



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MAFALDA DOS SANTOS GOMES

Sépsis Biliar

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO

FEVEREIRO/2022

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina com vista à atribuição do grau
de Mestre em Medicina

Sépsis Biliar

ANA MAFALDA DOS SANTOS GOMES¹

PROFESSOR DOUTOR RUI MIGUEL MARTINS²

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ GUILHERME TRALHÃO³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Portugal

³ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Email:

a.mafaldasantos@hotmail.com

Coimbra, fevereiro de 2022

Índice

Lista de Abreviaturas	5
Resumo	7
Abstract	8
Introdução	9
Metodologia.....	9
Anatomia do Trato Biliar.....	10
Sépsis	14
Principais Causas De Sépsis Biliar	18
Lesões Iatrogénicas da Via Biliar	18
Colonização Biliar	22
Apresentação Clínica	24
Diagnóstico	26
Tratamento.....	29
Tratamento da Sépsis	29
Tratamento Definitivo da Lesão Iatrogénica da Via Biliar.....	35
Prognóstico	38
Conclusão	38
Referências	40

Lista de Abreviaturas

CHE – Canal Hepático Esquerdo

CHD – Canal Hepático Direito

CHC – Canal Hepático Comum

CBC – Canal Biliar Comum

PRR – Recetores de Reconhecimento de Padrões

TLR - Recetores Toll-like

PAMPs - Padrões Moleculares Associados a Patógenos

DAMPs - Padrões Moleculares Associados a Perigo

TNF - Fator de Necrose Tumoral

IL – Interleucina

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

bpm – Batimentos por Minuto

cpm – Ciclos por Minuto

PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono

PAM – Pressão Arterial Média

SOFA - *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*

qSOFA – *Quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

CSV – *Critical Safety View*

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

TC – Tomografia Computorizada

CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

CPT – Colangiografia Percutânea Transhepática

PAS – Pressão Arterial Sistólica

SSC – *Surviving Sepsis Campaign*

Resumo

A sépsis permanece uma das principais causas de morbidade e de mortalidade mundiais. Consiste numa disfunção de órgão potencialmente fatal provocada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infeção. Com os progressos alcançados em várias investigações e com o conhecimento crescente sobre a sua fisiopatologia, ao longo dos anos a sua definição e critérios sofreram alterações.

As infeções do trato biliar são causas comuns de bacteriemia. Se não forem identificadas e tratadas atempadamente, podem culminar num quadro de sépsis. As causas mais frequentes de sépsis biliar são as lesões iatrogénicas da via biliar e a colonização biliar durante a realização de métodos endoscópicos e percutâneos.

A apresentação clínica é muitas vezes vaga, exigindo um elevado nível de suspeição para confirmação diagnóstica.

O seu diagnóstico deve ser realizado tendo em conta não só os *scores* disponíveis para avaliação da disfunção de órgão, mas também os exames imagiológicos para descobrir o foco infeccioso.

O tratamento de uma sépsis biliar consiste, em primeiro lugar, na ressuscitação com volume e administração de antibioterapia e, subsequentemente pelo controlo do foco infeccioso, de acordo com as alterações identificadas nas vias biliares.

O autor realizou uma revisão sobre a fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento de uma sépsis biliar.

Palavras-chave:

Sépsis biliar, lesões iatrogénicas da via biliar, colonização biliar, estenoses biliares, fugas biliares

Abstract

Sepsis remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. It consists of a potentially fatal organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. With the progress made in various investigations and with the growing knowledge about its pathophysiology, its definition and criteria have changed over the years.

Biliary tract infections are common causes of bacteremia. If not identified and treated in a timely manner, they can culminate in sepsis. The most frequent causes of biliary sepsis are iatrogenic biliary tract injuries and biliary colonization during the performance of endoscopic and percutaneous methods.

The clinical presentation is often vague, requiring a high level of suspicion for diagnostic confirmation.

Its diagnosis should be made considering not only the available scores for assessment of organ dysfunction, but also imaging tests to discover the infectious focus.

The treatment of a biliary sepsis consists first of volume resuscitation and administration of antibiotic therapy, and subsequently by control of the infectious focus, according to the changes identified in the biliary tract.

The author reviewed the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of biliary sepsis.

Keywords:

Biliary sepsis, iatrogenic biliary lesions, biliary colonization, biliary stenosis, biliary leaks

Introdução

As lesões iatrogénicas da via biliar podem ocorrer no decurso de várias cirurgias, não só biliares, mas também hepáticas, pancreáticas e gástricas. (1) A lesão iatrogénica mais temida é a lesão do canal biliar comum, que ocorre em cerca de 0.1% a 0.6% das colecistectomias. (2)

Estas lesões podem ser difíceis de reconhecer e incluem fugas biliares, secção do canal e estenoses, que podem levar à formação de bilomas, peritonite biliar, abscesso intra-abdominal, colangite, cirrose biliar, hipertensão portal, sépsis e falência hepática e/ou multiorgânica. (3)

Os sinais e sintomas destas lesões são inespecíficos e estão relacionadas com estase e/ou fuga biliar. Se não forem detetadas atempadamente, os doentes podem desenvolver sépsis. (2)

A sépsis é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade mundiais. É definida como sendo uma disfunção de órgão potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada a uma infeção. O choque séptico é um subgrupo de sépsis em que as alterações circulatórias, celulares e metabólicas são tão profundas que aumenta significativamente o risco de morte. (4)

Assim, o tratamento de uma lesão da via biliar envolve, em primeiro lugar, o controlo do foco infeccioso. No entanto, pode haver dificuldade em perceber qual a melhor forma de atuação, se médica, endoscópica, percutânea ou cirúrgica. (2)

Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão temática, com o objetivo de identificar os principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de uma sépsis biliar, de modo a evitar atrasos no diagnóstico e na instituição de terapêuticas adequadas.

Metodologia

Para este artigo de revisão foram utilizados artigos obtidos na *Pubmed* e na *Science Direct*, numa pesquisa realizada entre agosto e dezembro de 2021 inclusivé. A partir desta pesquisa, foram criteriosamente selecionados artigos com interesse e relevância para a compreensão do tema Sepsis Biliar.

Na equação de pesquisa foram utilizadas várias combinações das seguintes palavras-chave: “Iatrogenic Biliary Injuries”, “Sepsis”, “Biliary Contamination”, “Biliary Peritonitis”, “Biliary Leaks”, “Biliary Strictures”.

Na pesquisa foram excluídos artigos escritos em outras línguas que não a língua inglesa ou portuguesa, que envolvessem idades pediátricas e sépsis não biliares. Na elaboração do presente artigo foram incluídos artigos originais, revisões e meta-análises publicadas nos últimos 15.

Dos artigos selecionados, foram incluídas 55 referências na realização deste trabalho.

Anatomia do Trato Biliar

A vesícula biliar é um estrutura muscular situada na face visceral do lobo hepático direito, na fossa cística, entre os lobos hepáticos direito e quadrado. É composta por quatro partes: fundo, corpo, infundíbulo e colo. O fundo ultrapassa o bordo anterior do fígado (incisura cística). É neste pequeno saco em forma de pera que a bÍlis é armazenada e concentrada. A vesícula apresenta uma elevada capacidade absorptiva, já que o seu epitélio apresenta canais que transportam ativamente cloreto de sódio. Assim, absorve rapidamente o sódio, o cloro e a água contra o gradiente de concentração, o que permite concentrar até 10 vezes mais a bÍlis. Este mesmo mecanismo de absorção rápida previne o aumento da pressão do sistema biliar em condições normais. A sua capacidade normal ronda os 30mL, podendo distender até aos 300mL. A sua parede é composta por peritoneu visceral (nas áreas em que não contacta diretamente com o fígado), subserosa, muscular, lâmina própria e epitélio colunar. (5)

A drenagem biliar inicia-se no fígado, através das vias biliares intra-hepáticas que, à medida que caminham para o hilo hepático, se vão unindo, formando vias cada vez maiores. No hilo hepático, as vias convergem em dois canais, já extra-hepáticos: canal hepático esquerdo e o canal hepático direito. (2) O CHE atravessa a base do ligamento redondo, ao longo do bordo inferior do segmento IV, unindo-se ao CHD, que é mais curto, logo abaixo do infundíbulo da vesícula biliar. (5) A confluência destes ductos dá origem ao CHC.

O colo da vesícula biliar drena a bÍlis para o canal cístico. Este último pode ter um percurso curto, drenando para o CHD, ou mais longo, drenando para o CHC. O lúmen do canal cístico é composto por pregas mucosas que constituem as válvulas espirais de Heister. (5)

A confluência do canal cístico com o CHC dá origem ao CBC. Este percorre as faces posteriores da primeira porção do duodeno e da cabeça do pâncreas, juntando-se ao canal pancreático comum antes de desembocar na segunda porção do duodeno, formando a ampola de Vater. Esta drena a bÍlis para a o intestino, mediada pelo esfÍncter de Oddi. O comprimento do CBC varia de 7 cm a 11 cm e o seu diâmetro normal é de cerca de 8mm, aumentando 1mm por cada década de vida a partir dos 60 anos e nos doentes submetidos a colecistectomia. A partir dos 10 mm consideramos que o CBC se encontra dilatado. O seu lúmen é recoberto por um epitélio colunar que contém células secretoras de muco. (5)

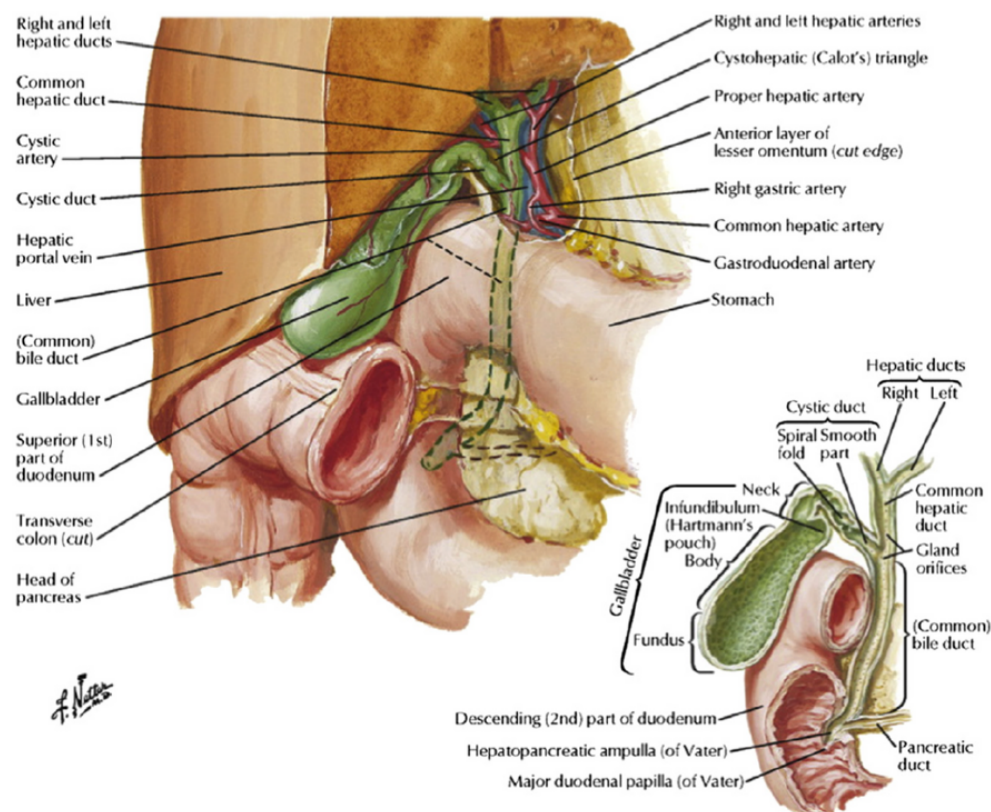


Figura 1 - Anatomia dos canais biliares extra-hepáticos. (Adaptado de *Netter: Atlas of Human Anatomy*, Frank H., Md Netter, 7ª edição)

