

Normas de Orientação Clínica da EASL sobre a prevenção, diagnóstico e tratamento dos cálculos biliares ☆

Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL)*

Introdução

Os cálculos biliares ou a colelitíase constituem um grave problema de saúde pública na Europa e noutros países desenvolvidos, e afetam até 20% da população. A litíase biliar é a patologia gastrointestinal causando admissão hospitalar mais comum nos países europeus [1]. O tratamento interdisciplinar dos doentes com litíase biliar avançou consideravelmente durante as últimas décadas graças a um conhecimento crescente dos mecanismos fisiopatológicos e da evolução técnica notável nos procedimentos endoscópicos e cirúrgicos. Por outro lado, a prevenção primária desta doença comum está ainda a dar os seus primeiros passos.

As Normas de Orientação Clínica (NOC) da EASL sobre a prevenção, diagnóstico e tratamento dos cálculos biliares visam a fornecer as recomendações atuais sobre os seguintes tópicos:

1. Prevenção dos cálculos biliares
2. Diagnóstico da litíase biliar
3. Terapêutica médica da litíase biliar
4. Tratamento cirúrgico da litíase biliar
5. Diagnóstico dos cálculos das vias biliares
6. Tratamento endoscópico e cirúrgico dos cálculos das vias biliares
7. Diagnóstico e terapêutica dos cálculos intra-hepáticos
8. Tratamento dos cálculos biliares durante a gravidez

As NOC da EASL sobre a litíase biliar definem a utilização de modalidades preventivas, diagnósticas e terapêuticas – incluindo procedimentos médicos, endoscópicos e cirúrgicos – na abordagem dos doentes com cálculos biliares. Destinam-se a auxiliar os médicos e outros profissionais de saúde, bem como os doentes e indivíduos interessados, no processo de tomada de decisões clínicas ao ser descrita uma série de abordagens geralmente reconhecidas para a prevenção, diagnóstico e tratamento da litíase biliar.

Estas normas foram desenvolvidas utilizando evidência a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed e Cochrane até setembro de 2015. A evidência e as recomendações destas normas foram classificadas com base na força da evidência disponível de acordo com o sistema de Classificação de Avaliação, Desenvolvimento e Análise das Recomendações (GRADE) [2-5]. Consideramos o risco de viés intra-estudo (qualidade metodológica), objeti-

vidade da evidência, heterogeneidade, precisão das estimativas de efeito e o risco de viés de publicação. Cada recomendação foi qualificada pelo grau de evidência subjacente à recomendação. A evidência é classificada do seguinte modo: (A) evidência de alta qualidade: é muito improvável que pesquisa adicional mude a nossa confiança na estimativa do efeito (ensaios clínicos aleatorizados ou estudos observacionais com *upgrade* duplo); (B) evidência de qualidade moderada: é provável que pesquisa adicional tenha impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa (ensaios clínicos aleatorizados com *downgrade* ou estudos observacionais com *upgrade*); (C) evidência de baixa qualidade: é muito provável que pesquisa adicional tenha impacto importante sobre a nossa confiança na estimativa do efeito e é suscetível de alterar a estimativa (estudos observacionais ou ensaios clínicos aleatorizados com *downgrade* duplo); e (D) evidência de muito baixa qualidade: temos grande incerteza sobre a estimativa (séries de casos/casos clínicos, estudos observacionais com *downgrade*, ensaios clínicos aleatorizados com *downgrade* triplo). A força das recomendações baseia-se na qualidade da evidência agregada e numa avaliação dos benefícios e riscos esperados. Foi dada uma recomendação forte quando existe certeza sobre os vários fatores que determinam a força de uma recomendação, e quando a maioria ou todos os indivíduos da população relevante irão beneficiar ao seguir a recomendação; foi dada uma recomendação fraca quando existe incerteza sobre os vários fatores que determinam a força de uma recomendação.

Prevenção dos cálculos biliares

Prevenção primária dos cálculos biliares

As doenças por cálculos de colesterol e por cálculos pigmentares provêm da interação complexa entre as alterações genéticas, ambientais, locais, sistêmicas e metabólicas [6]. Nas populações ocidentais os cálculos de colesterol representam 90-95% de todos os cálculos biliares. Os cálculos pigmentares pretos são o principal tipo de cálculo nos doentes com doenças hemolíticas crônicas ou cirrose, embora a maioria dos doentes com cálculos pigmentares pretos não tenha qualquer uma destas patologias. Os cálculos de colesterol e os cálculos pigmentares pretos formam-se quase sempre na vesícula biliar, ao passo que os cálculos pigmentares castanhos desenvolvem-se principalmente no colédoco. Nos indivíduos ocidentais, os cálculos pigmentares castanhos encontram-se geralmente nas vias biliares após a colecistectomia e nos doentes com colangite esclerosante, ao passo que nos doentes orientais, estes ocorrem em associação à colangite infecciosa crônica [7]. A lama não é uma causa de formação de cálculos biliares e aparece com a estase e a diminuição da circulação entero-hepática, embora a estase em si contribua para a formação de cálculos biliares.

Recebido a 9 de março de 2016; aceite a 9 de março de 2016

* Painei das Normas de Orientação Clínica: Frank Lammert (Presidente), Monica Acalovschi, Giorgio Ercolani, Karel J. van Erpecum, Kurinchi S. Gurusamy, Cees J. van Laarhoven, Piero Portincasa.

* Autor correspondente. Morada: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

Endereço eletrónico: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Portuguese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Visto que a litíase biliar é uma das doenças digestivas mais prevalentes e dispendiosas dos países ocidentais [8], a prevenção não farmacológica primária seria desejável na população geral [9]. Existem vários fatores de risco para os cálculos de colesterol, pigmentares e mistos. Para alguns dos fatores de risco não genéticos, são equacionáveis medidas preventivas primárias gerais ou específicas.

Estilo de vida

Os cálculos biliares podem ser prevenidos?

O estilo de vida e a alimentação saudáveis, a atividade física regular e a manutenção de um peso corporal ideal podem prevenir os cálculos de colesterol e os cálculos biliares sintomáticos (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: O estilo de vida está envolvido na patogénese dos cálculos de colesterol atuando sobre um ou mais fatores da síndrome metabólica, nomeadamente a obesidade, a diabetes mellitus e a insulinoresistência [10-16]. A obesidade predispõe para a formação de cálculos biliares [17] e aumenta o risco de colecistectomia por aumentar o risco de cálculos biliares sintomáticos [18-28]. Portanto, o aumento do índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco definitivo para o crescimento de cálculos biliares [6,20,26,29], e o aumento do IMC *per se* também é um fator de risco causal para a litíase biliar sintomática, particularmente no sexo feminino [30]. Foi descrito aumento do risco de cálculos biliares sintomáticos com o IMC, circunferência abdominal e trigliceridemia elevados [31].

Os fatores adicionais associados a obesidade que facilitam a formação de cálculos de colesterol incluem estase biliar [32-35], insulinoresistência, dislipidemia (lipoproteínas de alta densidade [HDL] diminuídas [31] e hipertrigliceridemia), sedentarismo [30,36], terapêutica hormonal de substituição [30] e consumo de comida rápida [30]. Os estudos de coorte prospetivos [31,37,38] – contrariamente aos estudos de caso-controlo [28,39,40] e aos estudos transversais [19,41-43] – são muito úteis na avaliação dos lípidos séricos e a sua associação à litíase biliar e à obesidade. As intervenções adequadas no estilo de vida devem por isso centrar-se na manutenção do peso ideal e na perda ponderal dos indivíduos com excesso de peso e obesidade na população geral [30]. A insulinoresistência e a diabetes mellitus tipo 2 também estão altamente associadas a cálculos de colesterol, independentemente da obesidade [44]. Tais patologias representam alvos adicionais para a prevenção dos cálculos biliares.

Atividade física

Os inquéritos baseados em questionários demonstraram que a atividade física protege contra a formação de cálculos biliares [36,45-48] e que reduz o risco de cálculos sintomáticos em cerca de 30% [36,45,49-51]. Num recente estudo de coorte prospetivo (*European prospective investigation into cancer (EPIC)-Norfolk*) que utiliza um questionário validado comparando o gasto de energia e aptidão cardiorrespiratória [52], um total de 25 639 voluntários com idades entre os 40-74 anos foram classificados em quatro grupos de atividade física e avaliados durante 14 anos para cálculos biliares sintomáticos. Passados 5 e 14 anos, foram registados 135 casos (não complicados) e 290 casos (complicados) incidentais de cálculos biliares sintomáticos, respetivamente (68% no sexo feminino). Os níveis mais elevados de atividade física (equi-

valentes a 1 h/dia num trabalho sedentário, ou de 30 min/dia num trabalho ativo, ou a um trabalho físico pesado sem qualquer atividade adicional) foram associados a uma diminuição de 70% do risco de cálculos biliares sintomáticos em ambos os sexos; observou-se um provável efeito causal especialmente após 5 anos. Os potenciais efeitos benéficos da atividade física na formação de cálculos biliares e complicações associadas são compatíveis com os mecanismos patogénicos. A hiperinsulinemia causa a absorção hepática de colesterol [53] que predispõe ao aumento da secreção de colesterol biliar [54] e à diminuição da secreção dos ácidos biliares (ambas predispondo a bilis litogénica supersaturada em colesterol) [55]. Em contrapartida, o exercício físico regular reduz os níveis de insulina [56], insulinoresistência [57], trigliceridemia [58] e a hipersecreção de mucina biliar dependente de ácidos gordos [59]. Adicionalmente, durante a atividade física, o nível sérico do colesterol HDL aumentam [60,61] sendo um marcador o transporte reverso do colesterol para o fígado [62]. É notável que, sendo o colesterol HDL o precursor dos ácidos biliares [63] que contribuem para a diminuição da saturação de colesterol biliar, os níveis de colesterol HDL estejam inversamente relacionados com a prevalência dos cálculos biliares [41]. Um efeito adicional da atividade física envolve o efeito procinético no intestino [64] e a contração da vesícula biliar dependente de colecistocinina [65]. A importância de manter um peso corporal ideal e da atividade física regular devem por isso ser reforçados na população geral [45], já que os efeitos benéficos globais da atividade física na saúde cardiovascular se adicionam ao efeito protetor na formação de cálculos biliares [29].

Dieta

Os estudos epidemiológicos prospetivos de longa duração de base populacional que têm o objetivo de identificar o valor protetor dos componentes dietéticos são prejudicados pela dificuldade em estimar a quantidade precisa e o padrão de ingestão de nutrientes. No entanto, as dietas ricas em fibra e cálcio reduzem os ácidos biliares hidrofóbicos, enquanto o padrão alimentar regular diminui a estase biliar, aumentando o esvaziamento regular da vesícula biliar [45]. Ambos desempenham um papel preventivo na colelitíase de colesterol. A probabilidade de ter litíase biliar aumenta com o consumo de dietas hipercalóricas típicas dos países ocidentais [66], incluindo a ingestão de carne [48]. Portanto, a redução da ingestão calórica total pode ser útil [67].

As frutas e os legumes [68] podem desempenhar um papel protetor contra a litíase biliar, mas os dados sobre os benefícios das dietas vegetarianas permanecem controversos. Embora a proteção possa ser conferida por um IMC mais baixo [69] e pelo consumo regular de óleos vegetais e vitamina C [46,70], os estudos em diferentes populações também têm demonstrado quer um efeito protetor [71-75], quer a ausência de um efeito protetor das dietas vegetarianas nos cálculos biliares [47,76].

As gorduras poli e monoinsaturadas [77] e o consumo de frutos secos [77,78] em particular podem proteger contra a litíase biliar, possivelmente como parte de uma dieta saudável.

Os dados referentes ao consumo de café são controversos: a ingestão de cafeína (fontes: café, chá preto e refrigerantes cafeinados) e o café em particular demonstraram ter um papel protetor em alguns estudos epidemiológicos [79-84], mas não todos [47]. Os padrões geográficos, culturais e de consumo podem explicar os resultados discrepantes [47]. Além do potencial efeito sobre a secreção hepatobiliar do colesterol e da motilidade intestinal, os mecanismos de ação adicionais da ingestão de cafeína ou café são ainda mal compreendidos.

Normas de Orientação Clínica

Embora os estudos epidemiológicos prospectivos descrevam efeitos protetores do consumo de álcool na formação de cálculos biliares [31,78,79] e a análise multifatorial indique que os doentes dinamarqueses com cálculos biliares sintomáticos consomem menos álcool comparativamente àqueles com cálculos assintomáticos [30], os resultados são controversos [72,81-83,85,86] e, devido aos seus efeitos negativos na saúde global, o álcool não pode ser recomendado para a prevenção dos cálculos biliares.

A suplementação regular com vitamina C ou o consumo regular de dietas ricas em vitamina C podem ter um efeito protetor na formação de cálculos biliares. Na verdade, a conversão do colesterol em ácidos biliares necessita 7 α -hidroxilase e um conteúdo adequado de vitamina C no hepatócito [87,88]. Nos humanos, a deficiência de vitamina C pode portanto aumentar o risco de formação de cálculos de colesterol [70]. Nos doentes com cálculos biliares, a suplementação com vitamina C (500 mg 4 vezes por dia) alterou a composição dos ácidos biliares, aumentou os fosfolípidos e demonstrou ter um papel protetor, prolongando o tempo de cristalização do colesterol biliar [89]. Além disso, os estudos observacionais identificaram uma associação entre o baixo consumo de vitamina C e o risco de ter cálculos biliares/litíase biliar [48,70,90] ou colecistectomia [91]. Num estudo observacional de base populacional alemão (n=2129 indivíduos com idades entre os 18-65 anos), a prevalência de cálculos biliares na ecografia foi de 4,7% vs. 8,2% nos doentes descrevendo consumo regular de vitamina C (n=232) ou sem consumo de vitamina C (n=1897), respetivamente [92].

Prevenção dos cálculos biliares na população geral

Aconselha-se o tratamento farmacológico na prevenção dos cálculos biliares na população geral?

A prevenção farmacológica dos cálculos biliares não é aconselhada na população geral (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Não existe qualquer indicação para administrar ácido ursodesoxicólico (AUDC) como fármaco preventivo para a litíase biliar na população geral, para além dos grupos de alto risco (ver secção “Prevenção primária dos cálculos biliares nos grupos de alto risco”). Da mesma forma, não existe evidência suficiente sobre a profilaxia dos cálculos biliares/lamas com AUDC na gravidez (porque o cálculo biliar pode ser transitório nesta situação) ou com suplementação de ácidos gordos ómega 3 [93].

Existem resultados controversos sobre o efeito protetor das estatinas isoladas ou com AUDC na litíase biliar. A utilização de estatinas foi avaliada em dois estudos de caso-controlo de base populacional. A utilização regular de estatinas associou-se a diminuição do risco de litíase biliar e colecistectomia [94,95], uma tendência confirmada no *Nurses' Health Study* que avaliou a utilização de estatinas durante um período de 10 anos [96]. Um estudo de caso-controlo confirmou o efeito protetor da utilização das estatinas sobre o risco de colecistectomia [97]. Embora os resultados pareçam promissores, o efeito protetor da lovastatina [98-101], da pravastatina isolada [102-106] ou com AUDC [107], da sinvastatina isolada [103,108-112] ou com AUDC [113,114], e da fluvastatina [115] na saturação de colesterol biliar, na composição lipídica biliar, na cristalização do colesterol, na formação de cálculos biliares e na dissolução de cálculos é fraco e nem sempre se confirma. Numa meta-análise recente envolvendo um total de 622 868 par-

ticipantes de seis estudos (quatro estudos de caso-controlo, um estudo de coorte e um estudo transversal), a utilização atual de estatinas foi associada a um menor risco de colecistectomia comparativamente à sua não utilização. O efeito foi significativamente mais evidente com a utilização moderada e elevada de estatinas em comparação com a baixa utilização de estatinas (isto é, 1-4 prescrições) [116]. Um estudo de caso-controlo finlandês emparelhou 272 doentes que utilizavam estatinas com 272 doentes que não utilizavam estatinas por idade e sexo para avaliar a influência da utilização de estatinas na litíase biliar complicada no momento da cirurgia biliar. Embora os doentes que utilizavam estatinas não tivessem piores desfechos após colecistectomia comparativamente àqueles que não as utilizavam, o tratamento com estatinas foi associado a um menor tempo cirúrgico na colecistectomia laparoscópica [117]. Presentemente, todavia, são necessários mais estudos controlados para confirmar tais achados, não podendo as estatinas ainda ser propostas para a prevenção dos cálculos biliares [118,119].

A ezetimiba é um inibidor seletivo da absorção de colesterol que atua na proteína intestinal de Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Em modelos murinos baseados em dietas litogénicas demonstraram efeitos benéficos da ezetimiba na composição lipídica biliar, na absorção intestinal de colesterol e na secreção e saturação de colesterol biliar, na agregação de cristais, na formação de cálculos biliares, no fluxo biliar, na motilidade da vesícula biliar e na esteatose da vesícula biliar [120-123]. No modelo de murganho baseado numa dieta litogénica, a ezetimiba preveniu o aumento do colesterol biliar e a acumulação de colesterol no fígado [124]. O valor translacional de tais efeitos da ezetimiba foi confirmado num estudo-piloto em doentes com cálculos de colesterol: a ezetimiba reduziu a saturação biliar de colesterol e atrasou a cristalização do colesterol [120]. No entanto, num pequeno estudo retrospectivo de caso-controlo, a ezetimiba não demonstrou influenciar a prevalência da litíase biliar [125]. Mais recentemente, num grande estudo dinamarquês envolvendo 67 385 participantes, demonstrou-se que a variação genética na *NPC1L1*, ao mimetizar o efeito da monoterapia com ezetimiba, foi associada a uma redução dose-dependente das concentrações séricas do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e do risco de doença vascular isquémica. No entanto, a incidência cumulativa de litíase biliar sintomática aumentou (amostra de 3886 indivíduos) [126]. Existe a possibilidade de que, nos seres humanos (que expressam a NPC1L1 no intestino e no fígado), a atividade geneticamente reduzida da NPC1L1 provoque menores taxas de absorção do colesterol tanto no intestino para os enterócitos, como na bÍlis para os hepatócitos. Este último efeito pode aumentar o risco de litíase biliar. Todavia, os efeitos adversos relacionados com a vesícula biliar não foram associados ao tratamento com ezetimiba no ensaio clínico IMPROVE-IT com um seguimento mínimo de 2,5 anos (comparando os doentes tratados com ezetimiba mais estatina com os doentes tratados com estatina isolada) [127]. Globalmente, estes dados indicam que a utilização de ezetimiba na prevenção dos cálculos de colesterol necessita de mais investigação [118,119,128,129]. Esta abordagem terapêutica deve ser relativizada quando confrontada com grupos de doentes que apresentam alterações metabólicas e alto risco cardiovascular, com a utilização de terapêutica combinada com hipolipemiantes (estatins/ezetimiba), com o risco de litíase biliar específica por sexo (superior no sexo feminino que no sexo masculino), e com a duração global do tratamento com ezetimiba.

