoscopic cholecystectomy should be evaluated at the individual hospital level, taking into consideration local resources such as the availability of trained personal, operating room and laparoscopic equipment.

*Key words:* Gallbladder. Acute disease. Cholecystitis, acute. Laparoscopy. Cholecystectomy, laparoscopic.

**REFERÊNCIAS**

1. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg.* 2004;91(6):734-8.
2. Rutledge D, Jones D, Rege R. Consequences of delay in surgical treatment of biliary disease. *Am J Surg.* 2000;180(6):466-9.
3. Gurusamy K, Samraj K, Gluud C, Wilson E, Davidson BR. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2010;97(2):141-50. Erratum in: *Br J Surg.* 2010;97(4):624.
4. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK. Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg Endosc.* 2006;20(1):82-7.
5. Wilson E, Gurusamy K, Gluud C, Davidson BR. Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2010;97(2):210-9.
6. Livingston EH, Rege RV. A nationwide study of conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Am J Surg.* 2004;188(3):205-11.
7. Senapati PS, Bhattacharya D, Harinath G, Ammori BJ. A survey of the timing and approach to the surgical management of cholelithiasis in patients with acute biliary pancreatitis and acute cholecystitis in the UK. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(5):306-12.
8. Banz V, Gsponer T, Candinas D, Güller U. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal time-point for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2011;254(6):964-70.
9. Macafee DA, Humes DJ, Bouliotis G, Beckingham IJ, Whynes DK, Lobo DN. Prospective randomized trial using cost-utility analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder disease. *Br J Surg.* 2009;96(9):1031-40.

Recebido em 05/09/2012

Aceito para publicação em 15/09/2012

**Declaração:** As recomendações e conclusões deste artigo representam a opinião dos participantes da reunião de revista TBE-CiTE e não necessariamente a opinião das instituições a que eles pertencem.

**Como citar este artigo:**

Sankarankutty A, Luz LT, Campos T, Rizoli S, Fraga GP, Nascimento Jr B. Colecistite aguda não complicada: colecistectomia laparoscópica precoce ou tardia?. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

**Endereço para correspondência:**

Bartolomeu Nascimento Jr.  
Sunnybrook Health Sciences Centre  
2075 Bayview Avenue, Room B5 12( Toronto, ON, Canada, M4N 3M5  
E-mail: [barto.nascimento@sunnybrook.ca](mailto:barto.nascimento@sunnybrook.ca)