A vascularização da vesícula biliar é feita pela artéria cística, que, habitualmente, é ramo da artéria hepática direita e a sua drenagem venosa é realizada por veias intra-hepáticas que drenam para a veia porta. (5) A veia cística é rara, mas, quando presente, drena igualmente para a veia porta.

A vascularização do CBC tem origem na artéria gastroduodenal e na artéria hepática direita. Esta anatomia vascular é variável e clinicamente relevante nas lesões iatrogénicas da via

biliar, dado que o compromisso vascular pode condicionar o aparecimento de complicações, sendo de salientar as estenoses da via biliar. (5)

A artéria hepática está intimamente relacionada com a árvore biliar, situando-se medialmente ao CBC. O tronco celíaco, com origem na artéria aorta, origina a artéria gástrica esquerda, a artéria esplénica e a artéria hepática comum. Esta última dá origem à artéria gastroduodenal e à artéria gástrica direita antes de se converter na artéria hepática própria, que ascende no ligamento hepatoduodenal. A artéria hepática própria bifurca-se nas artérias hepáticas direita e esquerda, antes de entrar no fígado. A artéria hepática esquerda continua medialmente ao ligamento hepatoduodenal para entrar na porção esquerda do fígado através da fossa do ligamento redondo. A artéria hepática direita passa de medial para lateral no ligamento hepatoduodenal, atravessando posteriormente o canal hepático comum para entrar na porção direita do fígado. (5)

A veia porta encontra-se posterior ao CBC e à artéria hepática no hilo hepático. É formada pela união da veia mesentérica superior com a veia esplénica. Tal como a artéria hepática própria, os ramos da veia porta bifurcam-se antes de entrar no fígado. (5)

Variações da Anatomia Biliar

A anatomia aberrante do trato biliar deve ser esperada pelo cirurgião e deve ser procurada durante as cirurgias.

O CHE e CHD têm um percurso relativamente curto fora do parênquima hepático, antes de formarem o CBC. Estes ductos podem, no entanto, convergir no fígado ou, então, realizar o percurso separadamente, unindo-se apenas abaixo do ligamento hepatoduodenal. (5)

As variações dos ramos dos CHD e do CHE são igualmente importantes. Os ramos segmentares anterior e posterior direitos podem ocorrer em várias conformações, sendo que a do tipo A4 é a mais problemática, já que o ducto segmentar posterior direito drena diretamente para o canal cístico. A clampagem deste ducto pode causar colestase do segmento que drena. (5)

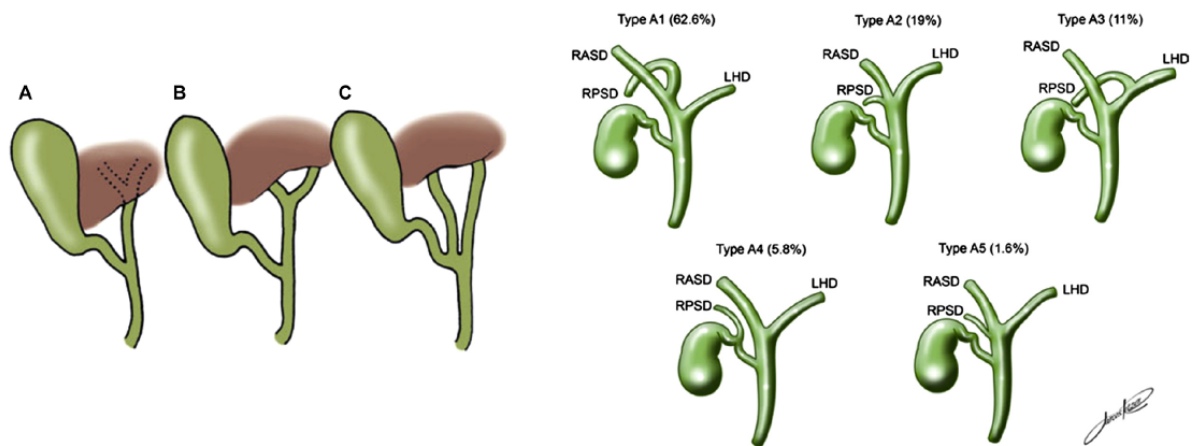


Figura 2 – À esquerda, as variações da confluência dos canais hepáticos direito e esquerdo. Confluência do canal hepático direito e do canal hepático esquerdo intra-hepática (A), extra-hepática (B), baixa (C). À direita, as variações da drenagem setorial do canal hepático direito. LHD - canal hepático esquerdo; RASD - canal hepático anterior direito; RPSD - canal hepático posterior direito. (Adaptado de (5))

Durante uma colecistectomia laparoscópica, uma das complicações mais temidas é a fuga biliar. O local mais comum da fuga é o canal cístico, no entanto pode ocorrer por secção de um canal de Luschka, também chamados de ductos biliares subvesicais. (5) Estes canais apresentam diâmetros de cerca de 2mm, o que faz com que sejam difíceis de identificar em imagens pré-operatórias. (6) Os canais biliares subvesicais são importantes devido à sua grande variabilidade anatômica (6) e podem ser categorizados, tendo em conta a sua anatomia, em 4 subtipos:

- **Ducto biliar subvesical segmentar (tipo 1):** canal intra-hepático que percorre a fossa cística e que drena um pequeno segmento do fígado. É comum.
- **Ducto biliar subvesical acessório (tipo 2):** canal intra-hepático supranumerário que passa na fossa cística e que drena para o CHC. É o subtipo mais prevalente.
- **Ducto biliar hepaticocolecístico (tipo 3):** canal que drena diretamente para a vesícula biliar.
- **Ducto biliar subvesical aberrante (tipo 4):** rede de pequenos ductos que terminam no tecido conjuntivo ou na cápsula da fossa cística. É o subtipo mais raro.

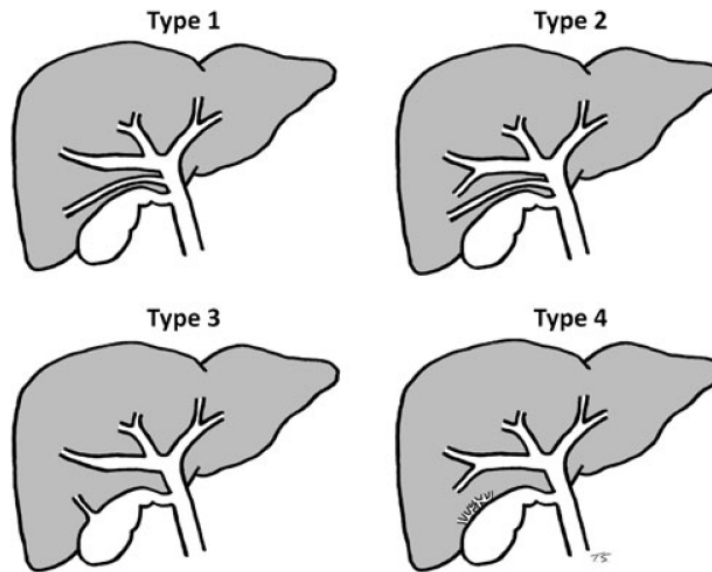


Figura 3 - Subtipos de ductos biliares subvesicais. (Adaptado de (6))

Estes subtipos têm em comum o facto de estarem em contacto com a fossa onde se encontra a vesícula biliar. Existe também a tendência destes ductos drenarem o lobo direito do fígado, apesar de a fossa se encontrar entre ambos os lobos hepáticos. (6)

A lesão destes ductos ocorre durante a remoção da vesícula biliar da fossa, quando o plano de disseção é muito profundo. (5)

Sépsis

A sépsis é uma síndrome heterogénea caracterizada por uma resposta excessiva e possivelmente fatal a uma infeção. (7) Apesar da sua taxa de mortalidade ter diminuído significativamente nas últimas décadas, apresenta, ainda, uma incidência de cerca de 20 milhões de casos por ano, com uma mortalidade de cerca de 26%. (7-9)

É uma doença essencialmente inflamatória, provocada por uma interação complexa entre o hospedeiro e o microrganismo, com ativação do sistema imunitário inato. (10) O reconhecimento dos agentes patogénicos e a ativação celular subsequente são fundamentais para o controlo da sépsis. No entanto, a resposta inflamatória do hospedeiro tem efeito

paradoxal, já que, ao ser inespecífica, acaba, também, por ser substrato para as alterações fisiopatológicas encontradas na sépsis. (8)

Inicialmente, o reconhecimento do microrganismo é mediado por um conjunto de recetores designados PRR, que incluem os TLR. (11) Estes detetam moléculas que existem na superfície de bactérias, vírus, parasitas e fungos, chamados PAMPs, mas também sinais de perigo produzidos pelas células do hospedeiro, designados DAMPs. Esta interação leva à libertação de mediadores inflamatórios, como o TNF – α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, entre outros. (8) Estes mediadores provocam a adesão dos neutrófilos ao endotélio e ativam o complemento e a cascata de coagulação, o que pode levar à formação de microtrombos. Nos doentes sépticos, os fatores anticoagulantes, como a proteína C ativada, a antitrombina, entre outros, estão diminuídos, o que resulta num estado procoagulante, em que a formação destes microtrombos provoca obstrução dos pequenos vasos e pode, em última instância, conduzir a uma CID. (8)