Por fim, a aspirina não é atualmente aceite na prevenção dos cálculos biliares [6].

Prevenção primária dos cálculos biliares nos grupos de alto risco

Rápida perda ponderal

Quando pode ser utilizado o ácido ursodesoxicólico para prevenir os cálculos biliares nos doentes obesos?

As situações associadas a rápida perda ponderal (p. ex.: dieta muito hipocalórica e cirurgia bariátrica), a utilização temporária para a litíase biliar sintomática [30]. A obesidade irá influenciar a maioria dos mecanismos patogênicos para a formação de cálculos biliares que incluem supersaturação da biliar em colesterol, maior propensão para a cristalização do colesterol, agregação de cálculos, e alterações no esvaziamento da vesícula biliar [6,26,130-134]. No entanto, o risco de cálculos biliares também aumenta significativamente durante a rápida perda ponderal (>1,5 kg/semana) devido a um programa de perda ponderal [131,135-137], e diminui aos 2 anos quando o peso corporal estabiliza [138,139]. As flutuações constantes no peso também são um fator de risco modesto e independente para a formação de cálculos biliares [48,82,132,140]. Por outro lado, a perda ponderal progressiva em velocidade moderada (máx. 1,5 kg/semana) [136,141,142] nos indivíduos obesos diminui a biossíntese excessiva *de novo* e a excreção biliar de colesterol, com diminuição do risco de formação de cálculos biliares. Um estudo recente com uma análise multivariada em 171 doentes descreveu que os fatores associados à formação de cálculos biliares após cirurgia bariátrica são maior taxa de perda ponderal, diminuição progressiva da percentagem do esvaziamento da vesícula, jejum noturno prolongado e ingestão reduzida de calorias e fibras [143].

Fundamentação: O aumento do IMC e o sexo feminino são fatores de risco definitivos para o crescimento de cálculos biliares [6,20,26,29]. O aumento do IMC é também um fator de risco causal para a litíase biliar sintomática [30]. A obesidade irá influenciar a maioria dos mecanismos patogênicos para a formação de cálculos biliares que incluem supersaturação da biliar em colesterol, maior propensão para a cristalização do colesterol, agregação de cálculos, e alterações no esvaziamento da vesícula biliar [6,26,130-134]. No entanto, o risco de cálculos biliares também aumenta significativamente durante a rápida perda ponderal (>1,5 kg/semana) devido a um programa de perda ponderal [131,135-137], e diminui aos 2 anos quando o peso corporal estabiliza [138,139]. As flutuações constantes no peso também são um fator de risco modesto e independente para a formação de cálculos biliares [48,82,132,140]. Por outro lado, a perda ponderal progressiva em velocidade moderada (máx. 1,5 kg/semana) [136,141,142] nos indivíduos obesos diminui a biossíntese excessiva *de novo* e a excreção biliar de colesterol, com diminuição do risco de formação de cálculos biliares. Um estudo recente com uma análise multivariada em 171 doentes descreveu que os fatores associados à formação de cálculos biliares após cirurgia bariátrica são maior taxa de perda ponderal, diminuição progressiva da percentagem do esvaziamento da vesícula, jejum noturno prolongado e ingestão reduzida de calorias e fibras [143].

A rápida perda ponderal pode ser alcançada por dietas muito hipocalóricas (isto é, dietas contendo menos de 800 kcal/dia [139,144-147] ou cirurgia bariátrica como o *bypass* gástrico em Y de Roux [BGYR]) [81,131,137-139,148-152]. Embora a maioria dos cálculos biliares neoformados permaneça assintomática após rápida perda ponderal, o risco de litíase biliar não complicada e complicada e de colecistectomia é ainda elevado e é 3 vezes superior nas dietas muito hipocalóricas que nas dietas hipocalóricas [139]. O conteúdo lipídico adequado (pelo menos 7 g/dia) nas dietas muito hipocalóricas pode melhorar a motilidade da vesícula biliar e diminuir o risco de cálculos biliares sintomáticos, como demonstrado em estudos controlados recentes [139,153,154]. Os doentes com rápida perda ponderal são mais propensos a ter cálculos biliares sintomáticos, com uma incidência até 28-71% após *bypass* gástrico [27,150,151,155,156]. A colecistectomia é indicada em até um terço dos doentes aos 3 anos após a cirurgia [27,150]. Após a cirurgia bariátrica, o risco de desenvolver litíase biliar aumenta para 48% se a perda ponderal for superior a 25% do peso original, especialmente após *bypass* gástrico ou gastrectomia vertical *sleeve* [157-162]. A mesma tendência é observada nos doentes obesos que utilizam dietas hipocalóricas no pós-operatório [137].

Nos doentes obesos submetidos a rápida perda ponderal com dietas muito hipocalóricas ou a cirurgia bariátrica sem colecistectomia, o AUDC litolítico e hidrofílico previne a formação de cálculos de colesterol após rápida perda ponderal. No entanto, os custos do tratamento crônico e a adesão dos doentes devem ser considerados

[137,138,148-151,163]. Uma meta-análise de 13 ensaios clínicos aleatorizados (ECA) sobre o efeito protetor do AUDC durante a perda ponderal (1791 doentes, sendo que 1217 foram aleatorizados para AUDC e 574 para placebo) confirmou que o AUDC (entre 300-1200 mg/dia) pode prevenir a formação de cálculos biliares durante uma dieta ou após cirurgia bariátrica [164]. O tratamento com AUDC deve ser mantido até o peso corporal estar estabilizado numa dose (entre 500-600 mg/dia) que seja inferior à da litólise [150]. Na realidade, a eficácia do tratamento é melhor durante o período de perda ponderal, visto que o risco de desenvolver cálculos diminui assim que o peso estabiliza [150]. Uma análise de árvore de decisão mostra que a prevenção dos cálculos biliares com AUDC reduz os custos [165]. O AUDC tornou-se o tratamento profilático padrão para a colelitíase de colesterol nos doentes obesos após dietas muito hipocalóricas ou após cirurgia bariátrica. Os doentes submetidos a gastroplastia com banda ou a banda gástrica ajustável foram aleatorizados para placebo ou AUDC 500 mg/dia. A incidência da formação de cálculos biliares aos 12 e 24 meses foi de 22% e 30% (braço placebo) e 3% e 8% (braço AUDC), respetivamente. A taxa de colecistectomia foi de 12% e 5% nos braços placebo e AUDC, respetivamente [138]. No estudo de Wudel *et al.* [151], 71% dos doentes desenvolveram cálculos biliares em 12 meses após *bypass* gástrico; 41% destes doentes com cálculos biliares tornou-se sintomático, e 67% dos doentes sintomáticos foram colecistectomizados. O AUDC foi eficaz na prevenção da formação de cálculos biliares em comparação com o placebo, mas uma das principais preocupações foi o mau desfecho terapêutico devido à ausência de adesão. São necessários mais estudos para confirmar se uma intervenção combinada (p. ex.: dieta mais AUDC) tem o potencial de melhorar a prevenção de cálculos durante a perda ponderal [143,166].

O efeito benéfico dos ácidos gordos polinsaturados (n-3) dos óleos de peixe na cristalização biliar foi confirmado num ensaio clínico aleatorizado controlado por placebo de dupla ocultação em mulheres obesas durante a rápida perda ponderal com uma dieta hipocalórica (1200 kcal/dia) e comparada com o AUDC (1200 mg/dia) [93].

Não deverá existir qualquer efeito colateral grave com o AUDC na dose utilizada em estudos anteriores (ou seja, 300-1200 mg/dia) [137,138,147,148,151]. Sugerma *et al.* [150] salientaram que alguns doentes sob AUDC abandonaram o estudo devido a "vômitos ou erupções cutâneas", mas foram observadas taxas semelhantes no grupo placebo. Foram descritos por Shiffman *et al.* eventos adversos similares entre o AUDC e o placebo, não relacionados com a dosagem de AUDC [147] (isto é, obstipação, cefaleias, diarreia, tonturas e infeções do trato respiratório superior, variando entre 16% e 30% dos doentes).

Não existe qualquer indicação da utilização de aspirina na prevenção da recidiva de cálculos biliares [167].

Deve a colecistectomia profilática ser realizada durante a cirurgia bariátrica nos indivíduos obesos com rápida perda ponderal?

A colecistectomia profilática não é indicada por rotina durante a cirurgia bariátrica (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: As complicações relacionadas com cálculos biliares após cirurgia bariátrica ocorrem geralmente em 7-18 meses [168-172]. Durante um seguimento mediano de 3 anos, quase 20% dos doentes submetidos a BGYR laparoscópico com vesícula

Normas de Orientação Clínica

biliar intacta ficaram sintomáticos e necessitaram de colecistectomia. A sobrevida livre de doença biliar estimada a 5 anos foi baixa (77,4%) [173]. Outra vantagem teórica da colecistectomia profilática seria a prevenção de futuros cálculos das vias biliares, que podem ser difíceis de remover endoscopicamente após o BGYR devido à anatomia alterada. Com base em tais estimativas, a colecistectomia profilática concomitante durante o BGYR foi previamente recomendada de acordo com a fundamentação de que não existe aumento da taxa de conversão para cirurgia aberta, do tempo operatório nem da demora hospitalar [173]. No entanto, existem estudos adicionais indicam que a maioria dos doentes permanece assintomática [156,157,160,168,169,174-178] e nunca irá necessitar de mais intervenções após o BGYR. Portanto, a colecistectomia (profilática) concomitante durante o *bypass* gástrico laparoscópico já não é realizada por rotina [168,169,174-176,179].

Basicamente, a colecistectomia está reservada para o subgrupo de doentes com cálculos biliares sintomáticos ou alterações biliares (p. ex.: colecistite crônica e lesões semelhantes a tumores) [152,171,173,180,181]. Este pressuposto continua a ser válido, apesar do facto da colecistectomia após o BGYR nos doentes com litíase biliar sintomática se tornar mais difícil e da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) poder não ser viável por razões anatómicas [182].

Com a incerteza relativa à estratégia mais custo-efetiva para a abordagem biliar nos doentes submetidos a BGYR, foi recentemente desenvolvido um modelo de decisão com base no sistema de saúde dos EUA [183]. Foram comparadas três opções possíveis: a colecistectomia profilática concomitante, o BGYR com vesícula biliar conservada (com ou sem terapêutica pós-operatória com AUDC) e a colecistectomia seletiva apenas a doentes com cálculos biliares identificados por ecografia. A estratégia mais custo-efetiva foi o BGYR sem colecistectomia, desde que o risco de complicações pós-cirúrgicas dos cálculos biliares permaneça baixo [180] e que o AUDC não seja utilizado. O tratamento com AUDC após o BGYR é considerado uma opção muito dispendiosa e, neste caso, a colecistectomia concomitante é mais acessível. Outra limitação associada à utilização do AUDC é a adesão variável à prescrição diária, variando entre 40% e 85% [150,151,158,168,172].

Terapêutica a longo prazo com somatostatina ou análogos

A prevenção primária dos cálculos biliares com ácido ursodesoxicólico é indicada nos doentes sob terapêutica com somatostatina ou análogos?

Nos doentes sob terapêutica a longo prazo com somatostatina ou análogos, o tratamento concomitante com ácido ursodesoxicólico pode ser considerado para prevenir a formação de cálculos de colesterol (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Os doentes com necessidade de terapêutica a longo prazo com somatostatina ou vários análogos (p. ex.: os doentes com neoplasias neuroendócrinas) apresentam atraso do trânsito intestinal, esvaziamento da vesícula biliar gravemente prejudicado (apesar da libertação pós-prandial conservada de colecistocinina [CCK]) [184], e várias alterações litogénicas na biliar [185-188]. Apesar da ocorrência frequente de cálculos biliares, raramente se tornam sintomáticos ou indicados para cirurgia aguda [189]. O cuidadoso seguimento destes doentes relativamente às alterações colelitogénicas é recomendado, e o tratamento concomitante com AUDC pode ser considerado [186,187,190].

Nutrição parentérica total

A prevenção primária dos cálculos biliares é indicada durante a nutrição parentérica total?

Os doentes sob nutrição parentérica total têm maior risco de formação de lamas biliares, mas não pode ser dada qualquer recomendação para a sua prevenção (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A lama biliar encontra-se frequentemente de forma incidental com o aumento da estase biliar e/ou com as alterações concomitantes da composição biliar – p. ex.: jejum prolongado (especialmente durante a nutrição parentérica total [NPT]) [191]. Devido a alterações transitórias da cinética e composição biliares, tanto as lamas como os pequenos cálculos biliares podem desaparecer após o regresso à dieta oral (p. ex.: três refeições por dia ricas em gorduras para melhorar o esvaziamento da vesícula biliar e a eliminação das lamas) [192-196]. Os doentes sob NPT devem ser mudados para a nutrição entérica logo que possível. Existem dados controversos relativos à estimulação da vesícula biliar na NPT com CCK (quer pela administração diária de CCK exógena ou pela perfusão rápida de doses elevadas de aminoácidos cristalinos) [192,193,197-199]. Num estudo, uma emulsão com rebentos de soja/triglicéridos de cadeia média/azeitonas/óleo de peixe utilizada na nutrição parentérica a longo prazo foi associada ao desaparecimento e à diminuição da dimensão dos cálculos biliares após 3 e 2 meses, respetivamente, em duas crianças sob terapêutica continuada com AUDC 15 mg/kg/dia [200]. Os resultados globais de tais estudos, embora convincentes, são limitados pelo baixo número de casos. Além disso, não existe qualquer indicação para o tratamento profilático com AUDC nos doentes com lamas após a interrupção da NPT [190]. É possível que a utilização da NPT enriquecida com ácidos gordos ómega 3 tenha aumentado o conteúdo de ácidos gordos ómega 3 nas fosfatidilcolinas biliares e diminuído a supersaturação de colesterol biliar [201] com um mecanismo que também envolve a supressão da mucina biliar [202].

Terapêutica hormonal

Existe alguma indicação para a prevenção farmacológica ou cirúrgica dos cálculos biliares durante a terapêutica hormonal de substituição?

Os médicos que prescrevem a terapêutica hormonal de substituição devem estar cientes do risco aumentado de cálculos biliares. Atualmente, não existe qualquer indicação para a prevenção farmacológica ou cirúrgica dos cálculos durante a terapêutica hormonal de substituição (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A terapêutica hormonal é amplamente utilizada não só para controlar os sintomas menopáusicos, como também para a abordagem e prevenção da doença cardiovascular, osteoporose e demência nas mulheres mais idosas. Uma recente meta-análise da Cochrane [203] comparou os efeitos da terapêutica hormonal via oral, transdérmica, subcutânea ou intranasal (com estrogénios isolados e contínua combinada com ou

sem progesteronas) com placebo durante 3 a 7 anos. Segundo 23 estudos aleatorizados de dupla ocultação (envolvendo 42 830 mulheres com idades entre os 26-91 anos sobretudo do *Heart and Estrogen-progestin Replacement Study* [HERS] de 1998 e do estudo *Women's Health Initiative* [WHI] de 1998), existe um risco significativamente aumentado de litíase biliar com estrogênios isolados (aumento de risco absoluto de 26 para 45 por 1000, intervalo de confiança de 95% [IC 95% = 36–57]), com tratamento contínuo combinado (risco absoluto de 27 para 47 por 1000, IC 95% = 38–60), incluindo mulheres pós-menopáusicas com doença cardiovascular [204,205]. O risco começou a aumentar no grupo ativo no primeiro ano. Portanto, recomenda-se cautela na prescrição de diferentes tipos de terapêutica hormonal contínua para controlar os sintomas menopáusicos. Durante a avaliação cuidadosa dos potenciais riscos de saúde graves, o tratamento deve ser reservado para os grupos com baixo risco de doença cardiovascular, tromboembolismo venoso ou carcinoma da mama. O risco de litíase biliar está bem-estabelecido, mas a sua profilaxia médica não foi abordada nos ensaios clínicos aleatorizados até à data.

Prevenção dos cálculos recorrentes das vias biliares

Existem estratégias eficazes para prevenir os cálculos recorrentes das vias biliares?

Não pode ser dada qualquer recomendação geral para a prevenção farmacológica dos cálculos recorrentes das vias biliares (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Os cálculos recorrentes das vias biliares observam-se em 5–20% dos doentes após esfínterectomia endoscópica [206–211], e podem geralmente ser removidos por endoscopia. Atualmente, não existem medidas profiláticas validadas. Não foi observado qualquer benefício consistente na prevenção secundária farmacológica, e os dados sobre os potenciais efeitos do AUDC [212] não foram validados em ensaios clínicos aleatorizados [212,213].

Os doentes com mutações do gene da flopase da fosfatidilcolina ABCB4 têm uma predisposição monogénica para a colelitíase associada a baixo teor de fosfolípidos (LPAC). Devido às baixas concentrações de fosfolípidos biliares, a litíase biliar de colesterol desenvolve-se antes dos 40 anos de idade com cálculos de colesterol na vesícula biliar e nas vias biliares intra-hepáticas e com sintomas biliares recorrentes após colecistectomia [214–217]. O diagnóstico baseia-se na história clínica, nos achados clínicos e nos exames imagiológicos. O exame microscópico da bÍlis duodenal ou hepática obtida durante a CPRE para cristais e micrólitos (e análise química) pode contribuir para a abordagem dos doentes neste contexto. Considerando que as pistas diagnósticas são fornecidas pelos antecedentes familiares de primeiro grau de colelitíase e cálculos recorrentes das vias biliares [218], os testes genéticos através do sequenciamento do gene *ABCB4* podem fornecer informações adicionais, mas não são necessários para fazer o diagnóstico de LPAC. A maioria dos doentes com LPAC beneficia de terapêutica profilática ou a longo prazo com AUDC (15 mg/kg de peso corporal por dia) a ser iniciada nos jovens adultos para impedir a ocorrência ou recidiva de cálculos, bem como as complicações associadas [216].

Diagnóstico da litíase biliar

Cólica biliar

Quando se deve suspeitar de litíase biliar?

Os sintomas característicos da litíase biliar, ou seja, crises episódicas de dor no quadrante abdominal superior direito ou na região epigástrica durante pelo menos 15–30 minutos com radiação posterior ou ombro direitos e uma reação positiva aos analgésicos, devem ser identificados por história clínica e exame objetivo (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Os cálculos biliares estão presentes em 10–20% das populações ocidentais, mas a incidência aumenta com a idade e é superior em mulheres. Cerca de 80% dos portadores são assintomáticos. A história natural da litíase vesicular assintomática sugere que a maioria permanece assintomática durante toda a vida. Os sintomas desenvolvem-se à taxa de 1–4% ao ano, com 20% a tornarem-se sintomáticos em 20 anos desde o diagnóstico [219–222]. As complicações ocorrem numa taxa de 1–3% ao ano, após o primeiro episódio de cólica, e 0,1–0,3% em doentes assintomáticos [219,223].

Apenas três sintomas estão significativamente associados à presença de cálculos biliares: cólica biliar (*Odds Ratio* (OR) = 2,6; IC 95% = 2,4–2,9), dor irradiada (OR = 2,8; IC 95% = 2,2–3,7) e a utilização de analgésicos (OR = 2,0; IC 95% = 1,6–2,5) [224]. Embora a dor biliar tenha um *likelihood ratio* positivo de 1,34, o valor preditivo positivo dos sintomas biliares é muito baixo (0,25) [225]. Podem estar presentes náuseas e vômitos. A dor é intensa (intensidade superior a 5 numa escala visual analógica de dor de 0–10) e tem início abrupto ou aumenta progressivamente de intensidade antes de estabilizar. Isto resulta da distensão da vesícula biliar após a obstrução aguda e geralmente transitória doístico por um cálculo ou lama. A maioria das crises desaparecem espontaneamente. A periodicidade irregular da dor, início em cerca de 1 hora após as refeições, início durante o final da tarde ou durante a noite, o despertar o doente do sono, e duração de mais de 1 h são todos altamente sugestivos de dor biliar [226,227]. A duração superior a 5 h indica na maioria das vezes colecistite aguda. As complicações dos cálculos biliares são precedidas por pelo menos um episódio de “alerta” de cólica biliar em mais de metade dos doentes [228,229].

Em cerca de 50% dos doentes, os episódios de dor têm recorrência após uma primeira crise biliar [219,223,230]. Sintomas como dispepsia, azia, inchaço e flatulência estão frequentemente presentes nestes doentes. Não são característicos da litíase biliar, uma vez que também podem ocorrer em indivíduos sem cálculos e podem indicar disfunções como dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritável ou doença cardíaca. Se presentes em doentes com cálculos biliares, geralmente persistem após a colecistectomia [226,231–233]. Devem ser consideradas causas alternativas de dor abdominal superior no diagnóstico diferencial da dor biliar.

Os exames laboratoriais não contribuem para o diagnóstico de cálculos biliares sintomáticos não complicados, uma vez que mostram valores normais na grande maioria dos doentes.

Normas de Orientação Clínica

Imagiologia

Qual a modalidade imagiológica mais adequada para diagnosticar cálculos biliares?

Num doente com história recente de dor biliar, deve ser realizada a ecografia abdominal (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

Em caso de forte suspeita clínica de cálculos biliares e ecografia abdominal negativa, pode realizar-se uma ecografia endoscópica (ou ressonância magnética) (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A ecografia abdominal é o exame imagiológico de escolha em doentes com dor no quadrante abdominal superior. A sua precisão na deteção de cálculos biliares é superior a 95% [234-236]. Doentes idosos com dor abdominal atípica, doentes imunocomprometidos com local pouco claro de infeção, ou doentes com bacteremia e suspeita de um foco séptico abdominal também podem ser avaliados por ecografia abdominal para a presença de cálculos biliares (complicados).

Na ecografia abdominal, os cálculos biliares aparecem como focos ecogénicos com um cone de sombra hipocogénico. A mobilidade diferencial dos cálculos dos pólipos e deve ser comprovada através da avaliação do doente em posições diferentes, tais como em decúbito, decúbito lateral esquerdo ou ortostatismo. A lama biliar também é detetada por ecografia como pequenos focos ecogénicos semelhantes a areia [237].

A ecografia endoscópica ou ecoendoscopia tem uma alta sensibilidade de 94–98% para detetar colecistolitíase em doentes com dor biliar e ecografia abdominal normal [238]. O procedimento pode ser particularmente útil em doentes com pancreatite aguda inexplicável e aguda recorrente, que podem ser causadas por lama biliar [239-242]. A ressonância magnética (RM) tem sido recomendada quando os resultados da ecografia são inconclusivos [243-244]. A tomografia computadorizada (TC) é menos útil para o diagnóstico de cálculos biliares.

Colecistite aguda

Quais são os métodos de diagnóstico adequados para diagnosticar a colecistite aguda?

Deve suspeitar-se de colecistite aguda num doente com febre, dor intensa localizada no quadrante abdominal superior direito com duração de várias horas e defesa à palpação (sinal de Murphy) (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Em caso de forte suspeita clínica de colecistite aguda, uma tomografia computadorizada pode ser realizada (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A colecistite aguda é a complicação mais comum da litíase biliar, ocorrendo em cerca de 10% dos doentes com cálculos biliares sintomáticos [245]. A inflamação aguda da parede da vesícula biliar é geralmente devida à obstrução do cístico por um cálculo. A colecistite aguda está presente em 3–9% de todos os doentes com sintomas abdominais agudos que recorrem à urgência, e cerca de 45–80% dos doentes descrevem crises anteriores de dor biliar [223,229]. Os doentes com colecistite aguda

têm dor intensa e progressiva com duração de várias (geralmente mais de 5) horas, com irradiação interescapular ou ombro direito, acompanhada de febre e muitas vezes por náuseas e vômitos. A dor no quadrante abdominal superior direito (mas não esquerdo) associada a defesa à palpação (sinal de Murphy) é altamente específica e sensível para o diagnóstico [246]. A febre e parâmetros inflamatórios (leucograma, proteína C reativa) elevados estão normalmente presentes. Para avaliar a gravidade da colecistite aguda, que orienta as decisões posteriores de seguimento e tratamento, pode ser necessária a avaliação da ureia, creatinina, albumina e gasimetria arterial [247].

A ecografia abdominal deteta com precisão cálculos biliares, uma vesícula biliar distendida, parede da vesícula biliar espessada (>4 mm), fluido pericolecístico e o sinal ecográfico de Murphy (dor intensificada na pressão da sonda diretamente sobre a vesícula biliar). A ecografia tem menor sensibilidade para a deteção de cálculos no contexto da colecistite aguda [243], mas a combinação de cálculos biliares ou com o sinal ecográfico de Murphy ou a parede da vesícula biliar espessada tem um valor preditivo positivo de 92% e 95%, respetivamente, para a colecistite aguda [248].

Embora a TC ainda esteja sob-avaliada na colecistite aguda, pode visualizar com precisão a distensão da vesícula biliar e o espessamento da parede e identificar as complicações da colecistite aguda, como o enfisema da parede, formação de abscesso e perfuração [249,250]. Assim, muitas vezes é utilizada no pré-operatório em serviço de urgência.

A colecintigrafia com radioisótopo (Tc-HIDA) deteta obstruções do cístico por falha de preenchimento da vesícula biliar após a injeção endovenosa do marcador. Tem uma sensibilidade muito elevada para o diagnóstico de colecistite aguda [250-252], mas a não visualização de cálculos biliares e a radiação ionizante fazem da ecografia a modalidade imagiológica preferencial na Europa [244]. Embora numa recente meta-análise não tenham havido diferenças significativas na especificidade entre ecografia abdominal (83%; IC 95% = 74–89%), ressonância magnética (81%; IC 95% = 69–90%) e colecintigrafia (90%; IC 95% = 86–93%) [250], as duas últimas modalidades são menos adequadas para os contextos agudos.

Terapêutica médica dos cálculos biliares

Terapêutica de dissolução dos ácidos biliares

Os cálculos biliares devem ser dissolvidos com ácidos biliares administrados por via oral?

A litólise utilizando ácidos biliares isolados ou em combinação com litotricia extracorpórea por ondas de choque não é recomendada para cálculos biliares (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: Embora a meta-análise de estudos sobre a litólise usando AUDC [253] tenha demonstrado sucesso aceitável da terapêutica em doentes com pequenos cálculos não calcificados numa vesícula biliar funcional (63% de doentes livres de cálculos após >6 meses), não tem eficácia na prevenção dos sintomas e das complicações que ocorrem subsequentemente, uma vez que existe uma alta taxa de recorrência de longo prazo (25–64% após 5 anos e 49–80% após 10 anos) [254-265]. Evidência de ensaios clínicos aleatorizados, revisões sistemáticas e estudos de coorte mostram que a litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), tal como a dissolução de ácidos biliares apenas com AUDC,

tem uma baixa taxa de cura, com apenas 55% dos doentes cuidadosamente selecionados ficando livre de cálculos [266].

A maioria dos cálculos recorrentes são sintomáticos e um terço dos doentes têm de ser submetidos a colecistectomia após uma média de 3 anos [267]. Durante 3 meses, apenas 26% dos doentes permaneceram livres de cólicas após o tratamento com AUDC em comparação a 33% após placebo, e cerca de 2% dos doentes tiveram complicações da litíase biliar após o tratamento com AUDC, que é semelhante à taxa anual de complicações dos não tratados [253,264,265,268-272].

Os resultados de uma análise de coorte japonesa que mostraram uma redução independente da litólise do risco de dor biliar ou colecistite aguda [273] não foram confirmados num estudo holandês subsequente, em que o AUDC não reduziu os sintomas biliares em doentes altamente sintomáticos na lista de espera para colecistectomia [268].

Terapêutica da cólica biliar

Como é um doente com cólica biliar tratado?

A cólica biliar deve ser tratada com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (p. ex.: diclofenac, indometacina) **(evidência de qualidade moderada; recomendação fraca)**

Deve também usar-se antiespasmódicos (p. ex.: butilescopolamina) e, para sintomas graves, opioides (p. ex.: buprenorfina) podem ser indicados **(evidência de baixa qualidade; recomendação forte)**

Fundamentação: Ao tratar uma cólica biliar aguda, deve diferenciar-se entre terapêutica medicamentosa imediata contra dor e terapêutica causal, isto é, colecistectomia. Com base na evidência de apenas um ensaio, a colecistectomia laparoscópica precoce no prazo de 24 horas após o diagnóstico de cólica biliar permite a terapêutica causal e diminui a morbilidade na lista de espera de colecistectomia [274], mas são necessários mais ECA antes que esta abordagem possa ser recomendada no contexto de tempos de espera reduzidos [275].

Para o tratamento analgésico da cólica biliar, utilizam-se comumente analgésicos em combinação com anti-espasmódicos. Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), tais como diclofenac (p. ex.: 50–75 mg IM), cetoprofeno (p. ex.: 200 mg IV) ou indometacina (p. ex.: 50 mg IV ou 2 × 75 mg supositórios) têm efeitos analgésicos na cólica biliar [276-278]. Os ECA recentes demonstram que a sua administração reduz o risco de desenvolver colecistite aguda no decurso de cólica biliar [278-280]. Em comparação com outros medicamentos, os AINE são mais eficazes no controlo da dor do que os medicamentos anti-espasmódicos [278]. As contraindicações, como história de hipersensibilidade/reações alérgicas graves a um AINE, assim como insuficiência renal e complicações gastrointestinais têm de ser consideradas. Analgésicos mais fracos, como metamizol [281] ou paracetamol podem ser suficientes em casos individuais. Além disso, a cólica biliar provocada por cálculos biliares também tem sido tratada com sucesso com nitroglicerina [282].

Para sintomas graves, são administrados opioides ativos mais fortes, embora não tenha havido diferença entre AINE e opioides em ECA [278]. A buprenorfina pode ser a mais adequada, porque parece contrair menos o esfíncter de Oddi do que a morfina [283-285]. A eficácia de diferentes combinações de medicamentos (p. ex.: AINE + opioides) não foi suficientemente avaliada.

Antibióticos

Os antibióticos são indicados de modo geral na colecistite aguda?

Os antibióticos na colecistite aguda ligeira, ou seja, sem colangite, bacteremia/sépsis, abscesso ou perfuração, não são sempre recomendados **(evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca)**

Fundamentação: A terapêutica inicial para a colecistite aguda é dirigida ao suporte geral ao doente, incluindo reposição de fluidos e de eletrólitos, assim como a correção dos desequilíbrios metabólicos. A terapêutica antimicrobiana é geralmente empírica em doentes com colecistite aguda. No entanto, não foi observada nenhuma correlação entre a gravidade dos sintomas, a descrição da vesícula biliar, ou cultura positiva da vesícula biliar e a utilização de antibióticos no pós-operatório [286]. Recentemente, um pequeno ensaio clínico aleatorizado controlado não conseguiu demonstrar que o tratamento antibiótico endovenoso com amoxicilina/clavulanato ou uma combinação de ciprofloxacina e metronidazol melhora o resultado inicial do internamento hospitalar em doentes com colecistite aguda ligeira [287]. Os doentes imunocomprometidos com colecistite complicada (colangite aguda, bacteremia/sépsis, perfuração, abscesso) recebem comumente antibióticos. A terapêutica inicial deve cobrir a enterobacteriácias, em particular a *Escherichia coli*. A cobertura de anaeróbios, em particular *Bacteroides* spp., justifica-se em doentes graves [288]. Em séries prospetivas, a idade ≥70 anos, a diabetes como comorbilidade e a vesícula biliar distendida na admissão foram associadas ao insucesso do tratamento conservador; mostrou-se que a leucocitose e a taquicardia persistentes eram indicadores da necessidade de colecistectomia às 24 e 48 h de seguimento [289].

Tratamento cirúrgico da litíase biliar

Doentes com cálculos biliares sintomáticos

Qual é o tratamento para cálculos biliares sintomáticos?

A colecistectomia é a opção preferencial para o tratamento de cálculos biliares sintomáticos **(evidência de qualidade moderada; recomendação forte)**

Fundamentação: Dependendo da intensidade e do número de episódios sintomáticos, deve ser realizada uma colecistectomia para a colecistolitíase sintomática porque aproximadamente metade dos doentes têm cólica recorrente [268]. O risco de complicações, tais como colecistite aguda, pancreatite litíase, icterícia obstrutiva e colangite é 0,5–3% por ano [219,221,230,290,291]. As alternativas para a cirurgia incluem a terapêutica de dissolução de ácidos biliares com AUDC e LEOC mas estes não são recomendados devido à baixa taxa de cura, alta taxa de recorrência de cálculos biliares e a falta de eficácia na prevenção de sintomas e complicações após o tratamento médico. A taxa de cura é de apenas 27% após AUDC e apenas 55% após LEOC em doentes cuidadosamente selecionados e a taxa de cálculos biliares recorrentes é >40% após completa dissolução de cálculos ou LEOC num período de 4 anos. Além disso, aproximadamente 30% dos doentes apresentaram sintomas em 3 meses, independentemente do facto de AUDC ser utilizado e a taxa de complicações após o AUDC ser de

Normas de Orientação Clínica

aproximadamente 2%, que é semelhante à taxa anual dos não tratados com AUDC [190,253,264,265,268,292]. A colecistectomia previne complicações dos cálculos biliares, mas pode não ser necessária se os sintomas de cólica biliar não tiverem ocorrido nos últimos 5 anos ou depois de apenas um episódio de cólica biliar (com uma probabilidade de aproximadamente 50% de nova cólica dentro de 1 ano) [221]. Embora a recorrência de cólica biliar não aumente a taxa de complicações associadas à colecistectomia, é difícil prever os doentes que irão desenvolver complicações, tais como colecistite aguda, pancreatite, icterícia obstrutiva e colangite, as quais aumentam o risco de conversão para um procedimento aberto e aumentam a demora hospitalar após colecistectomia. Os sintomas abdominais persistem em 1 em cada 3-4 doentes após a colecistectomia [231,232,293-297]; considerando que os sintomas muitas vezes não são muito específicos, a tomada de decisão individualizada em relação à colecistectomia é obrigatória para reduzir cirurgias redundantes.

Indicações em doentes com cálculos biliares assintomáticos

Devem os doentes com cálculos biliares assintomáticos ser tratados?