Tradicionalmente, considerava-se que a sépsis era uma resposta pró-inflamatória sistémica seguida por uma fase de imunossupressão, caracterizada por anergia, linfopenia e infeções secundárias. (11) No entanto, hoje pensa-se que as fases de pró-inflamação e imunossupressão ocorrem em simultâneo, sendo que a resposta de cada uma varia de acordo com vários fatores do hospedeiro, como genética e comorbilidades, e do agente infeccioso, como tipo, virulência e carga. (11)

A isquémia tecidual pode ocorrer tanto por fatores sistémicos como por fatores locais que provocam desequilíbrio entre o aporte e as necessidades de oxigénio. (11) Para além disso, a disfunção mitocondrial pode levar a incapacidade de extração do oxigénio dos tecidos, apesar do aporte correto (hipóxia citopática). A hipóxia tecidual, a disfunção mitocondrial e a apoptose são mediadores importantes na indução da falência de órgão. (11)

Desta forma, consideram-se como fatores de risco para o desenvolvimento de sépsis os extremos da idade (< 1 ano e > 65 anos) e indivíduos com doenças severas, infeções crónicas e imunodeprimidos. (7, 11)

Em 1991, surgiu o primeiro consenso sobre a definição de sépsis. Foi proposto o termo Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica para designar um conjunto de manifestações clínicas resultantes da resposta inflamatória do hospedeiro. Assim, era considerado que

estávamos perante uma sépsis se o doente cumprisse pelo menos 2 dos quatro critérios de SIRS: (4)

1. Temperatura superior a 38°C ou inferior a 36°C;
2. Frequência cardíaca superior ou igual a 90 bpm;
3. Taquipneia, com frequência respiratória superior a 20 cpm, ou hiperventilação, com uma PaCO₂ inferior a 22 mmHg;
4. Alteração da contagem de glóbulos brancos, que pode ser superior a 12,000/mm³ ou abaixo de 4,000/mm³, ou presença de mais de 10% de neutrófilos imaturos.

Para além da definição de sépsis, a resposta séptica foi classificada em 3 categorias, tendo em conta o grau de severidade das manifestações clínicas: (4)

- **Sépsis:** resposta sistémica a uma infeção, que se caracteriza pela presença de pelo menos 2 dos critérios de SIRS.
- **Sépsis severa:** sépsis com disfunção de órgão, hipoperfusão ou hipotensão. A hipoperfusão pode traduzir-se por acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado de consciência.
- **Choque séptico:** sépsis com hipotensão mantida, apesar de ressuscitação com fluídos adequada, com a presença de alterações da perfusão.

Em 2001, no segundo consenso, a lista de sinais e sintomas foi expandida, mas os termos de sépsis, sépsis severa e choque séptico não sofreram alterações. No entanto, com o avanço no conhecimento da fisiopatologia da sépsis, esta definição tornou-se desadequada. Em 2016, no terceiro consenso, conhecido como Sépsis-3, estes termos foram revistos e alterados. Desta forma, a sépsis foi designada como sendo uma disfunção de órgão potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada a uma infeção, e o choque séptico como uma sépsis com hipotensão persistente, que requer o uso de vasopressores para manter a PAM superior a 65 mmHg, e lactatos séricos acima de 2 mmol/l, apesar de ressuscitação com volume adequada. (12) Os critérios clínicos para o desenvolvimento de choque séptico necessitam tanto de hiperlactacidémia, como de hipotensão, uma vez que a sua combinação engloba o compromisso cardiovascular e a disfunção celular, o que está associado a uma maior mortalidade. (12)

A disfunção de órgão subjacente a uma infecção passou a ser identificada através de um score designado “*Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*”. Afirmamos que estamos perante uma disfunção de órgão quando o doente pontua pelo menos 2 pontos neste score.

Tabela 1 - *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA)*

SOFA					
Sistema	0	1	2	3	4
<i>Respiratório</i>					
pO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (ventilação mecânica)	< 100 (ventilação mecânica)
<i>Hematológico</i>					
Plaquetas x 10 ³ /mL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Hepático</i>					
Bilirrubina, mg/dL	1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12.0
<i>Cardiovascular</i>					
	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina em qualquer dose	Dopamina < 5.1 - 15, ou Adrenalina ≤ 0.1, ou Noradrenalina ≤ 0.1	Dopamina > 15, ou Adrenalina > 0.1, ou Noradrenalina > 0.1
<i>Sistema Nervoso Central</i>					
Escala de Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<i>Renal</i>					
Creatinina, mg/dL	≤ 1.2	1.2 - 1.9	2.0 - 3.4	3.5 - 4.9	> 5.0
Débito urinário, mL/d				Diurese < 500	Diurese < 200

Existem, ainda, 3 critérios clínicos, designados de “*quickSOFA*” que podem ser utilizados para identificar doentes hospitalizados com infeções que apresentam elevada probabilidade de sépsis e de estadia prolongada na Unidade de Cuidados Intensivos ou de morte. (11) Assim, consideram-se doentes de risco aqueles que apresentam pelo menos 2 dos seguintes critérios: (12)

1. Alteração do estado mental;
2. Pressão arterial sistólica < 100 mmHg;
3. Frequência respiratória superior a 22 cpm.

Desta forma, o *qSOFA* tornou-se uma ferramenta simples de estratificação de risco que pode ser utilizada para realizar triagem de doentes em risco de sépsis.

Principais Causas De Sépsis Biliar

As patologias biliares agudas incluem a obstruções e fugas biliares. Todas estas condições podem provocar sépsis biliar severa, que pode ser uma situação potencialmente fatal. A coledocolitíase, as obstruções malignas, as estenoses benignas e a colangite esclerosante primária são causas importantes. (13) No entanto, as causas iatrogénicas, quer cirúrgicas, quer por manipulação endoscópica ou percutânea de sépsis biliar são um grupo de causas igualmente relevante.

Lesões Iatrogénicas da Via Biliar

Existem dois grandes grupos de procedimentos cirúrgicos que podem originar lesões iatrogénicas da via biliar. O primeiro grupo envolve procedimentos cirúrgicos do trato biliar, como colecistectomias laparoscópicas e abertas, coledocotomia e procedimentos prévios nos ductos biliares. O segundo grupo envolve cirurgias realizadas noutros órgãos epigástricos, como gastrectomia (especialmente em Billroth II), hepatectomias e transplantação hepática, pancreatectomias, anastomoses bílio-entéricas, shunts porto-cava, linfadenectomias e outros procedimentos junto ao ligamento hepatoduodenal. (1, 2, 14)

No entanto, estas lesões ocorrem sobretudo durante colecistectomias. Apesar da maioria destas cirurgias decorrerem sem dificuldades, existe o risco de surgirem complicações graves,

sendo que a complicação mais temida, tanto em colecistectomias abertas como laparoscópicas, é a lesão do canal biliar comum. (2) As lesões iatrogénicas da via biliar apresentam uma morbidade entre os 9.3%- 43% e uma mortalidade precoce entre os 0% - 1.7%. (15)

A incidência da lesão do CBC é de 0.4% a 0.6% em colecistectomias laparoscópicas. (2) Apesar do aumento da experiência em cirurgia laparoscópica nas últimas 3 décadas, a incidência desta lesão na colecistectomia laparoscópica continua a ser 2 a 3 vezes mais elevada do que na colecistectomia aberta. (2, 16) À medida que os cirurgiões se têm tornado mais experientes com a cirurgia laparoscópica e que a tecnologia tem permitido melhor visualização cirúrgica, as séries mais recentes reportam incidências de 1.5% de lesões iatrogénicas, sendo que 0.08% a 0.12% são severas. (16)

Patogénese

Existem vários fatores associados a um risco aumentado de lesão iatrogénica da via biliar. A coexistência de inflamação aguda ou crónica ao redor da vesícula biliar ou do ligamento hepatoduodenal pode aumentar a dificuldade do procedimento cirúrgico e aumentar o risco de lesão. (1, 14) Outros fatores como obesidade, gordura no ligamento hepato-duodenal, má exposição e hemorragia na área cirúrgica também podem aumentar o risco. (14) Fatores de mau prognóstico são também o sexo masculino e a longa duração dos sintomas antes da colecistectomia. (14)

As anomalias anatómicas dos canais biliares e das artérias hepáticas aumentam significativamente o risco de lesão iatrogénica da via biliar. (3, 5, 14) Cerca de 70-80% de todas estas lesões resultam de uma identificação errada da anatomia biliar antes de clampar, laquear ou seccionar as estruturas. (14) A disseção exagerada ao longo das margens do CBC durante colecistectomias abertas pode levar a estenoses por lesão arterial. (14)

Pensa-se que realizar uma disseção adequada utilizando o método de *Critical Safety View* diminui o risco de lesão do CBC numa colecistectomia laparoscópica. (17) O método CSV foi descrito pela primeira vez por Strasberg e consiste em 3 etapas. (2, 16) Em primeiro lugar, deve proceder-se à limpeza do triângulo de Calot, de forma a visualizar o canal cístico a entrar na vesícula biliar. O triângulo de Calot é formado pelo bordo do fígado superiormente, pelo canal cístico infra lateralmente e pelo ducto hepático medialmente. De seguida, deve realizar-

se a disseção do terço inferior da vesícula biliar a partir do leito do fígado. Finalmente, devemos obter dois campos de visão, um entre o canal cístico e a artéria cística e outro entre o canal cístico e o fígado. Só duas estruturas devem ser observadas a entrar na vesícula: o canal cístico e a artéria cística. (2)

Classificação

Existem vários sistemas de classificação das lesões iatrogénicas da via biliar, sendo que os mais utilizados são a Classificação de Bismuth e a Classificação de Strasberg. (2)

A Classificação de Bismuth foi o primeiro sistema a ser elaborado. (1) Categoriza as estenoses tendo em conta a sua localização anatómica. De uma forma geral, quanto mais proximal for a lesão, mais difícil é de reparar e maior é a taxa de recorrência. A principal desvantagem está relacionada com o facto de apenas avaliar estenoses e não outras lesões mais complexas. (16)

- **Tipo I** - Lesão do CBC/CHC mais de 2 cm abaixo da confluência dos canais hepáticos
- **Tipo II** - Lesão do CHC a menos de 2 cm abaixo da confluência dos canais hepáticos
- **Tipo III** - Lesão do hilo, sem CHC residual, mas confluência dos ductos hepáticos preservada
- **Tipo IV** - Destruição da confluência; ducto hepático direito e esquerdo não comunicam
- **Tipo V** - Lesão de ducto hepático direito aberrante, associado ou não a lesão do CHC