O tratamento de rotina não é recomendado a doentes com cálculos biliares assintomáticos (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Não houve ECA a avaliar o benefício da colecistectomia em doentes assintomáticos. Nem observações clínicas abrangentes, nem análises detalhadas de estudos prospetivos sobre a evolução clínica da colecistolitíase assintomática comprovam a eficácia da colecistectomia em doentes assintomáticos com cálculos. Aproximadamente 0,7–2,5% dos doentes com cálculos biliares assintomáticos desenvolvem sintomas relacionados com cálculos biliares a cada ano. A incidência anual de complicações, tais como colecistite aguda, pancreatite aguda, icterícia obstrutiva, ou colangite é 0,1–0,3% [219,221]. O tratamento (colecistectomia aberta ou laparoscópica) de doentes assintomáticos com litíase biliar não aumenta a sua esperança de vida, porque o risco de cirurgia (mortalidade e morbilidade) supera a probabilidade de complicações [223,298]. Além disso, os custos são mais baixos para os doentes com cálculos biliares assintomáticos se se esperar até que os sintomas ou complicações ocorram em vez de realizar colecistectomia profilática ou litólise (ver recomendação: Os cálculos biliares devem ser dissolvidos com ácidos biliares administrados por via oral?) [299]. Nos países ocidentais, com uma baixa prevalência de carcinoma da vesícula biliar [300], o ligeiro mas ainda muito baixo risco de cancro da vesícula biliar na colecistolitíase assintomática não justifica o seu tratamento [301,302]. Os diabéticos também não precisam de terapêutica profilática [303,304].

Exceções

A colecistectomia é indicada em doentes com vesícula biliar de porcelana?

Os doentes assintomáticos com vesícula biliar de porcelana podem ser submetidos a colecistectomia (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Uma percentagem relativamente elevada de doentes desenvolvem carcinoma da vesícula biliar sem colecistec-

tomia profilática. De acordo com estudos anteriores com vesícula biliar de porcelana diagnosticada principalmente na radiografia abdominal, são encontrados carcinomas em até 20% de todas as vesículas biliares calcificadas [305]. Esta ligação não foi confirmada em todas as séries [306] e uma relação causal entre a vesícula biliar de porcelana e o cancro da vesícula biliar não foi estabelecida [307]. A diferenciação entre calcificação homogênea da parede (taxa de carcinoma muito baixa) e calcificação irregular (taxa de carcinoma de 7%) também deve ser feita [308]. Uma colecistectomia pode ser evitada em doentes com calcificações homogêneas da parede [304]. Uma vesícula biliar de porcelana é atualmente diagnosticada principalmente através de ecografia, com a seleção de uma população diferente dos estudos anteriores. Recomenda-se uma confirmação através de TC antes da cirurgia.

A associação entre carcinoma da vesícula biliar e cálculos biliares tem sido observada em vários estudos [309–312]. No entanto, dadas as complicações relacionadas com a colecistectomia, incluindo o risco de lesão das vias biliares (veja a secção Lesões das vias biliares), existe incerteza considerável nos benefícios da colecistectomia profilática neste grupo de doentes. Dependendo de fatores de risco adicionais, entre 67 e 769 colecistectomias devem ser realizadas para evitar um tumor da vesícula biliar [313].

Está indicada cirurgia para pólipos da vesícula biliar?

A colecistectomia deve ser realizada em doentes com pólipos da vesícula biliar ≥ 1 cm com ou sem cálculos biliares, independentemente dos seus sintomas (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**). A colecistectomia também deve ser considerada em doentes com cálculos biliares assintomáticos e pólipos da vesícula biliar 6–10 mm e em caso de crescimento dos pólipos (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

A colecistectomia pode ser recomendada a doentes assintomáticos com colangite esclerosante primária e pólipos da vesícula biliar, independentemente da dimensão (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

A colecistectomia não está indicada em doentes com cálculos biliares assintomáticos e pólipos da vesícula biliar ≤ 5 mm (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: A prevalência de pólipos da vesícula biliar na população geral é de entre 1% e 7% [314–318]. A prevalência de adenomas (que são considerados pré-malignos) em pessoas com pólipos da vesícula biliar é inferior a 5% [315,319]. Em vários grandes estudos, pólipos ≥ 1 cm de diâmetro tiveram claramente uma maior probabilidade de adenomas. Uma vez que até 50% dos pólipos com ≥ 1 cm de diâmetro são portadores de carcinoma [315,316,320–323], os doentes devem ser submetidos a colecistectomia.

Dadas as complicações associadas à colecistectomia (veja a secção de Lesões das vias biliares), existe incerteza considerável nos benefícios da colecistectomia profilática em doentes com cálculos biliares assintomáticos e pólipos da vesícula biliar com 6–10 mm. Uma revisão sistemática com base em 10 estudos observacionais mostrou que a taxa de crescimento do pólipo pode não ser um bom indicador de um pólipo neoplásico [324]. No entanto, a mesma avaliação verificou que alguns pólipos neoplásicos malignos eram inferiores a 1 cm (mas ≥ 5 mm), embora a grande maioria dos pólipos intermédios (6–10 mm) mostrem um curso natural benigno [325]. Os pólipos da vesícula biliar podem ser demonstrados com mais

precisão com ecoendoscopia do que com ecografia transcutânea (87–97% vs. 52–76%) [326,327]. Portanto, a ecoendoscopia pode ser útil para diferenciar pólipos da vesícula biliar de 6–10 mm de tamanho que sejam suspeitos de cancro da vesícula biliar na ecografia transcutânea.

Em doentes com colangite esclerosante primária (CEP), as massas da vesícula biliar são frequentemente malignas e a incidência de neoplasia intra-epitelial é alta [328–330], portanto, é razoável oferecer colecistectomia aos doentes com CEP e pólipos da vesícula biliar ou outras massas, mesmo que estas sejam <1 cm de diâmetro.

Para pólipos >18–20 mm, uma colecistectomia aberta deverá ser primeiramente considerada por causa do risco significativo de malignidade [319,323,331,332]. Embora não haja evidência de alta qualidade, os pólipos com 6–10 mm não removidos podem ser seguidos por ecografia (em doentes não obesos) ou ecoendoscopia realizada inicialmente a cada 3 a 6 meses e depois anualmente, se a dimensão dos pólipos não aumentar [316,323]. Parece razoável não seguir pólipos assintomáticos ≤5 mm, detetados incidentalmente. Durante a ecografia, os pólipos da vesícula biliar podem ser diferenciados de cálculos biliares, alterando a posição do doente. A presença de mais do que um pólipo favorece o diagnóstico de pólipos de colesterol em vez de adenomas. A representação dos vasos da base do pólipo que são típicos de adenomas é ocasionalmente bem-sucedida usando o Doppler [333].

A colecistectomia está recomendada em doentes submetidos a outras cirurgias?

A colecistectomia não é recomendada por a doentes com cálculos assintomáticos durante a cirurgia abdominal incluindo cirurgia bariátrica e naqueles submetidos a transplante renal, pulmonar ou pancreático (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Em doentes na fase inicial após transplante cardíaco ou pulmonar com cálculos biliares sintomáticos, a colecistectomia deve ser adiada sempre que possível (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: O risco dos cálculos biliares tornarem-se sintomáticos e desenvolverem complicações após a cirurgia de obesidade restritiva/disabsortiva é de 10–15% [157,172]. Considerando que os doentes irão necessitar posteriormente de uma grande cirurgia se desenvolverem sintomas relacionados com cálculos biliares e o facto de que não existe qualquer evidência de aumento de complicações devidas a colecistectomia durante grande cirurgia abdominal [171], a colecistectomia profilática pode ser sugerida aos doentes com cálculos biliares assintomáticos submetidos a grande cirurgia abdominal, embora não seja recomendado de modo geral.

A incidência da colelitíase assintomática sobe nos primeiros 2 anos após o transplante cardíaco, pulmonar, renal e pancreático, com um aumento da incidência de complicações. A colecistectomia profilática reduz a mortalidade e foi calculada como sendo custo-efetiva em doentes assintomáticos com cálculos biliares após transplante cardíaco [334,335], mas não é custo-efetiva em doentes submetidos a transplante renal e pulmonar [334]. Uma vez que a mortalidade da colecistectomia antes e imediatamente após transplante cardíaco ou pulmonar é marcadamente aumentada, é preferível atrasar a cirurgia após o transplante, sempre que possível [336–339]. Em contraste, o risco do tratamento de cálculos biliares em doentes que fizeram transplante sólido é comparável à população geral [340].

A colecistectomia profilática deve ser oferecida a doentes com esferocitose hereditária ou drepanocitose?

A colecistectomia deve ser considerada em doentes com esferocitose hereditária e drepanocitose e cálculos biliares assintomáticos concomitantes no momento da esplenectomia. Em doentes com drepanocitose e cálculos biliares assintomáticos, uma razão adicional para a colecistectomia profilática durante outra cirurgia abdominal é evitar a incerteza de diagnóstico em caso de crises de células falciformes (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A esferocitose hereditária pertence a um grupo de anemias heterogêneas de causa hereditária caracterizadas por eritrócitos de forma esférica (esferócitos) no esfregaço de sangue periférico. As complicações comuns incluem episódios hemolíticos, crise aplásica e (mais comum) formação de colelitíase pigmentar (bilirrubina) [341,342]. A prevalência de cálculos biliares aumenta de 5% para 40–50% aos 10 e >50 anos de idade respectivamente, com um risco 4 a 5 vezes maior na presença da síndrome de Gilbert. A esplenectomia é uma opção terapêutica importante, cura a maioria dos doentes com esferocitose hereditária e impede a colelitíase dependente de hemólise. Com efeito, são necessárias medidas preventivas neste grupo especial de doentes para evitar complicações relacionadas com a litíase biliar antes da esplenectomia ser realizada. A colecistectomia profilática (laparoscópica) é aconselhável em doentes com cálculos biliares assintomáticos [157,343] aquando da esplenectomia [342].

Os doentes com drepanocitose têm alto risco de formação de cálculos pigmentares. A hemólise e as infeções podem ser prevenidas por reconhecimento precoce da drepanocitose, tomando as medidas adequadas para a prevenção de crises falciformes. A colecistectomia profilática durante a cirurgia abdominal por outras causas é recomendada em doentes com drepanocitose e cálculos biliares assintomáticos, para evitar a incerteza de diagnóstico em caso de crises falciformes [157,343].

Métodos de diagnóstico pré-operatórios

Que métodos de diagnóstico adicionais são necessários antes da colecistectomia eletiva?

Além de ecografia abdominal para confirmar a presença de cálculos biliares (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**), não é necessário qualquer exame de rotina. Podem ser avaliados os parâmetros hepáticos em casos selecionados individualmente (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A avaliação pré-operatória em doentes com colecistectomia programada inclui exame objetivo, ecografia abdominal, exames laboratoriais e outros exames radiológicos. Antes da colecistectomia eletiva, a presença de litíase biliar deve ser confirmada por pelo menos uma ecografia abdominal; no entanto, esta não precisa de ser repetida imediatamente antes da cirurgia, se já realizada. A endoscopia digestiva alta (EDA) de rotina em doentes referenciados para colecistectomia não é recomendada. Apesar da sensibilidade diagnóstica da endoscopia, uma meta-análise de 12 estudos de coorte compreendendo 6317 doentes descreveu o seu valor para evitar a cirurgia como limitado, portanto, a EDA pré-operatória só deve ser considerada seletivamente [344].

Normas de Orientação Clínica

Apesar de um eletrocardiograma (ECG) de rotina ser frequentemente realizado no pré-operatório, apenas 2% dos anestesistas descreveram que alteraram a abordagem do pré-operatório de doentes com base nos resultados do ECG [345]. O ECG pré-operatório deve ser considerado em doentes que apresentem fatores de risco cardiovasculares, mas não deve ser recomendado rotineiramente a doentes sem fatores de risco com cirurgia de baixo risco programada, como a colecistectomia [346].

Dois estudos aleatorizados e uma revisão compararam doentes assintomáticos submetidos e não submetidos a radiografia de tórax e não encontraram diferença em atraso ou cancelamento de cirurgia [347-349]. Pode-se concluir que, em doentes jovens, tanto o ECG como a radiografia de tórax podem não ser necessários; podem ser solicitados em doentes mais velhos ou em casos selecionados com alto risco de complicações pós-operatórias [350-351].

Os exames laboratoriais incluem leucograma, que pode ser útil para avaliar o resultado pós-operatório, em particular em doentes com complicações, tais como infecções, ou para verificar a evolução da leucocitose quando for realizada cirurgia para a colecistite aguda [352]. Uma vez que o risco de transfusões é de 0,7% na colecistectomia laparoscópica (ligeiramente maior no caso de "cirurgia aberta"), mesmo a avaliação pré-operatória de rotina de hemoglobina e hematócrito não é considerada obrigatória [352,353]. A contagem de plaquetas, índice internacional normalizado e tempo de tromboplastina parcial são muitas vezes solicitados para avaliar os fatores de coagulação em doentes com cirurgia programada. No entanto, as provas de coagulação não são recomendados (exceto se houver fatores de risco específicos para hemorragia nos antecedentes) [350], mas em todos os doentes a história de hemorragia tem de ser considerada de forma adequada.

Os parâmetros hepáticos como a bilirrubina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), γ -glutamil transpeptidase (γ -GT) e fosfatase alcalina (AP) podem ser úteis para prever a presença de obstrução biliar ou outra doença hepática [353-356], mas atualmente não existe evidência de que estes exames sejam obrigatórios. A ausência de dilatação do colédoco (VBP) e ausência de alterações bioquímicas torna o diagnóstico de coledocolitíase altamente improvável [355,357]. Neste grupo de doentes não são necessárias a ecoendoscopia pré-operatória, colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), ou colangiografia intraoperatória.

Tipo de colecistectomia

Por rotina, deverá a colecistectomia ser realizada por via aberta ou laparoscópica?

A colecistectomia laparoscópica é o método padrão de colecistectomia para litíase biliar sintomática incluindo colecistite aguda litíase (evidência de alta qualidade; recomendação forte)

Fundamentação: Em todo o mundo, a colecistectomia laparoscópica tornou-se uma intervenção padrão. Atualmente, mais de 93% de todas as colecistectomias são iniciadas por laparoscopia. A taxa de conversão para colecistectomia aberta é de 4-8% [358-361]. A atual meta-análise [362] do ECA que comparou os dois procedimentos [363-397] mostra uma taxa de complicação idêntica para a colecistectomia laparoscópica com um tempo médio de hospitalização de menos 3 dias e um período de convalescença menor em 3 semanas. Isto reflete análises de custo que demonstram uma redução de custos de 18% para o tratamento hospitalar

utilizando o procedimento laparoscópico em comparação com a colecistectomia aberta [398]. Mesmo em comparações históricas, as taxas de complicações atuais (extravasamento biliar 0,4-1,5%, infecção da ferida 1,3-1,8%, pancreatite 0,3%, hemorragia 0,2-1,4%) são também inferiores às da colecistectomia aberta [358,361]. Uma grande meta-análise em 1996 [399] sugeriu uma tendência para mais lesões das vias biliares. Atualmente, a taxa de lesão maior das vias biliares após colecistectomia é baixa (0,2-0,4%) independentemente de se o procedimento é realizado por via aberta ou laparoscópica [361,362,400,401]. Também ao nível de meta-análise, a colecistectomia por minilaparotomia demonstrou ser equivalente à colecistectomia laparoscópica e pode servir como uma alternativa valiosa [362].

Como demonstrado por ECA, os doentes com colecistite aguda podem também ser operados por laparoscopia [402-404]. No entanto, o tempo cirúrgico, os riscos e as taxas de conversão são mais elevados para a colecistectomia laparoscópica na fase aguda do que para a colecistectomia eletiva após a resolução da colecistite aguda.

Se houver forte suspeita de carcinoma (avançado) da vesícula biliar, uma colecistectomia aberta deve ser realizada em vez de colecistectomia laparoscópica. Se a síndrome de Mirizzi estiver presente (diagnosticada no pré-operatório), não é uma contraindicação para o método laparoscópico *per se*. No entanto, particularmente na Mirizzi II (fístula entre a vesícula biliar e o ducto hepático), o médico deve estar preparado para a conversão [405,406].

Em doentes com cirrose deverá ser realizada colecistectomia aberta ou laparoscópica?

A colecistectomia laparoscópica é o método preferencial de colecistectomia para a litíase biliar sintomática em doentes com cirrose hepática Child-Pugh A ou Child-Pugh B (evidência de qualidade moderada; recomendação forte)

Fundamentação: Para doentes com cirrose hepática Child-Pugh A ou Child-Pugh B, a colecistectomia laparoscópica está associada a menos complicações do que a colecistectomia aberta e, portanto, é a primeira opção [407]. No entanto, as taxas de complicação da colecistectomia são elevadas, independentemente da via ser laparoscópica ou aberta nos doentes Child-Pugh C [408], e a maioria das séries descreve taxas de morbilidade e de conversão mais elevadas em doentes com pontuações pré-operatórias do Modelo para a Doença Hepática Terminal (MELD) >13 [409,410]. Nos casos em que existem fortes contraindicações para a colecistectomia, como na doença hepática terminal, e litíase biliar sintomática grave, a utilização de *stent* biliar endoscópico tem sido descrita em pequenas séries retrospectivas [411].

Existe alternativa à colecistectomia laparoscópica para o tratamento de doentes com cálculos biliares sintomáticos?

A colecistectomia por minilaparotomia (laparotomia <8 cm) é a alternativa à colecistectomia laparoscópica (evidência de alta qualidade; recomendação forte)

Fundamentação: ECA que compararam a colecistectomia laparoscópica com a colecistectomia por minilaparotomia (laparotomia <8 cm) não encontraram diferença entre os dois procedimentos em relação a taxas de complicações, tempo de hospitalização e períodos de convalescença [362,366,412-422] e, portanto, a colecistectomia por minilaparotomia é uma alternativa adequada à colecistectomia laparoscópica.

Método da colecistectomia laparoscópica

Número e dimensão das portas

Qual é o número e dimensão das portas que devem ser utilizadas para a realização da colecistectomia laparoscópica?

Atualmente, a colecistectomia laparoscópica deve ser realizada usando 4 portas com 2 portas de pelo menos 10 mm e 2 portas de pelo menos 5 mm (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Há uma incerteza considerável sobre os benefícios clínicos da colecistectomia por minilaparotomia ou da colecistectomia laparoscópica de porta única vs. colecistectomia laparoscópica padrão [423,424]. A sua segurança ainda não foi estabelecida e não podem ser recomendadas por rotina [423-425].

Utilização de antibióticos profiláticos

A profilaxia antibiótica de rotina é necessária antes da colecistectomia laparoscópica eletiva?

A profilaxia antibiótica de rotina não é necessária antes da colecistectomia laparoscópica eletiva (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Uma revisão sistemática de ECA mostrou que não existiram diferenças significativas na proporção de pessoas que desenvolveram infeções do local cirúrgico (cerca de 3%, com ou sem antibióticos profiláticos) ou infeções extra-abdominais (cerca de 1,4%, com ou sem antibióticos profiláticos) [426]. Um ECA demonstrou que não há necessidade de profilaxia antibiótica de rotina, mesmo em doentes cuja vesícula biliar é perfurada durante a cirurgia [427].

Colangiografia intraoperatória

A colangiografia intraoperatória de rotina ou seletiva é necessária durante a colecistectomia em doentes de baixo risco de coledocolitíase?

A colangiografia intraoperatória de rotina ou seletiva não é necessária durante a colecistectomia em doentes com baixo risco de coledocolitíase (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Uma revisão sistemática de ECA comparando a colangiografia intraoperatória de rotina ou seletiva vs. sem colangiografia não mostrou diferenças significativas na proporção de pessoas que tiveram lesões das vias biliares (nenhuma lesão das vias biliares no grupo de colangiografia vs. cerca de 0,2% no grupo sem colangiografia), na proporção de pessoas com litíase mantida do colédoco, ou no risco de mortalidade [428]. As complicações em doentes que receberam colangiografia de rotina foram maiores em comparação a sem colangiografia durante a era de colecistectomia aberta [428]. O tempo operatório também foi maior no grupo de colangiografia de rotina do que no grupo sem colangiografia [428] (que é esperado devido ao procedimento adicional). Devido à ausência de benefício significativo e o aumento do tempo cirúrgico da colangiografia de rotina, não há atualmente nenhuma evidência para recomendar a colangiografia de rotina

durante a colecistectomia. No entanto, uma análise retrospectiva de base de dados mostrou que a incidência de lesão do ducto biliar foi menor nos doentes submetidos a colangiografia intraoperatória em comparação com aqueles não submetidos a colangiografia intraoperatória [429]. Assim, a questão da colangiografia intraoperatória de rotina ainda está envolta em incerteza considerável. Num ECA recentemente publicado, os doentes com litíase sintomática de risco intermédio para coledocolitíase foram aleatorizados para colecistectomia imediata com colangiografia intraoperatória ou para ecoendoscopia pré-operatória, seguida, se necessário, de CPRE e, posteriormente, de colecistectomia laparoscópica com colangiografia intraoperatória. Os doentes submetidos a colecistectomia imediata como primeira linha apresentaram menor tempo de hospitalização e menos métodos de diagnóstico, sem diferença na morbilidade e qualidade de vida entre os dois grupos [430]. No entanto, a percentagem de doentes com litíase do colédoco foi apenas de aproximadamente 20% em ambos os grupos, possivelmente relacionada com a relativamente baixa especificidade para cálculos das vias biliares dos critérios de inclusão que foram utilizados para definir o risco intermédio (ou seja, aminotransferases duas vezes superiores ao limite normal na presença de pelo menos um outro parâmetro hepático alterado). Além disso, a experiência de muitos cirurgiões com a colangiografia intraoperatória seria limitada hoje em dia.

Perda intraoperatória de cálculos biliares

A conversão para colecistectomia aberta está indicada em doentes com extravasamento de cálculos biliares para a cavidade intraperitoneal não recuperados?

O extravasamento intraoperatório de cálculos biliares não é uma razão para a conversão para cirurgia aberta (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A perfuração da vesícula biliar resultando em extravasamento de cálculos biliares na cavidade peritoneal pode ocorrer em 4-19% das colecistectomias laparoscópicas [431-433]. Se estes cálculos não forem recuperados, os doentes podem desenvolver sequelas, tais como dor, abscesso da porta de entrada, abscesso intra-abdominal, fístula interna, como fístula do cólon, fístula externa (abscessos intra-abdominais que drenam espontaneamente para o exterior) ou lesar o seio em 0-15% dos doentes [431-433]. Portanto, deve fazer-se o possível para recuperar estes cálculos através de lavagem da cavidade peritoneal. No entanto, se não puderem ser recuperadas, a conversão para cirurgia aberta não é necessária apenas para recuperar estes cálculos.

Colecistectomia laparoscópica de ambulatório

A cirurgia de ambulatório é segura na colecistectomia laparoscópica?

A cirurgia de ambulatório pode ser tão segura quanto a colecistectomia laparoscópica de internamento em doentes sem doença sistémica (**evidência de qualidade moderada; recomendação fraca**)

Fundamentação: Uma revisão sistemática de ECA mostrou que a cirurgia de ambulatório parece tão segura quanto a cirurgia de internamento na colecistectomia laparoscópica [434]. No en-

Normas de Orientação Clínica

tanto, a cirurgia de ambulatório não parece resultar na melhoria de quaisquer desfechos centrados no doente, como o retorno à atividade normal ou retorno precoce ao trabalho, embora as poupanças significativas apoiem uma melhor utilização dos recursos de saúde limitados.

Programação da colecistectomia

Doentes com cólica biliar não complicada

Quando deve ser realizada a colecistectomia laparoscópica em doentes com cólica biliar não complicada?

A colecistectomia deve ser realizada o mais cedo possível em doentes com cólica biliar não complicada (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A principal razão para adiar a cirurgia em doentes com cólica biliar não complicada é a demora na lista de espera, ou seja, não há razões médicas para adiar a cirurgia num doente anesteticamente apto com cólica biliar não complicada. Atrasar a cirurgia, por outro lado, expõe o doente ao risco de complicações de cálculos biliares. Com base na evidência de um único ensaio com um alto risco de viés [274], a colecistectomia laparoscópica precoce (menos de 24 h após o diagnóstico de cólica biliar) diminui a morbilidade durante o período de espera para a colecistectomia laparoscópica (média de tempo de espera de 4 meses), demora hospitalar e tempo cirúrgico. Portanto, a colecistectomia laparoscópica precoce é preferível.

Doentes com colecistite aguda

Como devem os doentes com colecistite aguda ser tratados?

A colecistectomia laparoscópica precoce (de preferência nas 72 h após admissão) deve ser realizada por cirurgiões com experiência adequada em doentes com colecistite aguda (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

Fundamentação: A colecistite aguda é a complicação mais comum da litíase biliar. Uma revisão sistemática de ECA comparando a colecistectomia laparoscópica precoce realizada no prazo de 1 semana do início dos sintomas vs. colecistectomia laparoscópica realizada após pelo menos 6 semanas de resolução dos sintomas mostrou que a colecistectomia laparoscópica precoce encurta a demora hospitalar em cerca de 4 dias [435]. A colecistectomia laparoscópica precoce não aumenta a taxa de complicações graves, em comparação com colecistostomia tardia (6,5% vs. 5,0%, respetivamente) [435]. A taxa de conversão na colecistite aguda é de aproximadamente 20% nos grupos precoce e tardio [435] e é, portanto, muito maior do que na cirurgia eletiva por cólica biliar não complicada. A operação deve ser realizada assim que sejam resolvidos as questões anestésicas ou cirúrgicas. O motivo é que, quanto mais cedo for realizada a cirurgia, mais baixa é a taxa de conversão e menor é o tempo de hospitalização [436]. O tratamento conservador da colecistite aguda sem colecistectomia de rotina é possível. No entanto, se o tratamento for meramente conservador sem colecistectomia de rotina, mais de um terço dos doentes têm complicações ou são admitidos pela urgência por dor biliar. Para 30% dos doentes, a colecistectomia será eventualmente necessária [437,438]. Se o doente não puder realizar cirurgia eletiva precoce dentro de 1 semana devido a diagnóstico tardio ou outras razões

médicas (alto risco de cirurgia) [439], a colecistectomia não deve ser realizada nas 6 semanas seguintes uma vez que ECA mostraram que a morbilidade da colecistectomia laparoscópica entre 7 e 45 dias foi cerca de 2-3 vezes maior do que a da cirurgia precoce ou após as 6 semanas [440].

Em 10-30% dos doentes com colecistite aguda, ocorrem complicações graves, como gangrena da vesícula biliar, empiema ou perfuração [403,441,442]. Uma tomografia computadorizada pré-operatória pode fornecer informações úteis nestas situações. Ocorrem fistulas entre a vesícula biliar e o trato gastrointestinal em menos de 1% de todos os doentes com cálculos biliares. Clinicamente, uma fistula bilioentérica manifesta-se por colangite ascendente e síndrome de perda de ácidos biliares. Aproximadamente 60% das fistulas colecistoduodenais são assintomáticas. Se passarem cálculos de grandes dimensões passarem através da fistula, pode desenvolver-se íleo biliar [443]. A aerobilia na ausência de cirurgia prévia ou procedimentos endoscópicos pode indicar a presença de fistula sendo que outros métodos de diagnóstico com RM, com CPRM e CPRE poderão confirmar o diagnóstico.

Doentes com cálculos simultaneamente na vesícula biliar e vias biliares

Quando deve a colecistectomia ser realizada em doentes com litíase biliar após a remoção endoscópica de cálculos das vias biliares?

Em doentes com cálculos simultaneamente na vesícula biliar e vias biliares, a colecistectomia laparoscópica precoce deve ser realizada nas 72 h após a CPRE pré-operatória para coledocolitíase (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: Num estudo aleatorizado para avaliar o tempo de colecistectomia laparoscópica após esfínterectomia endoscópica, a colecistectomia laparoscópica no prazo de 72 horas após a CPRE leva a diminuição significativa de eventos biliares recorrentes, em comparação à colecistectomia laparoscópica tardia (após 6-8 semanas); não há diferenças na taxa de conversão, tempo cirúrgico ou complicações cirúrgicas [444]. A CPRE e colecistectomia no mesmo dia mas separadas não são recomendadas, pois podem dificultar a abordagem de complicações. Nenhum estudo comparou intervalos de 2-4 semanas com 6-8 semanas.

Colecistectomia nos idosos e em doentes com alto risco anestésico

Deve a colecistectomia ser realizada em doentes idosos e em doentes com alto risco anestésico?

A colecistectomia deve ser realizada nos idosos e em doentes com elevado risco anestésico com complicações biliares (tais como colecistite aguda, pancreatite litíase, ou icterícia obstrutiva) assim que o estado geral permitir a cirurgia (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**). A colecistectomia laparoscópica não deve ser evitada com base apenas na idade cronológica (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Em doentes idosos com cálculos biliares sintomáticos, a colecistectomia deve ser realizada, se possível. Embora o diferimento da colecistectomia após a esfínterectomia endoscópica seja uma opção em doentes com pancreatite litíase, evidência de uma revisão sistemática de ECA mostra que o diferi-

mento da colecistectomia foi associada a maior mortalidade, dor biliar recorrente, icterícia ou colangite e maior número de métodos de diagnóstico [445]. No entanto, a maioria dos estudos sobre doentes idosos nesta revisão sistemática excluíram os inaptos para cirurgia. O ensaio clínico, que incluiu apenas doentes de alto risco (com base em um ou mais dos seguintes critérios: idade acima de 70; alto índice de risco cardíaco (índice de risco cardíaco Goldman >13); doença pulmonar crônica; cirrose hepática Child-Pugh B ou C; déficit neurológico ou doença articular associada a alteração grave da mobilidade; IMC >30kg/m²) constatou que os benefícios da colecistectomia precoce de rotina em comparação ao diferimento da colecistectomia foram semelhantes aos doentes de baixo risco [445].

Em doentes com colecistite aguda grave ou anatomia complexa do sistema biliar, a colecistectomia subtotal (laparoscópica ou aberta) ou colecistostomia percutânea seguida de colecistectomia posterior são opções possíveis [446,447]. Em particular, a colecistostomia percutânea representa uma alternativa de tratamento em doentes de alto risco com colecistite aguda [448,449]. Chang *et al.* [450] que retirou o dreno após uma mediana de 23 ± 16 dias teve recorrência de colecistite ou colangite em 12% dos doentes, mas outros estudos mostraram taxas mais elevadas [451]. A questão de saber se o tratamento definitivo por colecistectomia é necessário em doentes de alto risco cirúrgico com colecistite aguda após uma colecistostomia percutânea permanece por resolver, uma vez que não existem ECA sobre este assunto. No entanto, a colecistectomia deve ser considerada, uma vez que os doentes com melhoria do estado após colecistostomia percutânea podem piorar durante o seguimento sem tratamento cirúrgico definitivo [437].

A drenagem endoscópica da vesícula biliar pode ter potencial como método alternativo de drenagem na colecistite aguda. Numa revisão sistemática, as taxas de sucesso técnico e clínico, assim como a frequência de eventos adversos na drenagem nasobiliar endoscópica ou drenagem biliar por *stent* transpapilar foram de 81% e 96%, 75% e 88%, e 3,6% e 6,3%, respetivamente [452].

Não foram definidos limites de idade para a realização de colecistectomia laparoscópica. Alguns estudos demonstraram que a colecistectomia laparoscópica pode ser realizada com segurança, mesmo em pessoas com mais de 75-80 anos [453,454], enquanto outros estudos mostraram que a taxa de conversão para colecistectomia aberta, taxa de complicações e demora hospitalar foram maiores nos doentes com mais de 65-70 anos [455,456].

Finalmente, num pequeno estudo aleatorizado, a CPRE com esfínterectomia foi superior à terapêutica conservadora em doentes idosos com colecistite aguda, considerados de alto risco para colecistectomia [457].

Lesões das vias biliares

Diagnóstico de lesões das vias biliares

Como são as lesões das vias biliares diagnosticadas após a cirurgia?

A suspeita de lesões das vias biliares após cirurgia justifica diagnóstico urgente incluindo exames laboratoriais (leucograma, bilirrubina, enzimas hepáticas) e imagiológicos (ecografia abdominal, TC com contraste, colangiopancreatografia por ressonância magnética) para detetar extravasamento biliar e/ou líquido intra-abdominal, enquanto o doente é mantido no hospital sob observação (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A lesão das vias biliares é definida como qualquer dano, incluindo extravasamento do sistema biliar com efeitos negativos no doente. Os fatores de risco incluem cálculos impactados no cístico, síndrome de Mirizzi, cálculo impactado na bolsa de Hartmann da vesícula, alterações inflamatórias ou anomalias anatómicas dos ductos intra-hepáticos [458]. A lesão do ducto biliar é uma complicação com consequências potencialmente significativas para os doentes, pois estes têm uma mortalidade significativamente maior a 1 e 2 anos em comparação com aqueles sem essa lesão [429,459]. Tanto para o diagnóstico como para a classificação de lesões das vias biliares, a CPRM, a TC com contraste, a CPRE e/ou a colangiografia trans-hepática percutânea podem ser utilizadas [460-464]. Nos hospitais com pouca experiência em lesões das vias biliares, a CPRM é a ferramenta de diagnóstico preferencial, se disponível. A CPRM com ácido gadolínico identifica o extravasamento biliar com uma sensibilidade de 76-100% e especificidade até 100% [465-468], e pode ser utilizada como exame não invasivo para o detetar. A CPRE subsequente estabelece a natureza da lesão da via biliar em pelo menos 90% [469,470].

Apenas cerca de 40% das lesões são reconhecidas durante a colecistectomia primária. A colangiografia intraoperatória permite a identificação precoce de lesão da via biliar em 70% dos doentes [469,470]. Desde a introdução da colecistectomia laparoscópica, a literatura aponta para um aumento do número de lesões das vias biliares, em comparação com a era da colecistectomia aberta [471]. Um estudo com mais de 50 000 doentes não selecionados a partir do Registo Sueco de Cirurgia Biliar e CPRE (GallRiks) revelou que 1,5% dos doentes submetidos a colecistectomia entre 2005 e 2010 desenvolveram lesão das vias biliares, mas apenas um quinto destas lesões (0,3%) envolveu transecção parcial ou completa da via biliar [429]. A incidência descrita de lesões das vias biliares na colecistectomia laparoscópica varia entre 0,04-1,5% [362,472-481]. A incidência na colecistectomia aberta varia de 0-0,5% [459,473,480,482,483]. No entanto, uma revisão sistemática de ECA comparando colecistectomia laparoscópica vs. colecistectomia aberta não encontrou diferenças significativas na incidência de lesões das vias biliares entre os dois grupos (0,2% em cada grupo) [480]. Portanto, a verdadeira incidência de lesões das vias biliares não é conhecida, provavelmente devido ao viés de subnotificação [480]. Os fatores envolvidos incluem o efeito da curva de aprendizagem, visão crítica inadequada de segurança e variações anatómicas [458,475,477,478,481,484].

Atualmente, não existem dados suficientes disponíveis sobre a incidência de lesões das vias biliares com novas técnicas de laparoscopia (porta única, minilaparoscópica, NOTES) em comparação com a colecistectomia laparoscópica convencional.

Tratamento de lesões das vias biliares

Qual é o tratamento recomendado para lesões das vias biliares reconhecidas no intraoperatório?

A reparação cirúrgica primária de lesões das vias biliares reconhecidas no intraoperatório A, B ou C (ver Tabela 1) pode ser realizada se a experiência cirúrgica o permitir. Para lesões do tipo D, a discussão intraoperatória com um centro especializado é obrigatória; a drenagem sub-hepática é aconselhada e o doente é reencaminhado para um centro especializado. A reconstrução tardia (após 6-8 semanas) é aconselhável, muitas vezes com hepatojejunostomia (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Qual é o tratamento recomendado para lesões das vias biliares diagnosticadas no pós-operatório?