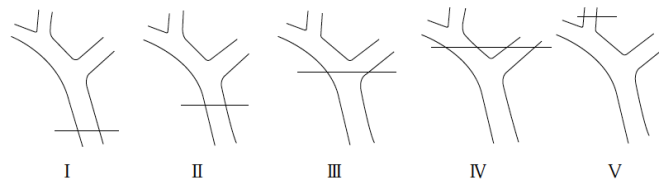


Figura 4 - Classificação de Bismuth. (Adaptado de (14))

A classificação de Strasberg engloba e expande a Classificação de Bismuth original e foi desenvolvida para caracterizar melhor as lesões que ocorrem durante cirurgias laparoscópicas. (2) Este sistema permite descrever corretamente a localização da fuga, se a secção do ducto é parcial ou completa ou se há obstrução completa. (16)

- **Tipo A** - Fuga biliar do canal cístico ou de um canal hepático menor na fossa vesicular
- **Tipo B** - Obstrução de canal hepático aberrante
- **Tipo C** - Secção de canal hepático aberrante direito (sem obstrução concomitante)
- **Tipo D** - Secção parcial da parede lateral do CBC ou do CHC, inferior a 50% da circunferência do ducto
- **Tipo E1** - Estenose do CHC mais de 2 cm abaixo da confluência dos canais hepáticos
- **Tipo E2** - Estenose do CHC a menos de 2 cm abaixo da confluência dos canais hepáticos
- **Tipo E3** - Estenose hilar com confluência intacta
- **Tipo E4** - Estenose hilar com perda da confluência
- **Tipo E5** - Lesão de ducto hepático direito aberrante associado ou não a lesão do CH

Colonização Biliar

A bÍlis, na ausªncia de doenªa,  esteril, uma vez que a sua excreªo diaria auxilia na eliminaªo de quaisquer microrganismos que possam invadir o trato biliar. No entanto, a presenªa de bacterias na bÍlis aumenta para cerca de 3% em doentes com calculos biliares e 30% em doentes com coledocolitíase. (18)

A patencia da árvore biliar e a drenagem da bÍlis são de importância extrema para o bom funcionamento hepático. (19) Se por um lado, a incapacidade de excretar a bÍlis causa a acumulaªo de substâncias na corrente sanguínea, como os sais biliares, que são tóxicos, por outro a sua ausªncia no duodeno provoca m absorªo de gorduras e de vitaminas lipossolúveis. (19) Desta forma, os doentes com icterícia obstrutiva estão não são sujeitos a défices nutricionais, mas também a complicaªes infecciosas, lesão renal aguda e disfunªo cardiovascular. (19)

Existem várias causas para a icterícia obstrutiva, desde benignas a malignas. A principal causa benigna é a coledocolitíase. A icterícia obstrutiva maligna ocorre pela obstruªo intra-hepática ou extra-hepática dos ductos biliares, devido ao crescimento de tumores malignos, como metástases hepáticas, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, carcinoma da vesícula biliar, carcinoma do pâncreas e carcinoma da ampola de Vater, que provocam estenose e conseqüente obstruªo da drenagem biliar. (20) Se não for abordada atempadamente, pode provocar colangite, atraso no tratamento do tumor, reduªo da qualidade de vida e aumento da mortalidade. (21)

A drenagem pr-operatória da via biliar foi desenvolvida para aliviar a obstruªo e potencialmente reduzir as complicaªes ps-operatórias, uma vez que melhora a funªo hepática pr-cirurgia. Esta técnica pode ser realizada através da drenagem biliar transhepática percutânea e a drenagem biliar endoscópica. A escolha do melhor método é baseada em vários fatores, como o local da obstruªo (proximal ou distal), esperanªa média de vida, propósito da drenagem e estratégia terapêutica após o procedimento. (22)

No entanto, os procedimentos de drenagem são um fator de risco conhecido para colonizaªo da bÍlis, estando esta associada a infeªes ps-operatórias. (23) A comunicaªo que se estabelece entre os tratos biliar e intestinal através da colocaªo de *stent* permite a migraªo de bacterias para a árvore biliar, o que pode precipitar complicaªes infecciosas. (24) Os

quadros de colangite ocorrem, quase sempre, em doentes submetidos a instrumentação prévia ou a manipulação da árvore biliar com contaminação direta ou entérica do sistema biliar. Podem ocorrer, de igual forma, por drenagem incompleta da via biliar. (25, 26) Se ocorrer por obstrução aguda, o aumento da pressão leva a que a infecção percorra os canalículos biliares, veias hepáticas e linfáticos peri-hepáticos, precipitando um quadro de bacteriemia. O aumento da pressão intraductal, na colangite aguda, provoca um aumento da permeabilidade e conseqüente translocação de bactérias e toxinas, que culmina num quadro de infecção severa e sépsis. (27)

Uhle et al realizou uma meta-análise na qual conclui que a drenagem biliar pré-operatória em doentes ictericos com carcinoma da cabeça do pâncreas não apresentava benefícios no resultado pós-cirúrgico, uma vez que existia um aumento das complicações pós-operatórias, concluindo que a drenagem biliar deve ser evitada nos doentes elegíveis para cirurgia. (28) Da mesma forma, Sánchez Acedo et al mostrou que a colocação de próteses biliares pré-operatórias em doentes submetidos à cirurgia de Whipple estava associada a um aumento do risco de sépsis peri-operatória, uma vez que 21 doentes dos 51 submetidos a colocação de prótese, desenvolveram sinais compatíveis com quadro séptico. (29)

Não obstante, num estudo realizado com 426 doentes com icterícia obstrutiva, submetidos a pancreatoduodenectomia no contexto de carcinoma ressecável da cabeça do pâncreas, Shen et al mostrou que o uso rotineiro de drenagem biliar pré-operatória não estava associado com a taxa de sobrevivência quando comparado com a realização apenas da cirurgia. Todavia, no mesmo estudo, concluiu que valores de bilirrubina total $>150 \mu\text{mol/L}$ eram preditores de pior prognóstico, independentemente do procedimento de drenagem. (30) Num outro estudo, o mesmo autor revelou que, a drenagem biliar pré-operatória deve ser realizada em doentes propostos para pancreatoduodenectomia com valores de bilirrubina total superiores a $250 \mu\text{mol/L}$, uma vez que, nestes casos, a taxa de complicações pós-operatórias foi menor. (31)

Um outro estudo conduzido por Ginat et al, avaliou a incidência de sépsis e de colangite associada à drenagem biliar percutânea e subseqüentes trocas de dreno. Para este fim, utilizou dois grupo de doentes: um com fígados nativos e outro com doentes transplantados. Concluiu que a colocação de drenos e a sua subseqüente troca por via percutânea está associada a uma baixa incidência de colangite e sépsis. Constatou, ainda, que estas complicações eram autolimitadas e que não existia aumento do risco nos doentes transplantados. (32)

Os doentes com coledocolitíase são, normalmente, tratados por CPRE com esfínterectomia, seguida de colecistectomia laparoscópica. Reinders et al estudou a incidência da colonização da biliar após a realização de esfínterectomia endoscópica previamente à cirurgia neste grupo de doentes. Cerca de 62.5% dos doentes apresentavam colonização da biliar aquando da realização da colecistectomia laparoscópica. No entanto, concluíram que esta colonização não afetava a dificuldade da cirurgia, tempo operatório, taxas de conversão para cirurgia aberta nem provocada um aumento de complicações infecciosas. Todavia, os doentes com colonização da biliar apresentaram mais eventos biliares, como colecistites e cólicas biliares, nas semanas que se seguiram à CPRE até à realização da colecistectomia eletiva. (33)

Apresentação Clínica

As lesões iatrogénicas do trato biliar podem ser difíceis de reconhecer, sendo que apenas um terço das lesões Strasberg A a D são reconhecidas durante a cirurgia, subindo para os 70% a 80% nas lesões de Strasberg E. (2) As restantes são identificadas dias a semanas mais tarde sob a forma de peritonite biliar, fístula biliar ou icterícia progressiva. A maioria das lesões não reconhecidas envolvem fugas biliares do canal cístico ou dos canais de Luschka. (2) Quando isto acontece, os sinais e sintomas podem ser vagos e o diagnóstico desafiante.

As lesões biliares podem ser categorizadas em dois grandes grupos: fugas biliares e estenoses biliares. (14, 16) Os doentes com fugas biliares apresentam sintomas nos 3 primeiros dias, enquanto os que detêm estenoses exibem apresentações mais tardias. (16)

A biliar hepática apresenta uma baixa concentração de ácidos biliares e, por isso, é pouco comum que cause irritação peritoneal. Pelo contrário, a biliar proveniente da vesícula biliar possui uma maior concentração destes ácidos, podendo cursar com desconforto abdominal. (16)

Assim, os doentes com fugas biliares apresentam febre ou arrepios, dor e distensão abdominais, náuseas e vômitos. O atraso no diagnóstico pode levar à formação de fístula biliar, colangite, sépsis, biloma, abscesso e falência multiorgânica. A maioria dos bilomas são intra-hepáticos ou localizados à região subfrénica direita ou subhepática. (34) No entanto, a migração da biliar para o espaço subfrénico esquerdo pode cursar com dor predominantemente nos quadrantes esquerdos. (34) Por norma, nos doentes com fugas

biliares, a icterícia não está presente, uma vez que não existe colestase e os testes de função hepática encontram-se normais ou ligeiramente aumentados. Assim, os exames de imagem são muitas vezes fundamentais para realizar o diagnóstico. (16)

Os doentes com estenoses apresentam-se com sintomas abdominais vagos, icterícia, elevação da enzimologia hepática e anorexia. As estenoses do CBC podem manifestar-se semanas a meses mais tarde e podem estar associadas a colangites recorrentes, icterícia obstrutiva e colangite biliar secundária. (16)

Num estudo realizado por Maddah et al, com 124 doentes, as principais apresentações clínicas nos doentes com lesões iatrogénicas da via biliar foram icterícia ou colangites recorrentes em 64 doentes, seguidas de peritonite biliar em 34 e fístula biliar em 26. (35)

Perante a suspeita de colangite aguda, os Critérios de Tokyo de 2013 permitem realizar não só o diagnóstico, mas também avaliar a severidade do quadro clínico. Utilizam critérios clínicos, laboratoriais e imagiológicos: (36)

A. Inflamação Sistémica

- Febre e/ou arrepios
- Dados Laboratoriais: evidência de resposta inflamatória
 - Contagem de leucócitos (x1000 / μ L): < 4 ou > 10
 - PCR (mg/dL): ≥ 1

B. Colestase

- Icterícia
 - Bilirrubina Total (mg/dL): ≥ 2
- Dados Laboratoriais: testes de função hepática alterados
 - Fosfatase Alcalina (FA) (IU): > 1.5 ao limite superior da normalidade
 - Gama-glutamil Transferase (GGT) (IU): > 1.5 ao limite superior da normalidade
 - Aspartato Aminotransferase (AST) (IU): > 1.5 ao limite superior da normalidade
 - Alanina Aminotransferase (ALT) (IU): > 1.5 ao limite superior da normalidade

C. Imagem

- Dilatação biliar

- Evidência da etiologia

Desta forma, o diagnóstico de colangite considera-se sugestivo se o doente apresentar 1 item de A e 1 item de B ou C, e definitivo se estiver presente 1 item de cada critério.