As lesões das vias biliares tipos A, B ou C devem ser tratadas endoscópicamente; o tratamento cirúrgico tardio é o tratamento recomendado para lesões do tipo D (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: O diagnóstico e classificação adequados da lesão das vias biliares é de grande importância para a escolha do tratamento. A comparação dos dados da literatura é difícil devido à utilização de vários sistemas de classificação para as lesões das vias biliares [458,484-488]. A classificação de Amesterdão [486] é muitas vezes utilizada (Tabela 1), uma vez que pode ser diretamente ligada ao tratamento. Após a classificação da lesão, o doente deve ser reencaminhado para um centro especializado com uma equipa de experiência multidisciplinar.

No caso de lesões das vias biliares reconhecidas no intra-operatório, a reparação primária das lesões do tipo A, B, C, ou D podem ser realizados, se a experiência cirúrgica o permitir. Caso contrário, a drenagem é aconselhada e o reencaminhamento para um centro especializado é obrigatório.

As lesões das vias biliares diagnosticadas pós-operatório são reencaminhadas para centros especializados. O tratamento primário consiste no tratamento da sépsis e drenagem sub-hepática. A laparoscopia ou laparotomia (diagnósticas) precoces não são recomendadas. Lesões do tipo A, B ou C são tratadas por via endoscópica com dilatação e *stent* transpapilar (tipo C). Para lesões do tipo D, a reconstrução cirúrgica é aconselhada em 6-8 semanas após a lesão.

Caso contrário, a programação de reparação cirúrgica da lesão das vias biliares é controverso. As opções incluem a reparação primária no momento da colecistectomia, a reparação precoce (após a colecistectomia, mas em até cerca de 6 semanas) e a reparação tardia (após 6 semanas). Um estudo retrospectivo em França mostrou que a mortalidade, morbilidade e taxas de falha cirúrgica exigindo intervenções (principalmente outras intervenções cirúrgicas) foram maiores na reparação primária (3%, 39% e 64%, respetivamente) do que na reparação precoce (no prazo de 6 semanas) (2%, 29% e 43%, respetivamente) ou reparação tardia (após 6 semanas) (1%, 14% e 8%, respetivamente) [489]. Deve notar-se que, neste estudo, 40% do grupo de reparação primária, 50% do grupo de reparação precoce e 100% do grupo de reparação tardia eram acompanhados em centros terciários, o que provavelmente contribui para as diferenças significativas. A reparação direta é o método habitual na reparação primária e precoce, enquanto a hepatojejunostomia de Y de Roux é o tratamento cirúrgico convencional para a reparação tardia [489]. Outro estudo de custo-efetividade concluiu que a reparação precoce da via biliar por cirurgias especializadas era mais rentável do que a reparação tardia, enquanto a reparação primária por não especia-

lista foi a opção de menos custo-efetiva com base na série observacional [490].

Os resultados a longo prazo da anastomose hepatojejunal são positivos em 70% [491,492]. A infeção local ou sépsis é um fator de risco independente para um resultado fraco da reconstrução cirúrgica precoce [493]. A mortalidade a 1 ano em doentes com lesão das vias biliares durante a colecistectomia é maior do que nos submetidos a colecistectomia sem lesão (4% vs. 1%) com um *hazard ratio* global de 1,92 (IC 95% = 1,24-2,97) [429].

A qualidade de vida relacionada com a saúde após a reparação da via biliar é variável com alguns estudos a descreverem qualidade de vida semelhante em doentes submetidos a reconstrução cirúrgica, enquanto outros descrevem pior qualidade de vida naqueles que tiveram lesão das vias biliares vários anos após a cirurgia corretiva, em comparação com aqueles que não têm lesões das vias biliares [494].

Sintomas biliares persistentes após colecistectomia

Como são tratados os sintomas persistentes após colecistectomia?

A ecografia endoscópica ou colangiopancreatografia por ressonância magnética devem ser consideradas na avaliação diagnóstica dos doentes pós-colecistectomia com sintomas biliares (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

A esfinterotomia endoscópica não é aconselhada a doentes com dor abdominal após colecistectomia sem alterações significativas em exames imagiológicos ou laboratoriais (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: Os sintomas podem persistir ou regressar em alguns doentes após a colecistectomia. Na verdade, 10-40% dos doentes apresentam queixas persistentes após a colecistectomia, por vezes, depois de um breve intervalo sem sintomas [495,496]. A "síndrome pós-colecistectomia" é um termo antigo que foi hoje substituído por causas mais específicas. É importante a exclusão da presença de cálculos das vias biliares. No raro subgrupo de doentes com síndrome LPAC causada por mutações no gene *ABCB4*, existe recorrência de sintomas após a colecistectomia, devido à presença de lamelas e micrólitos intra-hepáticos ou cálculos das vias biliares recorrentes (ver secção de Prevenção de cálculos das vias biliares recorrentes) [216].

Num ECA [497], 118 doentes com dor pós-colecistectomia foram avaliados e foram detetados cristais microscopicamente na biliar duodenal em 12 doentes. A utilização de AUDC durante alguns meses melhorou significativamente ou resolveu a dor abdominal do tipo biliar. Este estudo fornece evidências de que a microlitíase pode ser uma causa para a dor pós-colecistectomia. A microlitíase pode ser confirmada pelo exame microscópico da biliar duodenal ou biliar hepática obtida durante a CPRE [498].

É mais provável, uma vez que os sintomas de litíase biliar são relativamente inespecíficos, que se devam a causas pré-existentes alternativas, tais como dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável, refluxo (duodeno)gastroesofágico e (raramente) disfunção do esfíncter de Oddi [496]. Como demonstrado num grande ECA em doentes com dor abdominal após colecistectomia submetidos a CPRE com manometria, a esfinterotomia não reduziu a incapacidade devido à dor em comparação a um procedimento simulado [499]. Estes resultados não suportam a esfinterotomia endoscópica nestes doentes.

Tabela 1. Classificação das lesões das vias biliares

A: cístico ou extravasamento de via biliar aberrante
B: Extravasamento do colédoco com ou sem estenose
C: Estenose do colédoco sem extravasamento
D: secção completa do colédoco com ou sem perda tecidual

VBP: colédoco ou via biliar principal.

Diagnóstico dos cálculos das vias biliares

História clínica e exame objetivo

Quando devem ser procuradas litíase do colédoco?

Devem procurar-se litíase do colédoco em doentes com icterícia, colangite aguda e pancreatite aguda (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

Fundamentação: A litíase da VBP ocorre em 3-16% (dependendo da idade) dos doentes com litíase biliar [500-507]. Esta ocorre por migração da vesícula biliar (litíase secundária) ou, menos frequentemente, *de novo* no ducto biliar – p. ex.: em caso de ectasia da VBP com estase (litíase primária). Ao contrário da litíase biliar, a litíase da VBP é assintomática em apenas 5-12% dos casos [508]. A história natural da litíase da VBP assintomática não é bem-conhecida, mas parece ser mais benigna do que a daquela que é sintomática. Numa pequena série de doentes, a litíase da VBP manteve-se assintomática durante um seguimento de 5 anos [509].

A apresentação comum da litíase da VBP sintomática é a dor biliar aguda, causada por distensão do colédoco após a sua obstrução parcial ou completa. A dor está localizada no quadrante superior direito do abdômen ou no epigástrico, dura mais de 30 minutos até várias horas, e não depende da posição do corpo. Pode ser um desafio diferenciar a dor daquela causada pela litíase biliar. A passagem espontânea dos cálculos para o duodeno, no caso de serem pequenos [510], ou a montante para o colédoco dilatado pode aliviar a dor. Note-se que os cálculos pequenos impactados no esfíncter de Oddi podem causar obstrução distal e desencadear pancreatite aguda. Cálculos grandes causam mais frequentemente obstrução proximal. A obstrução das vias biliares é geralmente seguida por complicações, como icterícia e colangite.

Diagnóstico por laboratório e imagiologia

Devem os exames laboratoriais ser incluídos na avaliação de litíase do colédoco?

A avaliação de doentes com suspeitas de litíase do colédoco inclui comumente parâmetros hepáticos séricos (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Os doentes com litíase da VBP sintomáticos têm muitas vezes parâmetros hepáticos alterados. A avaliação inicial da suspeita de litíase da VBP inclui concentração sérica de bilirrubina, assim como da ALT, AST, γ -GT e FA [511,512]. Em particular nas primeiras 72 h de obstrução biliar, as aminotransferases séricas estão marcadamente elevadas, seguidas por um aumento mais gradual nos níveis de FA e de bilirrubina se a obstrução persistir [513]. Se os parâmetros hepáticos mostrarem valores normais nas primeiras 24 h após o início da dor e não existir dilatação da VBP na ecografia, a probabilidade de litíase é muito baixa [355,357]. Em contraste, os valores preditivos positivos para bilirrubina, FA ou γ -GT anormais variam entre 25-50% apenas [357,512,514,515]. Estes últimos parâmetros de colestase hepática aumentam progressivamente com a duração e a gravidade da obstrução biliar. Por exemplo, num estudo, a concentração de bilirrubina sérica de pelo menos 1,7 mg/dl (29 μ mol/L) teve 60% de especificidade para litíase da VBP, aumentando para 75% com o ponto de corte de 4 mg/dl (68 μ mol/L); no entanto, apenas um terço ou

menos dos doentes com coledocolitíase apresentam esta hiperbilirrubinemia acentuada [512,514].

Que modalidade imagiológica deve ser utilizada para detetar litíase da VBP?

A ecografia abdominal deve ser o primeiro método imagiológico quando existe suspeita de litíase da VBP (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**). São fortes preditores de litíase da VBP a ocorrência de cálculos na vesícula biliar, ectasia do colédoco, colangite aguda e icterícia (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

Os doentes com probabilidade intermédia de litíase da VBP devem ser submetidos a uma avaliação mais profunda com ecografia endoscópica (ou colangiopancreatografia por ressonância magnética) (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: A ecografia abdominal deteta ectasia do colédoco com alta sensibilidade, o que é um sinal indireto da presença de litíase da VBP. Na verdade, os cálculos podem ser diretamente visualizadas no colédoco ectasiado. A sensibilidade da ecografia para litíase da VBP é consideravelmente inferior à da litíase biliar [516,517], mas pode chegar aos 80% com técnicos experientes [518]. A evidência ecográfica de cálculos biliares, ectasia do colédoco, sinais de colangite aguda e icterícia são os melhores indicadores de litíase da VBP [516]. Um resultado ecográfico negativo não elimina o diagnóstico de litíase da VBP em caso de suspeita; no entanto, nos casos em que os parâmetros hepáticos também estiverem normais, a probabilidade é muito baixa.

Em doentes com probabilidade intermédia de litíase da VBP e ecografia abdominal inconclusiva, a ecoendoscopia é uma alternativa valiosa. A ecoendoscopia e a CPRM detetam cálculos da VBP >5 mm com uma precisão semelhante, mas a ecoendoscopia é mais rentável do que a CPRM [519-527]. De acordo com uma recente revisão sistemática [528], a sensibilidade da ecoendoscopia é de 95%, com uma especificidade de 97%, enquanto a sensibilidade da CPRM é de 93%, com uma especificidade de 96%.

A TC tem uma alta sensibilidade para a ectasia do colédoco [529,530]. Avalia também outras possíveis causas de dor abdominal superior e complicações de litíase biliar, mas está associada a uma dose significativa de radiação. A CPRE deteta litíase da VBP com uma sensibilidade muito alta [520,530,531]. No entanto, é um procedimento com exposição à radiação e apenas recomendado como primeiro passo de diagnóstico para doentes com elevada probabilidade de litíase da VBP, nos quais esteja previsto tratamento endoscópico concomitante.

Diagnóstico de colangite aguda

Como é a colangite aguda diagnosticada?

Em doentes com febre e história de arrepios, com dor abdominal e/ou icterícia, devem ser determinados os leucócitos, proteína C reativa e parâmetros hepáticos e a ecografia abdominal deve ser realizada como métodos de diagnóstico iniciais (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Fundamentação: A colangite aguda pode ser diagnosticada pela presença da tríade de Charcot, ou seja, dor e defesa no quadrante superior direito, febre alta, muitas vezes com arrepios e icterícia. A tríade de Charcot tem alta especificidade, mas baixa

Normas de Orientação Clínica

sensibilidade [532]. A dor pode ser o único sintoma numa minoria de doentes, e pode estar ausente, especialmente em doentes idosos. A icterícia está presente em 60-70% e a febre em 90% dos doentes com colangite aguda [532-536].

Os sinais bioquímicos de colangite aguda são a leucocitose com desvio esquerdo e aumento da proteína C reativa (PCR) sérica. As atividades da aminotransferase e os parâmetros colestatícos geralmente aumentam nas primeiras horas após a crise de dor. A ecografia abdominal demonstra muitas vezes dilatação do colédoco, embora seja menos sensível para litíase da VBP, e o exame do ducto biliar distal é ainda mais complexo no contexto de inflamação aguda. Não existe atualmente evidência suficiente de que a ecoendoscopia seja superior a CPRM neste cenário [522,524] e à TC [524] na deteção de litíase da VBP em doentes com icterícia obstrutiva.

Diagnóstico da pancreatite aguda litíásica

Como é a pancreatite aguda litíásica diagnosticada?

O diagnóstico da pancreatite aguda litíásica é baseado na presença de dor abdominal superior e alterações nos testes bioquímicos pancreáticos e hepáticos em doentes com cálculos biliares e do colédoco (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

A exclusão de cálculos das vias biliares por ecografia endoscópica (ou colangiopancreatografia por ressonância magnética) pode impedir os riscos potenciais de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica em doentes com pancreatite aguda litíásica e suspeita de cálculos das vias biliares (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Em 4-8% dos doentes com litíase biliar, os cálculos migram para a via biliar principal causando pancreatite aguda à medida que passam para o duodeno ou impactam no esfíncter de Oddi [537,538]. Está fora do âmbito desta norma debater a pancreatite aguda em detalhe, e para mais informações referimos-nos à atual norma sobre a pancreatite aguda da Associação Internacional de Pancreatologia [539].

A migração de cálculos biliares, mesmo de pequenas dimensões, é muitas vezes precedida por um período de obstrução biliar [540]. Uma dor de alerta está ausente em 50% dos casos [228,229]. Os testes bioquímicos indicam hiperlipasemia e hiperamilasemia (>3 vezes o limite superior do normal), transaminases elevadas e parâmetros colestatícos, leucocitose e aumento da PCR. Na ausência de abuso de álcool ou parâmetros hepáticos anormais prévios conhecidos, as ALT >150 U/ml indicam causa biliar da pancreatite com um valor preditivo positivo superior a 85% [541-544]. Podem ser detetados cristais biliares microscopicamente na bília duodenal ou hepática obtida durante a CPRE em doentes com pancreatite aguda idiopática, indicando causa biliar [241,242,498,545].

A ecografia é o primeiro método de diagnóstico normalmente realizado. Os doentes com pancreatite ou icterícia obstrutiva têm mais e menores cálculos biliares do que aqueles com colecistite aguda ou litíase biliar não complicada [240]. A ecografia visualiza com frequência a dilatação do colédoco, mas é menos precisa na deteção de cálculos biliares na pancreatite aguda. A ecoendoscopia ou CPRM podem ser realizadas nesta situação, quando a etiologia biliar não for clara ou quando a CPRE for considerada [356].

A CPRM é razoavelmente precisa a detetar cálculos das vias biliares em doentes com pancreatite litíásica [546,547] mas pode deixar escapar cálculos pequenos. A ecoendoscopia é superior a

todos os outros métodos de deteção para cálculos <5 mm, isto é, os que frequentemente causam pancreatite aguda. A sua sensibilidade atinge 100% e a especificidade 95%, resultando numa precisão de 97% para o diagnóstico de litíase da VBP [548]. Em doentes com doença ligeira a quem colecistectomia laparoscópica é programada, a CPRE e a esfínterectomia não são indicadas exceto se existirem cálculos das vias biliares presentes, devendo primeiro ser confirmados por CPRM ou ecoendoscopia [521].

Tratamento endoscópico e cirúrgico dos cálculos das vias biliares

Tratamento de cálculos das vias biliares sem complicações

Qual é o tratamento recomendado para cálculos das vias biliares?

A esfínterectomia endoscópica e a extração de cálculos constituem tratamento recomendado para cálculos das vias biliares (**evidência de qualidade moderada; recomendação fraca**). A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica intraoperatória ou exploração das vias biliares por laparoscopia em combinação com colecistectomia são alternativas quando não existir experiência adequada (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Em caso de falha da extração do cálculo pela técnica habitual, ondas de choque extracorpóreas e litotricia eletrohidráulica ou a laser podem ser realizadas (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**). No caso de alteração anatómica (p. ex.: anastomose de Y de Roux anterior, cirurgia bariátrica), o tratamento percutâneo ou endoscópico (assistido por endoscopia com balão) de cálculos das vias biliares pode ser considerado (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**). Em caso de falha do tratamento endoscópico, a colecistectomia combinada com a exploração do ducto biliar ou colangiopancreatografia retrógrada endoscópica intraoperatória deve ser realizada (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: A coledocolitíase é um fenómeno relativamente frequente em doentes com litíase biliar sintomática (prevalência 3-16% dos casos). Embora possa haver passagem espontânea para o intestino delgado, em muitos casos, há um risco significativo de dor biliar e complicações tais como icterícia, colangite e pancreatite. Portanto, o consenso geral é que a coledocolitíase sintomática deve ser tratada. A história natural da coledocolitíase assintomática parece mais benigna. No entanto, mais de 25% dos doentes parecem desenvolver complicações (muitas vezes graves) durante o seguimento [504,509,549]. A escolha do tratamento depende do momento do diagnóstico (antes, durante ou após a colecistectomia) e da experiência local [550,551]. Nas últimas décadas, o tratamento endoscópico (esfínterectomia e extração de cálculo) de cálculos das vias biliares tem tido um papel crescente. No entanto, a CPRE está associada a risco de complicações (especialmente pancreatite) e, em anos recentes, a experiência e o volume do endoscopista tem sido um tópico de debate considerável. A realização de pelo menos 100 procedimentos por ano está associada a melhores resultados, ao passo que a idade do doente não está relacionada com o risco de complicações [552].