Se desenvolverem uma sépsis, para além da sintomatologia acima descrita dependente do local da infeção, os doentes apresentam-se com mal-estar geral e sinais inespecíficos, como febre (apesar de poder cursar com hipotermia), taquicardia, taquipneia e alteração do estado mental. (11) A hipotensão arterial pode estar presente, no entanto a sua ausência não exclui o diagnóstico de sépsis, nem nos dá segurança sobre a gravidade da síndrome, já que pode existir diminuição da perfusão de órgão com pressão arterial normal. Podem, ainda, existir alterações nas trocas gasosas e oligúria. A pele pode estar marmoreada e o tempo de reperfusão capilar aumentado. (11)

Diagnóstico

Para qualquer doente submetido a cirurgia hepática, biliar ou pancreática, ou a manipulação da via biliar deve existir uma elevada suspeição para a deteção de quadros sépticos, uma vez que as fugas biliares e as colangites resultantes de estenoses podem causar infeção local e sistémica secundária a bacteriemia por microrganismos gram negativos. Se não for reconhecida atempadamente, pode culminar em falência multiorgânica. Assim, inicialmente, como forma de triagem e estratificação de risco fora da UCI, pode ser utilizado o *qSOFA*, que associa a alteração do estado mental, a uma TA sistólica inferior ou igual a 100 mmHg e a uma frequência respiratória superior a 22 cpm. Se o doente apresentar pelo menos 2 destes 3 critérios, o poder discriminatório para a deteção de um doente séptico é muito semelhante ao do *SOFA*. (7)

Laboratorialmente, deve ser pedido hemograma completo com contagem diferencial, creatinina sérica e transaminases (para identificar lesão orgânica significativa), oximetria de pulso (para avaliar trocas gasosas e necessidade de suporte ventilatório), estudo da coagulação (particularmente em doentes com trombocitopenia ou manifestações suspeitas de CID), gasometria arterial (para doentes com estado mental alterado ou dificuldade respiratória pode ajudar a definir a gravidade) e níveis de marcadores inflamatórios (proteína C reativa e níveis de procalcitonina). (14, 37) Devem, ainda, ser pedidas hemoculturas e urocultura.

Os exames de imagem são cruciais para estabelecer o diagnóstico, especialmente se suspeita de lesão biliar, de forma a avaliar a sua extensão e auxiliar no planeamento pré-operatório. (3)

A peritonite biliar é a consequência mais fatal de uma fuga biliar. Quando o doente apresenta uma peritonite biliar séptica e instabilidade hemodinâmica, deve proceder-se à exploração cirúrgica emergente sem necessidade de estudo imagiológico inicial. (2, 35, 38)

Se o doente se encontrar estável, com dor no hipocôndrio direito, deve ser realizado estudo imagiológico. A ecografia abdominal é o melhor teste inicial. Consegue avaliar os diâmetros do CBC e do CHC, que podem estar aumentados em obstruções. (2, 14) Permite, ainda, visualizar coleções de líquido extra-hepático, compatíveis com biloma ou abscesso intra-abdominal, quando enquadrado no contexto clínico de fuga biliar. No entanto, nestes casos, a realização de uma TC com contraste pode ser a melhor escolha. (2) Pequenas coleções de líquido na fossa cística são comuns e ocorrem em cerca de 10%-14% dos doentes após colecistectomias. (16) Estas coleções são normalmente assintomáticas e irrelevantes. Grandes coleções de líquido fora desta fossa devem levantar suspeita de lesão. (1, 16) A TC é muitas vezes sugestiva, se não mesmo diagnóstica do tipo de fuga com base na localização do líquido e/ou coleção de ar, no entanto estudos imagiológicos adicionais são muitas vezes necessários.

Os testes confirmatórios incluem exames não invasivos, como a CPRM e cintigrafia hepatobiliar, e invasivos, como a CPRE e CPT. (2) A cintigrafia hepatobiliar com ácido iminodiacético apresenta maior sensibilidade do que a CPRM para deteção de fugas biliares, demonstrando extravasamento extra-luminal do radiofármaco. (2) Pode ser utilizada, ainda, para detetar fugas biliares ativas após identificação do biloma ou no período pós-operatório precoce, onde a TC e a ecografia são mais difíceis de interpretar. (2) Tem como desvantagem o facto de não permitir uma boa definição anatómica, o que implica a realização de um outro exame imagiológico para definir a anatomia e localizar a fuga biliar. (3) Pelo contrário, a CPRM tem uma sensibilidade mais baixa para o diagnóstico de fugas biliares ativas, mas permite avaliar a anatomia ductal distal e proximal à lesão e localizá-la. (2) Possibilita, ainda, despistar lesão vascular simultânea. Quanto às técnicas invasivas, têm como vantagem não só o intuito diagnóstico, mas também terapêutico. A CPRE permite avaliar corretamente o nível e a extensão da lesão, no entanto apresenta a desvantagem de permitir apenas a visualização da árvore biliar distal à lesão, no caso do canal se encontrar clampeado ou laqueado. (2, 3,

16) Já a CPT permite a abordagem de lesões mais proximais, confirmando também a presença de estenose ou de fuga biliar. No entanto, estas técnicas invasivas não são desprovidas de complicações, sendo que a CPT, consistindo numa técnica mais invasiva, apresenta taxas de complicações superiores, cerca de 2. Por isso, não é utilizada como rotina para o diagnóstico de lesões dos canais biliares que podem ser diagnosticadas por métodos não invasivos. (3)

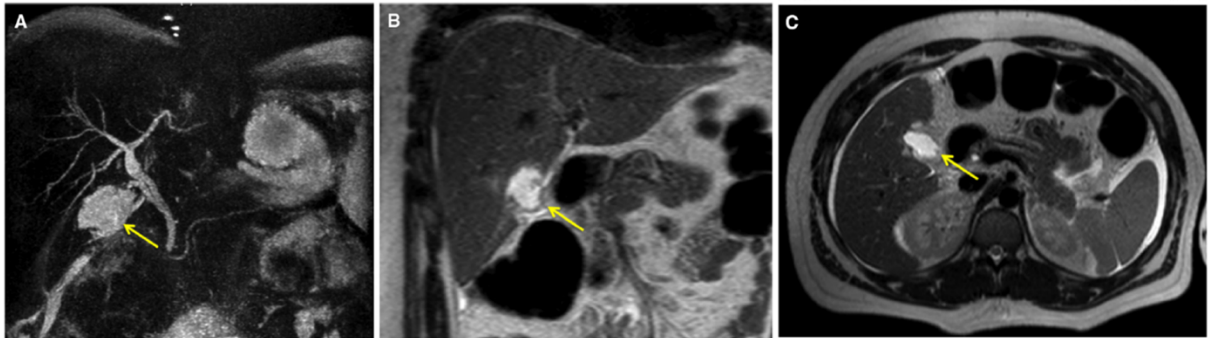


Figura 5 – CPRM. Coleção de fluido na fossa cística suspeita de fuga biliar (setas). (Adaptado de (3)).



Figura 6 – Lesão Bismuth Tipo I (A). Lesão Bismuth Tipo 2 (B). Lesão Bismuth Tipo 5 (seta) (C). (Adaptado de (55)).

Tratamento

Tratamento da Sépsis

As infecções biliares agudas são doenças infecciosas sistêmicas que necessitam de tratamento imediato devido à sua taxa de mortalidade importante. (13)

Tanto a sépsis como o choque séptico devem ser encarados como emergências médicas. Os princípios terapêuticos da sépsis envolvem a ressuscitação com fluidoterapia e suporte hemodinâmico, antibióticos, controlo do foco séptico e uma série de outras medidas de suporte. (4) O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, idealmente na primeira hora após identificação do possível doente séptico. (40) Deve ser focado em *bundles*, isto é, em conjuntos de medidas a aplicar num tempo específico, que permitem que o médico avalie os resultados em momentos determinados. As recomendações iniciais da Sépsis-3 propuseram *cut-offs* arbitrários às 3h e às 6h após identificação do doente com sépsis. (12) Com a reavaliação destas recomendações em 2018, no “*Sépsis-3 -2018 update*”, foi introduzido o *bundle* da primeira hora (*1-hour bundle*), que combina os 2 primeiros *bundles* e realça a importância da ressuscitação imediata. (40)

- **1-hour-bundle update:**
 - Medição dos lactatos
 - Obter culturas antes de iniciar antibioterapia
 - Iniciar administração de 30 mL/Kg de cristaloides, se lactatos > 4 mmol/L ou hipotensão
 - Iniciar vasopressores para manter PAM > 65 mmHg
- **3-hour-bundle:**
 - Medição dos lactatos
 - Obter culturas antes de iniciar antibioterapia
 - Iniciar antibioterapia
 - Administração de 30 ml/kg de cristaloides, se lactatos > 4 mmol/L ou hipotensão
- **6-hour-bundle:**
 - Administrar vasopressores (se hipotensão que não responde à fluidoterapia inicial) para manter uma PAM \geq 65 mmHg

Ressuscitação Inicial

A sépsis está associada a vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e diminuição do volume circulante efetivo, o que reduz o retorno venoso. (41) Estas alterações hemodinâmicas levam a que exista má perfusão e disfunção orgânica. Os objetivos da ressuscitação na sépsis e no choque séptico são os de restaurar o volume intravascular, aumentar a oxigenação dos tecidos e reverter a disfunção de órgão. (41)

Para a ressuscitação inicial deve recorrer-se, preferencialmente, a cristaloides isotônicos, como o lactato de Ringer, e não a soro fisiológico, uma vez que estudos mostraram que a hiperclorémia provocada por este último está associada a um aumento da incidência de lesão renal aguda e necessidade de hemodiálise. (11, 41) No entanto, as recomendações atuais não distinguem que solução cristalóide deve ser utilizada. (40)