A dilatação endoscópica papilar com balão de grande diâmetro (12-20 mm) é uma opção para facilitar a extração de cálculos grandes [553,554]. Uma meta-análise incluindo 6 ECA com

835 doentes [555] demonstrou menores taxas de complicações gerais e menor risco de perfuração sem nenhuma diferença na pancreatite, infecção ou hemorragia pós-CPRE.

Atualmente, a CPRE pré-operatória e a colecistectomia laparoscópica são as opções preferenciais no tratamento de doentes com litíase biliar e litíase da VBP em simultâneo, embora haja evidência de que a CPRE intraoperatória resulte em menor incidência de pancreatite relacionada com a CPRE e menor demora hospitalar sendo custo-efetiva em comparação à separação de procedimentos [549,556-558]. De acordo com meta-análises recentes, nos casos de falha do tratamento endoscópico, a colecistectomia laparoscópica ou aberta combinada com a extração transcística de cálculos, exploração do colédoco ou CPRE intraoperatória são alternativas, com taxas de eliminação de cálculo, morbidade e mortalidade comparáveis à abordagem endoscópica primária [559,560]. Em casos de alto risco (ver recomendação: O encerramento primário é preferido face à drenagem com tubo em T durante a exploração cirúrgica das vias biliares?), a inserção do tubo em T continua a ser a opção mais segura [561,562].

A experiência cirúrgica na exploração do colédoco aberta diminuiu dramaticamente nas últimas décadas, e o número de cirurgias experientes na exploração laparoscópica do colédoco é limitado. Portanto, a remoção endoscópica de cálculo é atualmente a abordagem preferencial na maioria dos países. O momento da esfinterotomia, no entanto, permanece controverso. Dois ensaios (um em doentes com pancreatite litíase) indicam menos procedimentos endoscópicos e menor demora hospitalar sem aumento da morbidade com colecistectomia inicial (e CPRE pós-operatória) vs. avaliação endoscópica inicial do colédoco e colecistectomia subsequente [430,563].

Quais são as melhores formas de tratamento para cálculos das vias biliares quando detetados no intraoperatório ou no pós-operatório?

Em caso de deteção intraoperatória de cálculos das vias biliares, a exploração das vias biliares, extração transcística de cálculos ou eliminação endoscópica representam opções alternativas de tratamento (**evidência de qualidade moderada; recomendação fraca**). Após o diagnóstico pós-operatório de cálculos das vias biliares, recomenda-se a esfinterotomia endoscópica e a extração de cálculo (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**).

Fundamentação: Quando são detetados cálculos das vias biliares durante a operação, a extração transcística de cálculos pode ser tentada, se o cirurgião for experiente neste procedimento. A extração transcística de cálculos é segura e a taxa de sucesso é de aproximadamente 75%. A extração laparoscópica de cálculos pode ter uma alta taxa de sucesso, mas tem uma taxa relativamente alta de complicações e não deve ser realizada, exceto nos centros especializados [564-566]. Após o diagnóstico pós-operatório de cálculos das vias biliares, a esfinterotomia endoscópica e a extração do cálculo são as medidas comuns.

O encerramento primário é preferido face à drenagem com tubo em T durante a exploração cirúrgica das vias biliares?

Em caso de exploração cirúrgica do ducto biliar, o encerramento primário pode ser preferido em relação à drenagem de tubo em T em casos de baixo risco (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**).

Fundamentação: As revisões sistemáticas e as meta-análises sobre os ensaios clínicos aleatorizados relativamente ao encerramento primário vs. drenagem de tubo em T demonstraram que a drenagem de tubo em T prolonga o tempo cirúrgico e a demora hospitalar em comparação com o encerramento primário sem qualquer evidência de benefício após a exploração aberta ou laparoscópica do colédoco em casos de baixo risco [561,567]. Em casos de alto risco envolvendo doentes com cálculos das vias biliares recorrentes, colangite aguda ou vários cálculos das vias biliares, onde a CPRE falhou, a inserção do tubo em T ou procedimentos alternativos, como coledocoduodenostomia, representam opções seguras [561,562].

Quando deve a colecistectomia ser realizada em doentes com litíase biliar após a remoção endoscópica de cálculos das vias biliares?

Em doentes com cálculos simultaneamente na vesícula biliar e vias biliares, a colecistectomia laparoscópica precoce deve ser realizada nas 72 h após a CPRE pré-operatória para coledocolitíase (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**).

Fundamentação: Consulte a secção: Doentes com cálculos simultaneamente na vesícula biliar e vias biliares

Tratamento da colangite aguda

Como devem ser tratados os doentes com colangite aguda?

O tratamento da colangite deve incluir antibióticos de largo espectro imediatos e descompressão biliar (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**).

O tempo até descompressão biliar depende da gravidade da colangite e efeitos da terapêutica médica, incluindo antibióticos e pode de preferência ser realizada em até 24 h; a descompressão urgente deve ser considerada em caso de colangite grave que não responda à fluidoterapia e antibióticos endovenosos (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**).

O tratamento endoscópico com esfinterotomia é o modo preferencial de descompressão biliar; na presença de contraindicações para esfinterotomia, deve ser realizada a colocação de *stent* biliar com remoção do cálculo numa fase posterior (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**).

Em caso de falha da descompressão endoscópica ou contraindicações ao tratamento endoscópico, a drenagem percutânea das vias biliares é o procedimento de escolha (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**).

Fundamentação: A colangite é uma complicação grave de cálculos biliares, com significativa morbidade e mortalidade, especialmente nos idosos [568]. O tratamento de primeira linha deve incluir medidas gerais de suporte, incluindo adequada hidratação e antibióticos endovenosos, que são necessários na primeira hora após a admissão hospitalar, em caso de sépsis [569]. Considerando o conteúdo polimicrobiano da bÍlis infetada, devem ser utilizados antibióticos de largo espectro. A escolha da cobertura antibiótica depende da gravidade da colangite e padrões locais de resistência antimicrobiana. As bactérias gram-negativas entéricas

Normas de Orientação Clínica

são geralmente cultivadas a partir da bÍlis de doentes com colangite aguda, especialmente as espécies *E. coli* e *Klebsiella*. No entanto, o perfil microbiológico mudou nas últimas décadas devido ao aumento da instrumentação das vias biliares e à utilização frequente de antibióticos na população. São frequentemente encontradas culturas biliares polimicrobianas. As bactérias anaeróbias são geralmente isoladas em conjunto com bactérias aeróbias, em vez de um único isolado, e muitas vezes com instrumentação anterior do ducto biliar e um quadro clínico mais grave. Existe uma clara diferença entre os resultados de culturas biliares em comparação a hemoculturas associadas [570]. As culturas biliares são positivas em 80-100% e as hemoculturas em 20-60% dos doentes com colangite. As espécies *Streptococcus* e *Enterococcus* são infrequentemente e as bactérias anaeróbias são raramente cultivadas a partir do sangue. Um dos principais objetivos dos antibióticos é controlar a bacteremia e a sépsis. A maioria dos antibióticos (com a exceção das quinolonas) não são ou são menos bem-excretados para a bÍlis em caso de obstrução biliar. Deve ser considerada antibioterapia empÍrica que inclua a cobertura de bactérias aeróbias gram-negativas e bactérias anaeróbias até que os resultados das culturas biliares e hemoculturas estejam disponíveis. A duração da antibioterapia dependerá da gravidade clínica à apresentação, se as hemoculturas eram positivas e recuperação após a drenagem biliar.

A maioria dos doentes com colangite irá responder satisfatoriamente à terapêutica conservadora inicial com antibióticos de largo espectro. Embora estes doentes possam receber descompressão biliar e remoção do cálculo eletivas, parece sensato realizar a descompressão biliar em todos os doentes com colangite o mais cedo possível, de preferência em até 24 h, uma vez que até 20% dos doentes terá uma evolução progressiva com deterioração grave [571]. A descompressão urgente deve ser considerada em caso de colangite grave que não responda à fluidoterapia e antibióticos endovenosos. Foram publicados critérios de consenso para definir a gravidade da colangite [572].

A descompressão biliar pode ser conseguida através de CPRE, drenagem percutânea ou cirurgia. Os resultados do tratamento endoscópico para a colangite aguda litiásica foram superiores ao tratamento cirúrgico, tanto em estudos retrospectivos como em ensaios aleatorizados prospectivos [269,573]. Além disso, num estudo não aleatorizado comparando a drenagem biliar trans-hepática percutânea com CPRE em doentes idosos com colangite, a drenagem endoscópica produziu significativamente menor morbidade e mortalidade [574]. Portanto, a CPRE é agora considerada o tratamento de escolha para a colangite aguda devido a cálculos biliares. A drenagem trans-hepática percutânea deve ser considerada quando a CPRE for impossível ou tiver falhado nas mãos experientes, devento a cirurgia ser evitada. Aconselha-se aspirar a bÍlis após a canulação do ducto biliar antes da injeção de contraste, a fim de evitar o aumento da pressão das vias biliares e bacteremia. A bÍlis aspirada deve ser enviada para cultura. Em doentes estáveis, a esfínterotomia com extração de pedra pode ser realizada durante o procedimento inicial. Mesmo se os cálculos das vias biliares não forem detetados, a esfínterotomia realizada durante a descompressão endoscópica leva a convalescença mais rápida e menor demora hospitalar [575]. Em caso de alterações significativas de coagulação, cálculos grandes e múltiplos, ou doentes instáveis, a colocação de dreno nasobiliar ou endoprótese biliar é o tratamento inicial preferencial. As próteses nasobiliares e endopróteses são igualmente eficazes nestas circunstâncias [576]. No entanto, a endoprótese deve ser preferida visto que é menos desconfortável para o doente e está associado a menos

deslocamento [576,577]. A remoção definitiva do cálculo pode então ser realizada numa fase posterior, após a recuperação do episódio agudo.

Tratamento da pancreatite aguda litiásica

Que doentes com pancreatite aguda litiásica devem ser submetidos a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica?

Para a pancreatite litiásica com suspeita de colangite aguda coexistente, devem ser iniciados antibióticos e a colangiopancreatografia endoscópica com esfínterotomia e extração do cálculo deve ser realizada, com temporização dependente da gravidade da colangite, mas de preferência em até 24 h (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

É provavelmente indicada a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica em doentes com pancreatite litiásica e via biliar obstruída (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Não é provavelmente indicada a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica precoce a doentes com previsível pancreatite litiásica grave na ausência de colangite ou via biliar obstruída (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Não é indicada a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica precoce a doentes com previsível pancreatite litiásica ligeira na ausência de colangite ou via biliar obstruída (**evidência de qualidade moderada; recomendação forte**)

Em doentes com suspeita de pancreatite litiásica sem colangite, a ecografia endoscópica (ou colangiopancreatografia por ressonância magnética) pode evitar a potencial colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e evitar os seus riscos se não existirem cálculos detetados (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Está fora do âmbito desta norma debater a pancreatite aguda em detalhe, mas alguns aspetos do tratamento endoscópico são mencionados. Para mais informações, consulte a norma Pancreatite Aguda de 2013 da Associação Internacional de Pancreatologia [539]. O aconselhamento na norma atual está em consonância com a norma da Associação Internacional de Pancreatologia (IAP)/Associação Americana do Pâncreas (APA).

Se houver suspeita de colangite concomitante, recomenda-se a intervenção endoscópica, de preferência em até 24 h [538,578-580]. A CPRE urgente deve ser considerada em caso de colangite grave que não responda à fluidoterapia e antibióticos endovenosos. O papel da CPRE na previsão da pancreatite grave sem colestase/colangite é controverso. Uma meta-análise de sete ECA com 757 doentes no total não apoia a CPRE em doentes com pancreatite litiásica sem colangite ou obstrução biliar, independentemente da gravidade estimada da pancreatite [581]. No entanto, no caso de pancreatite grave previsível, o número de doentes incluídos na meta-análise era pequeno demais para tirar conclusões definitivas. A meta-análise apoiou a CPRE em doentes com obstrução biliar sem colangite. Deve-se compreender que, na fase inicial da pancreatite litiásica, a previsão de cálculos das vias biliares com base na bioquímica hepática, ecografia abdominal ou tomografia computadorizada é altamente fiável. A explicação é que não apenas os cálculos das vias biliares, mas também o edema peripancreático

co pode causar obstrução biliar [356]. No entanto, a evolução dos parâmetros laboratoriais durante as primeiras 48 horas após a admissão pode prever em certa medida o quadro clínico e cálculos das vias biliares persistentes, que estão associados à gravidade da pancreatite aguda e pior desfecho [582,583]. Note-se que a CPRM ou a ecoendoscopia podem evitar uma proporção de CPRE (negativas) que podem ser considerados pela suspeita de obstrução das vias biliares na ausência de colangite. Embora a CPRM seja não invasiva e menos dependente do operador, a desvantagem em comparação à ecoendoscopia é a menor sensibilidade para pequenos cálculos da VBP (<5 mm) [519,522-524,531,547,584-614]. Na verdade, os doentes com pancreatite litíásica apresentam muitas vezes estes pequenos cálculos [241,615].

O melhor momento para a ecoendoscopia, CPRM e CPRE em doentes com pancreatite litíásica e obstrução biliar na ausência de colangite não é claro (NOC de Pancreatite da IAP de 2013). Numa análise *post hoc*, a meta-análise [581] não encontrou efeito significativo da temporização da CPRE na mortalidade. A CPRE não é necessária para a pancreatite litíásica ligeira na ausência de colangite ou obstrução biliar [538,578,581,616,617]. A CPRE pré-operatória antes da colecistectomia não é realizada por rotina, uma vez que os pequenos cálculos das vias biliares geralmente passam espontaneamente com normalização dos parâmetros laboratoriais [618,619].

Qual é o melhor momento para realizar a colecistectomia após a pancreatite aguda litíásica?

A colecistectomia durante a mesma hospitalização é a opção preferencial em doentes com pancreatite litíásica aguda ligeira (**evidência de alta qualidade; recomendação forte**)

Fundamentação: Em doentes com pancreatite litíásica aguda ligeira, a colecistectomia laparoscópica precoce é preferível à colecistectomia laparoscópica realizada na lista de espera de rotina para evitar complicações relacionadas com cálculos biliares recorrentes [620,621]. Embora a colecistectomia laparoscópica seja geralmente realizada após os sintomas agudos desaparecerem e a amilase sérica voltar a níveis quase normais, ECA recentes confirmam que a realização de colecistectomia laparoscópica durante a mesma hospitalização não só diminui a demora hospitalar [622] como também reduz a taxa de complicações relacionadas com cálculos biliares recorrentes (pancreatite recorrente, colecistite, coledocolitíase necessitando de CPRE, cólicas biliares) de 17% para 5% [621]. Tem havido preocupações sobre a realização da cirurgia muito cedo por causa do risco previsível de pancreatite grave [623]. Esperar até 72 h permite que a pancreatite seja confirmada como ligeira e realizar quaisquer métodos de diagnóstico adicionais e tratamentos, como CPRM, ecoendoscopia ou CPRE se indicados [624] e, portanto, pode superar a questão da previsível pancreatite grave.

Existe incerteza considerável sobre o momento da colecistectomia em doentes com pancreatite litíásica aguda grave e não pode ser feita qualquer recomendação definitiva sobre o momento desta em doentes com pancreatite aguda grave, já que não há ECA sobre esta questão [624]. Com a colecistectomia aberta, a colecistectomia precoce (até 6 semanas após admissão índice) aumentou as taxas de complicações (incluindo aumento do risco de coleções peripancreáticas infetadas) e demora hospitalar em estudos observacionais [625,626]. A colecistectomia laparoscópica adiada pode diminuir a conversão para a colecistectomia aberta, uma vez que a inflamação e coleções de fluidos associados à pan-

creatite grave são suscetíveis de estarem “arrefecidos” ou tornarem-se pseudocistos bem-definidos no tempo de espera. As desvantagens da colecistectomia laparoscópica adiada são a potencial recorrência dos sintomas biliares e aumento da demora hospitalar [627]. No entanto, parece sensato adiar a colecistectomia em doentes com pancreatite litíásica grave com coleções peripancreáticas até que estas coleções sejam dissolvidas ou, no caso de coleções persistentes, até pelo menos 6 semanas após o início da pancreatite.

Diagnóstico e terapêutica dos cálculos das vias biliares intra-hepáticas

Qual é o método de diagnóstico preferencial para cálculos das vias biliares intra-hepáticas?

Se se suspeitar de cálculos das vias biliares intra-hepáticas, a ecografia abdominal é a primeira linha e a colangiopancreatografia por ressonância magnética é a segunda linha (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Os cálculos das vias biliares intra-hepáticas (hepatolitíase) ocorrem normalmente no contexto de estenoses das vias biliares e são observados após lesão das vias biliares em doentes com colangite esclerosante primária ou secundária ou colangite piogénica recorrente (“colangite oriental”) [628-631]. A colangite ascendente é uma complicação aguda frequente associada à hepatolitíase e as complicações crónicas incluem cirrose biliar secundária, atrofia segmentar ou lobar, abscesso hepático, e colangiocarcinoma.

A ecografia abdominal tem a vantagem sobre a CPRE diagnóstica de ser não invasiva e poder identificar as vias biliares obstruídas por cálculos das vias biliares intra-hepáticas não calcificados. A CPRM deve também ser preferida à CPRE para o diagnóstico de hepatolitíase (sensibilidade de 97% vs. 59%, respetivamente) e pode detetar de forma fiável estenoses das vias biliares (especificidade de 97%, sensibilidade de 93%), assim como lesões proximais à obstrução e fora das vias biliares [606,632-634]. Embora os cálculos não sejam muitas vezes diretamente visíveis usando TC, podem ser demonstradas ectasias e estenoses ductais, assim como abscessos hepáticos [632].