Em doentes hemodinamicamente instáveis, isto é, com hipotensão (PAS < 90 mmHg ou PAM < 70 mmHg ou uma diminuição da PAS basal > 40 mmHg) ou com concentração de lactatos superior ou igual a 4 mmol/L, a SSC recomenda administrar 30 mL/kg de fluídos cristaloides, que devem ser iniciados na primeira hora após diagnóstico. (40, 42) No entanto, nem toda a comunidade médica concorda com esta recomendação, uma vez que a administração desta quantidade de fluido pode ser prejudicial, sobretudo nos doentes com baixa reserva cardiorrespiratória. (4, 9, 41) Nestes doentes, uma administração de fluídos exagerada pode culminar em edema do pulmão, falência respiratória hipoxémica e hipertensão intra-abdominal. (41) Assim, a ressuscitação com fluídos deve ser executada por fases. (41) Nos primeiros minutos a horas, deve ser administrado bólus de fluido cristalóide (1 a 2 L), de forma a reverter a hipoperfusão e choque. Nas horas seguintes, os benefícios de administrar mais fluido para melhorar o débito cardíaco e perfusão devem ser pesados contra potenciais malefícios. Nas 24 h a 48 h após o início do quadro séptico, deve ser feita uma tentativa para atingir um balanço de fluídos neutro ou ligeiramente negativo. Finalmente, quando atingida a resolução e recuperação de órgão, deve ser interrompida a estratégia de fluidoterapia agressiva. (41)

Nos doentes que necessitam de um elevado volume de cristaloides, pode ser adicionada albumina, apesar de ser uma recomendação com baixo nível de evidência. (4, 9, 41)

Vasopressores

Os vasopressores são necessários quando o choque séptico é refratário à fluidoterapia, após o *3-hour-bundle*. (7) A noradrenalina é o vasopressor inicial recomendado. (4) Quando comparado com a dopamina apresenta menor risco de mortalidade e de arritmias (4, 11) e, quando comparado à epinefrina, esta última apresenta maior risco de taquicardia e de acidose láctica. (41, 43) Assim, as recomendações atuais propõem a noradrenalina como amina vasoativa de 1ª linha, sugerindo a administração de outro vasopressor (vasopressina ou epinefrina) para aumento da PAM, caso o alvo de 65 mmHg não seja atingido apenas com noradrenalina. (4, 44) Em 2017, foram introduzidos dois novos vasopressores: selepressina e a angiotensina II. (11) Nos estudos iniciais, ambos se mostraram efetivos a aumentarem a pressão arterial e a reduzirem a dose de noradrenalina necessária, representando uma possível nova opção para redução do uso de catecolaminas no choque séptico. (11) A angiotensina II ativa os recetores da angiotensina do tipo Ia e Ib, aumentando o cálcio intracelular no músculo liso, promovendo vasoconstrição. (41)

A sépsis está muitas vezes associada a disfunção miocárdica. Assim, pode ser considerada a administração de agentes inotrópicos, como a dobutamina, nos doentes com suspeita de disfunção cardíaca com baixo débito cardíaco. (11, 41)

Antibioterapia

A antibioterapia empírica endovenosa de largo espectro deve ser iniciada o mais rapidamente possível, dentro da *1-hour-bundle*, após colheita para hemoculturas. (7, 40) Numa infeção intra-abdominal, como são as infeções do trato biliar, a antibioterapia deve cobrir não só microrganismos gram positivos, mas também gram negativos e anaeróbios. (43, 45) Vários estudos sobre contaminação biliar mostraram que os principais microrganismos responsáveis por infeção biliar são a *Echerichia coli*, *Klebsiella* spp e *Enterococcus* spp. (29, 46-48) Se a infeção biliar for o resultado de uma técnica percutânea, um dos microrganismos envolvidos pode ser o *Staphylococcus aureus*. (32)

A maioria das recomendações publicadas para o tratamento das infeções intra-abdominais não apresentam planos detalhados para o tratamento de infeções biliares. (49) No entanto, os antibióticos mais frequentemente utilizados são as penicilinas associadas a inibidores das beta-lactamases, como a piperacilina-tazobactam ou a ampicilina-sulbactam, em combinação com a vancomicina, se existir a possibilidade de infeção nosocomial concomitante por MRSA

ou se infecção por *Enterococcus faecalis* sensível à vancomicina. Podem ser utilizados, igualmente, em monoterapia, o meropenem e a levofloxacina. (50, 51)

Controlo do Foco

O controlo do foco séptico é essencial para a gestão de um doente com sépsis ou choque séptico. Se este controlo for inadequado, pode ocorrer agravamento da disfunção de órgão e instabilidade hemodinâmica, apesar de medidas de ressuscitação adequadas. (41)

O tratamento das lesões da via biliar requer uma equipa multidisciplinar que inclui um radiologista de intervenção, um gastroenterologista e um cirurgião hepatobiliar. (3)

A CPRE é um procedimento invasivo que permite a colocação de *stents* e de drenos. O objetivo do tratamento endoscópico é reduzir o gradiente de pressão através do esfíncter de Oddi e permitir uma drenagem preferencial da biliar para o duodeno e não para o local da lesão, permitindo a cicatrização da fuga biliar. (16, 25, 26) Uma das limitações desta técnica endoscópica reside no facto de não conseguir aceder às vias biliares proximais à lesão, como já referido anteriormente. Outra prende-se com o facto de ter utilidade limitada após anastomoses bílio-entéricas.

A CPT é a técnica escolhida quando é necessária a colocação de um dreno para realizar uma drenagem biliar transhepática percutânea, de forma a permitir a descompressão de uma via biliar obstruída e controlar fugas biliares mais proximais ou nos casos em que existe anastomose bílio-entérica. (52) A drenagem deve ser realizada através do ducto que drena a maioria do parênquima hepático funcionante, o que pode ser planeado através de uma TC ou CPRM. A decisão sobre a drenagem uni ou bi-lobar só é tomada durante o procedimento após a realização de colangiografias, para avaliar a comunicação ductal entre os lobos ou segmentos. (26) Nos doentes com colangite aguda deve ser tentada a drenagem total do segmento ou do lobo obstruído e infetado. (26)

Sendo técnicas invasivas, acarretam algumas complicações. As principais complicações da CPRE incluem pancreatite, hemorragia, perfuração e colangite. Já a CPT é mais propensa a infeções do trato biliar, fuga biliar e migração da prótese. (52)

Quando o doente se apresenta com um biloma ou um abscesso, deve ser realizada a sua drenagem percutânea imediata, de forma a controlar não só os sintomas, mas também a infeção. Uma vez controlado, deve ser realizada uma derivação biliar. A drenagem biliar pode ser tecnicamente fácil se a cavidade do biloma tiver reduzido o seu tamanho e a injeção de contraste no dreno opacificar o ducto lesado. Desta forma, o canal correto pode ser selecionado para drenagem e a drenagem do ducto não dilatado é facilitada, uma vez que se encontra opacificada com contraste. (51)

Nos casos que envolvem dilatação da árvore biliar, deve ser considerada descompressão precoce. Um atraso nesta descompressão, após falência do tratamento médico, acarreta uma mortalidade de cerca de 80%. (26) As guidelines de Tokyo de 2013 tentaram identificar estes doentes de elevado risco com necessidade de descompressão usando critérios que têm em conta a existência de disfunção de órgão e a resposta inicial ao tratamento médico. Recomendam drenagem biliar emergente ou precoce nos doentes de grau II (moderado) e grau III (severo). Os doentes classificados como grau I (ligeiro) necessitam apenas de terapêutica médica e/ou descompressão tardia. (26) A descompressão pode ser realizada por CPRE ou por CPT. Contudo, a CPRE deve ser considerada primeira linha, uma vez que é uma técnica menos invasiva e com menor risco de complicações que a CPT, apesar do risco de pancreatite pós-procedimento. (26) Nos casos em que não é possível executar CPRE, deve proceder-se à realização de CPT e colocação de drenagem externa. (2)

Virtualmente, não existe nenhuma indicação para realizar laparotomia urgente, exceto na presença de peritonite biliar severa. (2, 35, 38) Contudo, a reconstrução biliar na presença de peritonite apresenta piores resultados. (53)

Corticoterapia

O papel da corticoterapia em doentes sépticos permanece controverso. (11) Um estudo recente conhecido como ADRENAL *trial* investigou o papel da infusão contínua de 200 mg/dia de hidrocortisona, quando comparada com um grupo placebo, em doentes críticos com choque séptico. Este conclui que não existia diferença entre os grupos no que concerne a mortalidade a curto e a longo prazo. No entanto, os doentes que receberam hidrocortisona beneficiaram de uma reversão do choque mais precoce. (11)

Assim, as recomendações da SSC desaconselham o uso de baixas doses de corticoterapia em doentes cuja fluidoterapia e terapêutica com vasopressores é adequada para restaurar a estabilidade hemodinâmica. Já nos doentes que permanecem instáveis apesar de ressuscitação adequada, recomendam a introdução de hidrocortisona intravenosa na dose de 200mg/dia. (42)

Medidas Adjuvantes

Medição dos Lactatos

Uma concentração elevada de lactatos tem valor prognóstico num doente com sépsis, sendo que a sua redução está associada a melhores resultados. Assim, é importante realizar medição dos lactatos para monitorizar a sua cinética e para auxiliar a tomada de decisões sobre a gestão do doente. (11)

Medição da Glicémia

A hiperglicemia nos doentes sépticos deve ser abordada. O valor alvo da glicémia deve ser de 180 mg/dL e a glicémia deve ser medida a cada 4h após este valor ser atingido. (7, 11)

Transfusões Sanguíneas

As transfusões sanguíneas devem ser ponderadas em doentes com valores de hemoglobina abaixo de 7g/dL, desde que não apresentem isquemia miocárdica, hipóxia severa ou hemorragia aguda. (42)

Outras Terapêuticas

Existe uma variabilidade marcada na resposta dos doentes ao quadro séptico e é claro o papel de fatores genéticos na suscetibilidade para desenvolver uma sépsis e na sua resposta ao tratamento. Assim, o desenvolvimento de biomarcadores específicos para sépsis e o diagnóstico molecular para avaliar a resposta do hospedeiro e para a deteção do patogénico são objeto de estudos em desenvolvimento. (9, 11)

A farmacogenética é uma área em crescimento no tratamento da sépsis. Tem como objetivo final identificar doentes que beneficiariam de terapêutica personalizada. Todavia, estas pesquisas ainda não produziram benefícios clínicos claros na gestão de um doente séptico. (9)

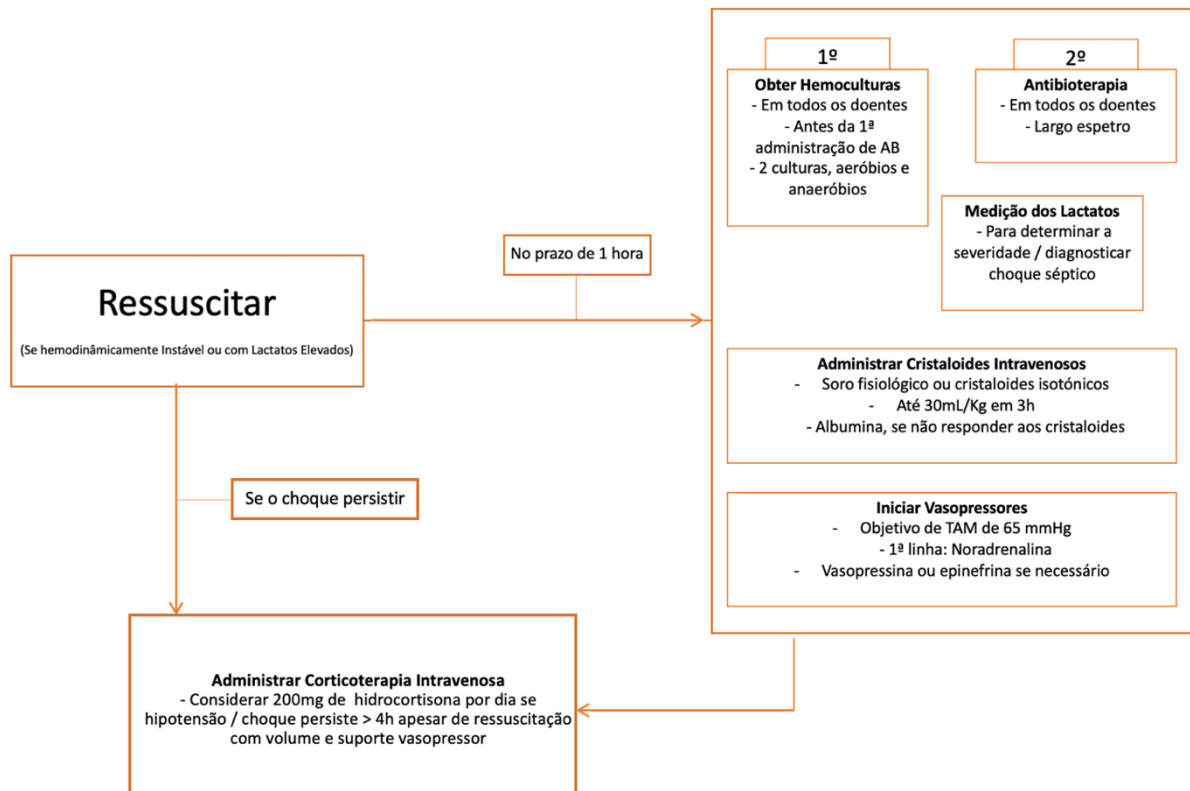


Figura 7 – Gestão de um doente com sépsis.

Tratamento Definitivo da Lesão Iatrogénica da Via Biliar

As intervenções percutâneas e endoscópicas podem ser utilizadas para tratamento definitivo de várias lesões biliares. Não obstante, ainda podem ser utilizadas como adjuvantes ao tratamento cirúrgico definitivo, podendo, de igual forma, ser a única opção terapêutica para doentes sem condições cirúrgicas. (3) Assim, são consideradas em doentes com pequenas lesões laterais da via biliar, fugas do canal cístico, doentes com elevado risco cirúrgico ou que recusam a cirurgia.

Se a lesão encontrada for uma fuga biliar com origem no canal cístico ou numa pequena laceração do CBC, a CPRE é a técnica terapêutica indicada, com colocação de prótese durante 4 a 8 semanas. (1, 3, 11) As taxas de sucesso desta técnica superam os 90%. (3) Fasoulas et al, num estudo retrospectivo com 71 doentes com fugas biliares pós-colecistectomia, mostrou que 83.33% dos doentes apresentavam lesão do tipo Strasberg A, concluindo, ainda, que estas lesões são passíveis de serem tratadas de forma definitiva através da CPRE. (54)

Caso se trate de uma estenose, o tratamento depende da classificação. Nas estenoses classificadas como Bismuth I ou II, o tratamento pode passar pela dilatação com balão ou prótese, por CPRE, nas lesões mais distais, ou CPT, nas mais proximais ou se existir uma anastomose bílio-entérica. (1, 26, 51) Já nas Bismuth III e IV, o tratamento deverá ser cirúrgico, no entanto, pode ser necessária a colocação de *stent* transitório por CPT, antes da cirurgia, de forma a controlar o foco. (1)

O tratamento cirúrgico permanece como *gold standard* para a reparação de lesões iatrogénicas da via biliar e é necessário nas situações em que não é possível o tratamento através de procedimentos endoscópicos ou percutâneos. (2, 3)

Uma vez controlado o quadro séptico, a reconstrução cirúrgica não necessita ser realizada rapidamente. A inflamação, o tecido cicatricial e o desenvolvimento de fibrose demoram algumas semanas a reverter. Tentativas de reparação durante esta fase culminam em elevadas taxa de falência e em resultados pouco satisfatórios. Assim, a reconstrução do trato biliar deve ser realizada eletivamente após um intervalo de 6 a 8 semanas. (53)

Apesar da CPRE e esfínterectomia (com ou sem colocação de prótese) serem boas e rápidas opções para o tratamento das lesões Strasberg A, a colocação de *clips*, por via laparoscópica ou por laparotomia, numa fuga biliar do canal cístico ou de um canal acessório, é um método de reparação eficaz, sobretudo se o tratamento endoscópico não se encontrar disponível. A secção de ductos pequenos (< 3 mm) que drenam apenas um segmento hepático pode ser igualmente laqueada de forma segura. (2)

As secções completas do CBC ou as obstruções obrigam a tratamento cirúrgico, salvo raras exceções. (2) Existe uma grande variedade de abordagens cirúrgicas, incluindo laqueação do canal com fuga biliar, reparação ductal primária, anastomose termino-terminal do ducto biliar,

anastomose entero-biliar, hepatectomia parcial e, em última instância, transplantação. A abordagem cirúrgica depende da lesão. (2)

1. Reparação Simples

Uma reparação simples com um tubo T ou com a colocação de um dreno trans-cístico é a abordagem adequada quando encontramos lesões que não foram causadas por cauterização e que envolvam menos de 50% do diâmetro do CBC. Para lesões pequenas da parede lateral, o tubo T pode ser colocado através da coledocotomia iatrogénica. Lesões de maiores dimensões requerem uma coledocotomia própria para a inserção do tubo T, com encerramento posterior da lesão sobre o tubo. (2)

2. Anastomose ductal termino-terminal

As anastomoses ductais termino-terminais são comuns na transplantação hepática, mas menos utilizadas nas lesões iatrogénicas da via biliar devido à frequência de defeitos tecidulares. Em lesões cortantes, sem grande perda de tecido ou envolvimento da confluência do ducto hepático, pode ser tentada uma anastomose primária sem tensão. (2) Assim, esta técnica pode ser recomendada quando a perda de comprimento do ducto não é superior a 4 cm. (55) A vantagem desta técnica prende-se com o facto de uma anastomose primária permitir uma regulação mais fisiológica do fluxo biliar, quando comparada com uma hepaticojejunosomia, o que determina melhores resultados pós-operatórios, como ganho de peso e diminuição de incidência de úlceras duodenais. Esta técnica tem como principal complicação pós-operatória o desenvolvimento de estenoses, no entanto mais de 90% dos doentes apresentam-se sem esta complicação a longo termo. Quando a desenvolvem, pode ser, inicialmente, abordada por dilatação endoscópica com balão, em cerca de 2/3 dos doentes, com resposta duradoura em 80% dos casos. (2)

3. Anastomose bílio-entérica

A reparação *gold standard* para as lesões iatrogénicas da via biliar é a anastomose bílio-entérica em Y de Roux, utilizando o jejuno (hepaticojejunosomia). Alternativamente, pode ser utilizado o duodeno adjacente. (2) Ambas as técnicas mostraram ser eficazes no tratamento das lesões, mesmo nas Strasberg do tipo E. No entanto, o duodeno deve ser utilizado apenas se não se encontrar inflamado e se for conseguida mobilização suficiente para assegurar uma anastomose sem tensão. (16) A principal complicação desta técnica é a estenose da anastomose, sendo que 65% a 68% ocorre nos primeiros 2 a 3 anos e 80% ao final de 5 anos. (3, 14)

4. Hepatectomia Parcial

A hepatectomia parcial deve ser evitada sempre que possível em doentes com lesões iatrogénicas da via biliar. (2) Um estudo retrospectivo conduzido por Li et al, mostrou uma morbidade de 60% e uma mortalidade de 10% em doentes submetidos a hepatectomia parcial. (56) No entanto, há circunstâncias em que esta técnica não pode ser evitada. No período imediato após a lesão, a hepatectomia está indicada para controlo de peritonite ou sépsis em doentes com necrose hepática, da via biliar, abscesso hepático significativo ou fuga biliar persistente através de um ducto biliar segmentar que não pode ser abordado para reconstrução. (2) A probabilidade de estas complicações ocorrerem é superior se existir lesão vascular concomitante. Nas apresentações mais tardias, como colangite recorrente refratária ao tratamento não cirúrgico constitui, também, uma indicação para hepatectomia parcial. (2)

Prognóstico

A sépsis e o choque séptico estão associados a elevada mortalidade e morbidade, apesar da diminuição da mortalidade nas últimas duas décadas. Esta diminuição pode ser devida ao reconhecimento e tratamento precoces desta patologia. (11) Quanto à morbidade, muitos sobreviventes reportam diminuição da qualidade de vida e apresentam incapacidade funcional e danos cognitivos. (11) Existem fatores de risco para esta morbidade como a presença de comorbidades pré-existentes, a severidade e duração do quadro séptico e, ainda, fatores relacionados com o tratamento. (9)

Relativamente às lesões iatrogénicas da via biliar, a prova de um tratamento cirúrgico bem-sucedido reside na ausência de estenose da anastomose biliar. Assim, após a reparação de um ducto biliar, os doentes necessitam de observação a longo termo, cerca de 2 a 5 anos, devido à possibilidade de estenose da anastomose. (14, 35)

Conclusão

A sépsis é uma síndrome que se desenvolve devido a uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infeção, que culmina em disfunção orgânica. Apresenta uma taxa de mortalidade ainda bastante elevada, apesar da sua diminuição ao longo das duas últimas

décadas. Desta forma, a sépsis biliar é uma doença severa, tanto pela sua história natural, como pela sua associação a outras patologias biliares, pancreáticas e hepáticas.

As principais causas iatrogénicas para o desenvolvimento de uma sépsis biliar são não só as lesões iatrogénicas da via biliar aquando de uma cirurgia abdominal, como também a colonização biliar, que pode ocorrer devido a métodos endoscópicos e percutâneos.

As lesões iatrogénicas do trato biliar, quando não reconhecidas atempadamente, apresentam-se com sinais e sintomas vagos e o seu diagnóstico pode ser difícil, sendo necessário um alto nível de suspeição. Estas podem ser devidas a obstrução dos canais biliares, resultando numa colangite, ou à formação de fístulas para a cavidade abdominal, dando origem a bilomas e abscessos. A complicação mais temida é a peritonite biliar. Após um doente ser submetido a colecistectomia ou a uma outra cirurgia que envolva instrumentação da via biliar, como hepatectomia ou uma cirurgia de Whipple, os médicos devem estar atentos ao desenvolvimento destas complicações biliares, mas também ao desenvolvimento de um quadro séptico neste contexto. A gravidade deste varia, mas se não for tratado é mortal.

Perante sintomatologia sugestiva de lesão da via biliar, devem ser realizados exames de imagem para alcançar um diagnóstico. Num doente submetido a colecistectomia, o diagnóstico diferencial inclui fugas biliares dos canais de Luschka, do canal cístico e lesão do CBC, com ou sem lesão arterial concomitante. Se a clínica surgir após uma ressecção hepática, a principal causa é, mais frequentemente, uma fuga por secção superficial, apesar de uma lesão de um canal biliar ser também possível.

A ecografia abdominal é o exame realizado inicialmente, uma vez que permite avaliar a presença de dilatação das vias biliares, estenoses e coleções de fluído. Se suspeita de fuga biliar, a TC com contraste é o melhor exame inicial. Para confirmar o diagnóstico pode recorrer-se quer a métodos não invasivos, como a CPRM e a cintigrafia hepatobiliar, como a métodos invasivos, como a CPRE e CPT que, para além de diagnósticos, têm intuito terapêutico.

No entanto, como a probabilidade de desenvolver um quadro séptico nestes doentes não é desprezável, pode ser realizada uma triagem com o qSOFA de modo a identificar os doentes com possível quadro séptico. Uma vez identificados, devem ser realizados exames

laboratoriais de forma a avaliar a função de diversos órgãos e aplicar o score SOFA, para perceber se estamos perante disfunção de órgão.

A sépsis e o choque séptico são emergências médicas e após a sua identificação deve ser realizada a medição dos lactatos séricos, pedidas hemoculturas, iniciar antibioterapia e fluidoterapia com administração de 30 mL/kg de cristaloides, se hipotensão ou lactatos superiores a 4 mmol/L. Idealmente, estas medidas devem ser realizadas na primeira hora após a identificação de um doente séptico. Numa sépsis biliar, como em todos os quadros sépticos, é crucial o controlo do foco, devendo ser realizada a drenagem ou a descompressão da via biliar o mais precocemente possível. Dependendo da lesão, o tratamento pode ser conseguido através de medidas endoscópicas ou percutâneas, em lesões mais simples, como fugas biliares do canal cístico ou dos canais de Luschka. Em lesões mais complexas, como as de Bismuth do tipo III ou IV, secção completa do CBC ou em casos de peritonite biliar, é necessária intervenção cirúrgica. No entanto, com exceção da peritonite biliar que tem indicação para laparotomia urgente, perante um doente séptico, a reconstrução cirúrgica da via biliar deve ser realizada eletivamente, 6 a 8 semanas após o início do quadro. A inflamação, o tecido cicatricial e a fibrose demoram algum tempo a resolver e a reparação numa fase precoce tem elevadas taxas de falência.

Tanto a sépsis como a lesão da via biliar que a provocou, são situações que acarretam morbidade a curto e a longo prazo. Assim, torna-se imperativo o seu reconhecimento e intervenção precoces. Existem estudos a decorrer para o desenvolvimento de biomarcadores, que permitam a identificação de doentes que beneficiariam de terapêutica individualizada para tratamento da sépsis, de forma a aumentar as taxas de cura e melhorar o prognóstico associado.

Referências

1. Schiappa JM. Iatrogenic lesions of the biliary tract. *Acta Chir Belg.* 2008;108(2):171-85.
2. Cohen JT, Charpentier KP, Beard RE. An Update on Iatrogenic Biliary Injuries: Identification, Classification, and Management. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):283-99.

3. LeBedis CA, Bates DDB, Soto JA. Iatrogenic, blunt, and penetrating trauma to the biliary tract. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(1):28-45.
4. Jain S. Sepsis: An Update on Current Practices in Diagnosis and Management. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):277-86.
5. Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):203-17.
6. Schnelldorfer T, Sarr MG, Adams DB. What is the duct of Luschka?--A systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):656-62.
7. Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist. *Rom J Intern Med*. 2020;58(3):129-37.
8. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(4):e8595.
9. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Intern Med J*. 2019;49(2):160-70.
10. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
11. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
13. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):15-26.
14. Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4097-104.

15. Acar T, Acar N, Güngör F, Alper E, Gür Ö, Çamyar H, et al. Endoscopic and surgical management of iatrogenic biliary tract injuries. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(2):203-11.
16. Rose JB, Hawkins WG. Diagnosis and management of biliary injuries. *Curr Probl Surg.* 2017;54(8):406-35.
17. Brunt LM, Deziel DJ, Telem DA, Strasberg SM, Aggarwal R, Asbun H, et al. Safe Cholecystectomy Multi-society Practice Guideline and State of the Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2020;272(1):3-23.
18. Maseda E, Maggi G, Gomez-Gil R, Ruiz G, Madero R, Garcia-Perea A, et al. Prevalence of and risk factors for biliary carriage of bacteria showing worrisome and unexpected resistance traits. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):518-21.
19. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2014;52(1):22-9.
20. Sha J, Dong Y, Niu H. A prospective study of risk factors for in-hospital mortality in patients with malignant obstructive jaundice undergoing percutaneous biliary drainage. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15131.
21. Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging.* 2017;17(1):27.
22. Rizzo A, Ricci AD, Frega G, Palloni A, S DEL, Abbati F, et al. How to Choose Between Percutaneous Transhepatic and Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Obstructive Jaundice: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *In Vivo.* 2020;34(4):1701-14.
23. Bortolotti P, Delpierre C, Le Guern R, Kipnis E, Lebuffe G, Lenne X, et al. High incidence of postoperative infections after pancreaticoduodenectomy: A need for perioperative anti-infectious strategies. *Infect Dis Now.* 2021;51(5):456-63.
24. Itoyama R, Okabe H, Nakao Y, Yusa T, Nakagawa S, Imai K, et al. The pivotal predictor of severe postoperative complications of pancreatoduodenectomy: complex links of bacterial contamination from preoperative biliary drainage. *Surg Today.* 2020;50(12):1594-600.
25. Yarmohammadi H, Covey AM. Percutaneous biliary interventions and complications in malignant bile duct obstruction. *Chin Clin Oncol.* 2016;5(5):68.

26. See TC. Acute biliary interventions. *Clin Radiol*. 2020;75(5):398.e9-.e18.
27. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(1):17-21.
28. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-50.
29. Sánchez Acedo P, Zazpe Ripa C, Eguaras Córdoba I, Herrera Cabezón J, Tarifa Castilla A, Camarero Triana B. The effect of a preoperative biliary prosthesis on the infectious complications of the pancreaticoduodenectomy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(11):817-22.
30. Shen Z, Zhang J, Chen H, Wang W, Xu W, Lu X, et al. Does Pre-operative Biliary Drainage Influence Long-Term Survival in Patients With Obstructive Jaundice With Resectable Pancreatic Head Cancer? *Front Oncol*. 2020;10:575316.
31. Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020;20(3):529-36.
32. Ginat D, Saad WE, Davies MG, Saad NE, Waldman DL, Kitanosono T. Incidence of cholangitis and sepsis associated with percutaneous transhepatic biliary drain cholangiography and exchange: a comparison between liver transplant and native liver patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):W73-7.
33. Reinders JS, Kortram K, Vlaminckx B, van Ramshorst B, Gouma DJ, Boerma D. Incidence of bactobilia increases over time after endoscopic sphincterotomy. *Dig Surg*. 2011;28(4):288-92.
34. Copelan A, Bahoura L, Tardy F, Kirsch M, Sokhandon F, Kapoor B. Etiology, Diagnosis, and Management of Bilomas: A Current Update. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015;18(4):236-43.
35. Maddah G, Rajabi Mashhadi MT, Parvizi Mashhadi M, Nooghabi MJ, Hassanpour M, Abdollahi A. Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system. *J Surg Res*. 2017;213:215-21.

36. Kiriyaama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):17-30.
37. Carneiro AH A-GJ, Póvoa P. Novidades na Sépsis com Implicações na Prática Clínica 2016.
38. Bharathy KG, Negi SS. Postcholecystectomy bile duct injury and its sequelae: pathogenesis, classification, and management. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33(3):201-15.
39. Matesan M, Bermo M, Cruite I, Shih CH, Elojeimy S, Behnia F, et al. Biliary Leak in the Postsurgical Abdomen: A Primer to HIDA Scan Interpretation. *Semin Nucl Med.* 2017;47(6):618-29.
40. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.
41. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(1):53-64.
42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
43. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am.* 2020;104(4):573-85.
44. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(2):117-25.
45. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(1):1-76.
46. Okano K, Suzuki Y. Influence of bile contamination for patients who undergo pancreaticoduodenectomy after biliary drainage. *World J Gastroenterol.* 2019;25(47):6847-56.

47. Cortes A, Sauvanet A, Bert F, Janny S, Sockeel P, Kianmanesh R, et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):93-9.
48. Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB (Oxford)*. 2013;15(6):473-80.
49. Thabit AK. Antibiotics in the Biliary Tract: A Review of the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Antibiotics Penetrating the Bile and Gallbladder Wall. *Pharmacotherapy*. 2020;40(7):672-91.
50. Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin*. 2008;24(2):313-34, ix.
51. Perez-Johnston R, Deipolyi AR, Covey AM. Percutaneous Biliary Interventions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(3):621-41.
52. Bao G, Liu H, Ma Y, Li N, Lv F, Dong X, et al. The clinical efficacy and safety of different biliary drainages in malignant obstructive jaundice treatment. *Am J Transl Res*. 2021;13(6):7400-5.
53. Lau WY, Lai EC, Lau SH. Management of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: a review. *ANZ J Surg*. 2010;80(1-2):75-81.
54. Fasoulas K, Zavos C, Chatzimavroudis G, Trakateli C, Vasiliadis T, Ioannidis A, et al. Eleven-year experience on the endoscopic treatment of post-cholecystectomy bile leaks. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):200-5.
55. Cantù P, Mauro A, Cassinotti E, Boni L, Vecchi M, Penagini R. Post-operative biliary strictures. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1421-7.
56. Li J, Frilling A, Nadalin S, Broelsch CE, Malago M. Timing and risk factors of hepatectomy in the management of complications following laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(4):815-20.