Devem os cálculos assintomáticos das vias biliares intra-hepáticas ser tratados?

Os cálculos assintomáticos das vias biliares intra-hepáticas não têm sempre de ser tratados. A decisão de tratamento deve ser tomada individualmente para cada doente e de forma interdisciplinar para os cálculos assintomáticos das vias biliares intra-hepáticas (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Ao longo de 15 anos, os cálculos assintomáticos das vias biliares intra-hepáticas tornaram-se sintomáticos em apenas 11,5% dos doentes após um período médio de 3,4 anos [633]. Os sintomas mais comuns são cólicas, icterícia e febre devido à colangite e abscessos hepáticos, e raramente colangiocarcinoma [633]. Portanto, justifica-se a utilização de uma abordagem expectante. Um plano de tratamento interdisciplinar é útil para cálculos sintomáticos. Para o planeamento do tratamento subsequente, tanto a CPRE como a colangiografia trans-hepática percutânea são prima-

Normas de Orientação Clínica

riamente importantes. A ressecção cirúrgica deve ser considerada em doentes com litíase unilateral, especialmente se existir estenose biliar e/ou atrofia lobar [635,636]. A hepatectomia parcial está associada a taxas de eliminação de cálculos superiores a 80% e menos recorrências que as modalidades endoscópicas [637-639].

As outras opções de tratamento para hepatolitíase incluem litotricia colangioscópica peroral (POCSL) ou litotricia colangioscópica trans-hepática percutânea (PTCSL), que podem ser úteis para cálculos das vias biliares intra-hepáticas difusamente distribuídos [632,636,640-643]. Numa série de POCSL para hepatolitíase, a taxa de remoção completa de cálculos foi de 64% [644]. Para a PTCSL, foram descritas taxas mais elevadas de remoção completa de cálculos (80-85%) [645-647]. No entanto, tanto a POCSL como a PTCSL são limitadas por elevadas taxas de cálculos recorrentes durante o seguimento a longo prazo (22-50%).

Os doentes com a síndrome LPAC causada por mutações de ABCB4 (ver secção de Prevenção de cálculos das vias biliares recorrentes) são propensos a desenvolver cálculos das vias biliares intra-hepáticas (por si só ou em combinação com cálculos das vias biliares e da vesícula biliar) [216]. A colecistectomia é indicada para litíase biliar sintomática ou lamas [216]. A drenagem biliar ou hepatectomia parcial pode ser indicada no caso de ectasia sintomática das vias biliares intra-hepáticas com cálculos. Os doentes LPAC com doença hepática terminal podem ser candidatos ao transplante de fígado.

Tratamento dos cálculos biliares durante a gravidez

Terapêutica da litíase biliar durante a gravidez

Como são tratados os cálculos biliares sintomáticos durante a gravidez?

A colecistectomia laparoscópica pode ser realizada durante a gravidez se a indicação for urgente, independentemente do trimestre (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**)

As doentes com cálculos das vias biliares que estejam assintomáticas após a drenagem das vias biliares devem ser submetidas a colecistectomia pós-parto (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Lamas da vesícula biliar ou cálculos biliares desenvolvem-se em 5% das mulheres, mas apenas 1,2% das mulheres com lamas ou cálculos apresentaram dor biliar num grande estudo prospetivo em 3.254 gravidezes [648]. Note-se que um estudo aleatorizado do aumento da atividade física (de 15,7 a 18,6 no primeiro trimestre e 10,2 a 12,1 horas MET por semana no terceiro trimestre) não diminuiu a incidência de lama ou cálculos biliares durante a gravidez [649]. A lama está associada a hipomotilidade da vesícula biliar durante a gravidez e não é uma indicação para a intervenção. Não há indicação para o tratamento de mulheres grávidas com lama ou cálculos com AUDC. As doentes grávidas assintomáticas com cálculos não são tratadas. No entanto, em muitas destas doentes uma colecistectomia torna-se necessária no primeiro ano após a gravidez [650].

A gravidez não é uma contraindicação geral para a colecistectomia [651-653]. Na verdade, a colecistectomia é o segundo procedimento cirúrgico pré-natal não obstétrico mais comum [654]. O tratamento cirúrgico de doentes grávidas com cálculos sintomáticos é apoiado por estudos que mostram sintomas recorrentes

em 92%, 64% e 44% das doentes no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respetivamente [655,656] e mostram complicações pancreatobiliares 23-39% das doentes [657,658]. No entanto, comparando o tratamento conservador e cirúrgico de colelitíase sintomática, não foram detetadas diferenças significativas em relação à frequência de parto prematuro ou mortalidade fetal em 6 estudos com um total de 310 doentes [655]. O segundo trimestre é o trimestre mais seguro para a colecistectomia. Os dados e a experiência atuais mostram que a colecistectomia laparoscópica é segura indicações urgentes no primeiro trimestre [658-660]. No terceiro trimestre, a indicação é mais restritiva por causa do abdómen preenchido e o perigo de induzir trabalho de parto. A pressão intra-abdominal deve ser mantida abaixo de 12-15 mmHg, e o feto devem ser monitorizado durante a cirurgia [661,662].

Tratamento de cálculos das vias biliares durante a gravidez

Como são tratados os cálculos das vias biliares sintomáticos durante a gravidez?

Durante a gravidez, os cálculos das vias biliares sintomáticos devem ser tratados por esfinterotomia endoscópica e extração de cálculos por um endoscopista experiente (**evidência de baixa qualidade; recomendação fraca**). A utilização da radiografia não é contraindicada, desde que sejam tomados cuidados para minimizar a exposição à radiação (**evidência de muito baixa qualidade; recomendação fraca**)

Fundamentação: Vários estudos confirmaram a segurança da CPRE durante a gravidez [663-666]. O exame deve ser realizado por um endoscopista experiente, uma vez que a gravidez é um fator de risco independente para a pancreatite pós-CPRE [666,667]. A exposição à radiação durante a colangiografia foi estimada em 2-10 rad com doses no *conceptus* variáveis [656,668]. Os tempos e doses de fluoroscopia devem ser limitados tanto quanto possível e não deve ser feita qualquer cópia radiográfica com exposição adicional à radiação. A orientação imagiológica por ecografia ou aspiração biliar podem ser utilizadas para confirmar a canulação biliar bem-sucedida e reduzir a radiação [669,670]. A doente grávida posiciona-se geralmente em decúbito lateral esquerdo durante a CPRE para minimizar a compressão da aorta e veia cava. Durante a esfinterotomia endoscópica, o útero não deve ser colocado entre o esfinterótomo e a placa de terra.

Perspetivas futuras

De acordo com os membros do painel CPG, as seguintes áreas futuras de investigação devem ser apoiadas para melhorar ainda mais a prevenção e o tratamento de cálculos biliares:

- Investigação sobre estratégias para a prevenção primária de cálculos biliares
- Investigação sobre a patogénese dos cálculos biliares em doentes com fígado gordo
- Aplicação de fatores de risco litogénicos genéticos e exógenos em novas estratégias de prevenção
- Análises de custo-efetividade da evolução de cálculos biliares silenciosos ou ligeiramente sintomáticos em relação à colecistectomia laparoscópica
- Investigação sobre resultados a longo prazo de colecistectomia e frequências regionalmente diferentes de cirurgia

- Investigação sobre tratamentos alternativos de cálculos biliares, especialmente para doentes com alto risco cirúrgico
- Estudos sobre o risco de cólica biliar e complicações (cancro da vesícula biliar em particular) em portadores de cálculos biliares assintomáticos ou lamas de vesícula biliar
- Patogénese e prevenção de cálculos recorrentes das vias biliares comuns e intra-hepáticas
- Estudos sobre o microbioma da bília e inflamação das vias biliares

Conflitos de interesse

Os autores não têm nada a declarar sobre financiamento ou conflito de interesses no que diz respeito a este manuscrito.

Agradecimentos

Esta norma foi elaborada com o apoio da Sociedade Europeia de Investigação Clínica (ESCI). Os autores gostariam de agradecer a Caroline S. Stokes (Homburg) e Leonilde Bonfrate (Bari) pelas revisões sistemáticas da literatura e cuidadosa assistência.

Gostaríamos de agradecer aos revisores das presentes Normas de Orientação Clínica pelo seu tempo e revisões críticas: Guido Costamagna, John P. Neoptolemos, Tilman Sauerbruch.

Referências

- [1] Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, et al. Survey of digestive health across Europe: final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *UEG J* 2014;2:539–543.
- [2] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [3] Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [6] Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230–239.
- [7] Neoptolemos JP, Hofmann AF, Moossa AR. Chemical treatment of stones in the biliary tree. *Br J Surg* 1986;73:515–524.
- [8] Liver Disease Subcommittee of the Digestive Disease Interagency Coordinating Committee. Action plan for liver disease research. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2004. p. 145–150.
- [9] Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg* 1993;165:541–548.
- [10] Krawczyk M, Wang DQ, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011;31:157–172.
- [11] Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008;14:778–782.
- [12] Grundy SM. Cholesterol gallstones: a fellow traveler with metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1–2.
- [13] Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, Chen YH, Chao GQ, Fang LZ. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2012;18: 4215–4220.
- [14] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299–303.
- [15] Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:327–335.
- [16] Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gall stones: a population case control study in southern Italy. *Gut* 2000;47:144–147.
- [17] Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1966;19: 273–292.
- [18] The epidemiology of gallstone disease in Rome Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988;8:904–906.
- [19] Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005;71:97–105.
- [20] Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 1989;321:563–569.
- [21] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708–714.
- [22] Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002;123:882–932.
- [23] Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999;341:427–434.
- [24] Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;288:1113–1119.
- [25] Jorgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol* 1987;126:912–921.
- [26] Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652–658.
- [27] Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985;149:551–557.
- [28] Scragg RK, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;289:521–525.
- [29] Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:157–169.
- [30] Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a mendelian randomization study. *Hepatology* 2013;58:2133–2141.
- [31] Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:733–740.
- [32] Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1298–1305.
- [33] Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, Zimmer RA, Lamont DD, Rycroft KM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology* 1990;98:1000–1007.
- [34] Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Palasciano G, van Erpecum KJ, Moschetta A, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008;47:2112–2126.
- [35] Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri V, Van Berge-Henegouwen GP, Palasciano G. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects. *Eur J Clin Invest* 1995;25:746–753.
- [36] Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777–784.
- [37] Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131–140.
- [38] Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14: 5282–5289.
- [39] Thijs C, Knipschild P, Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology* 1990;99:843–849.
- [40] Marks JW, Cleary PA, Albers JJ. Lack of correlation between serum lipoproteins and biliary cholesterol saturation in patients with gallstones. *Dig Dis Sci* 1984;29:1118–1122.

- [41] Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;304:1396–1398.
- [42] Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997;26: 809–818.
- [43] Jorgensen T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:916–922.
- [44] Weikert C, Weikert S, Schulze MB, Pischon T, Fritsche A, Bergmann MM, et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2010;171:447–454.
- [45] Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417–425.
- [46] Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, et al. Diet, physical activity, and gallstones – A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120–126.
- [47] Walcher T, Haenle MM, Mason RA, Koenig W, Imhof A, Kratzer W. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1345–1351.
- [48] Ortega RM, Fernandez-Azuela M, Encinas-Sotillos A, Andres P, Lopez-Sobaler AM. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr* 1997;16:88–95.
- [49] Kriska AM, Brach JS, Jarvis BJ, Everhart JE, Fabio A, Richardson CR, et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1927–1932.
- [50] Storti KL, Brach JS, FitzGerald SJ, Zmuda JM, Cauley JA, Kriska AM. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among post-menopausal women. *Prev Med* 2005;41:772–777.
- [51] Kato I, Tominaga S. Factors associated with levels of physical activity at work and during leisure time. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 1992;39:822–829.
- [52] Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ, Sharp SJ, Khaw KT, Hart AR. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:983–988.
- [53] Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest* 1979;64:1309–1319.
- [54] Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, Dugan RE, Porter JW. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. *Arch Biochem Biophys* 1974;160:387–396.
- [55] Subbiah MT, Yunker RL. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase of rat liver: an insulin sensitive enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;124: 896–902.
- [56] Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, Bourey RE, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol* 1993;48:M84–M90.
- [57] Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, Ehsani AA, Holloszy JO. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA* 1984;252:645–649.
- [58] Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:393–402.
- [59] Mingrone G, Greco AV, Finotti E, Passi S. Free fatty acids: a stimulus for mucin hypersecretion in cholesterol gallstone biles. *Biochim Biophys Acta* 1988;958:52–59.
- [60] Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: S502–S515.
- [61] Baker TT, Allen D, Lei KY, Willcox KK. Alterations in lipid and protein profiles of plasma lipoproteins in middle-aged men consequent to an aerobic exercise program. *Metabolism* 1986;35:1037–1043.
- [62] Gupta AK, Ross EA, Myers JN, Kashyap ML. Increased reverse cholesterol transport in athletes. *Metabolism* 1993;42:684–690.
- [63] Halloran LG, Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Nisman RM, Swell L. Evidence for high-density lipoprotein-free cholesterol as the primary precursor for bile-acid synthesis in man. *Surgery* 1978;84:1–7.
- [64] Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, Whitehead WE, Pratley RE, Hurley BF. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:415–419.
- [65] Philipp E, Wilckens T, Friess E, Platte P, Pirke KM. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides* 1992;13: 125–128.
- [66] Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1271–1274.
- [67] Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta* 2007;376:1–8.
- [68] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* 2006;119:760–767.
- [69] Key TJ, Davey GK, Appleby PN. Health benefits of a vegetarian diet. *Proc Nutr Soc* 1999;58:271–275.
- [70] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931–936.
- [71] Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, Lewis L, Taylor CB. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med* 1971;284:694–699.
- [72] Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kachele V. Prevalence of cholecystolithiasis in South Germany – an ultrasound study of 2,498 persons of a rural population. *Z Gastroenterol* 1999;37:1157–1162.
- [73] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, et al. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci* 1998;43:1285–1291.
- [74] Pixley F, Mann J. Dietary factors in the aetiology of gall stones: a case control study. *Gut* 1988;29:1511–1515.
- [75] Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gall stones in women. *BMJ* 1985;291:11–12.
- [76] Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, Velasco N, Ulloa N, Cruz F, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology* 1989;96:825–830.
- [77] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004;141:514–522.
- [78] Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:339–347.
- [79] Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106–2112.
- [80] Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002;123:1823–1830.
- [81] La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Boyle P. Risk factors for gallstone disease requiring surgery. *Int J Epidemiol* 1991;20:209–215.
- [82] Jorgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989;30:528–534.
- [83] Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petruzzii J, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:585–593.
- [84] Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol* 2000;152:1034–1038.
- [85] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Muche R, Hay B, Wiesneth M, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 953–958.
- [86] Basso L, McCollum PT, Darling MR, Tocchi A, Tanner WA. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol* 1992;8:629–633.
- [87] Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids. *Science* 1973;179:702–704.
- [88] Ginter E. Chenodeoxycholic acid, gallstones and vitamin C. *N Engl J Med* 1976;295:1260–1261.
- [89] Gustafsson U, Wang FH, Axelsson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997;27:387–391.
- [90] Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health* 1998;88:1208–1212.
- [91] Simon JA, Grady D, Snabes MC, Fong J, Hunninghake DB. Ascorbic acid supplement use and the prevalence of gallbladder disease. Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998;51:257–265.

- [92] Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol* 2009;9:74.
- [93] Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Aguayo P, Sanchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, et al. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J Nutr* 2001;131:2300–2303.
- [94] Bodmer M, Brauchli YB, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. *JAMA* 2009;302: 2001–2007.
- [95] Erichsen R, Froslev T, Lash TL, Pedersen L, Sorensen HT. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2011;173:162–170.
- [96] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593–1600.
- [97] Merzon E, Weiss NS, Lustman AJ, Elhayani A, Dresner J, Vinker S. Statin administration and risk of cholecystectomy: a population-based case-control study. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:539–543.
- [98] Duane WC. Effects of lovastatin and dietary cholesterol on bile acid kinetics and bile lipid composition in healthy male subjects. *J Lipid Res* 1994;35:501–509.
- [99] Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation. *Gastroenterology* 1990;98: 1572–1576.
- [100] Mitchell JC, Logan GM, Stone BG, Duane WC. Effects of lovastatin on biliary lipid secretion and bile acid metabolism in humans. *J Lipid Res* 1991;32: 71–78.
- [101] Glasinovic JC, Scrivanti M, Mege RM, Raddatz O, Alvarado A, Valdivia MT, et al. Gallstone dissolution in an adult female population: trial with lovastatin therapy. *Rev Med Chil* 1996;124:793–798.
- [102] Hoogerbrugge-vd Linden N, de Rooy FW, Jansen H, van Blankenstein M. Effect of pravastatin on biliary lipid composition and bile acid synthesis in familial hypercholesterolaemia. *Gut* 1990;31:348–350.
- [103] Smit JW, Van Erpecum KJ, Portincasa P, Renooij W, Erkelens DW, Van Berge-Henegouwen GP. Effects of simvastatin and cholestyramine on bile lipid composition and gall bladder motility in patients with hypercholesterolaemia. *Gut* 1995;37:654–659.
- [104] Smit JW, van Erpecum KJ, Stolk MF, Geerdink RA, Cluysenaer OJ, Erkelens DW, et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin. *Gastroenterology* 1992;103:1068–1070.
- [105] Horiuchi I, Ohya T, Tazuma S, Mizuno T, Takizawa I, Kajiyama G. Effects of pravastatin (CS-514) on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipidemia. *Metabolism* 1991;40:226–230.
- [106] Sharma BC, Agarwal DK, Bajjal SS, Saraswat VA, Choudhuri G, Naik SR. Endoscopic management of acute calculous cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:874–876.
- [107] Hillebrand CG, Nyberg B, Gustafsson U, Sahlin S, Bjorkhem I, Rudling M, et al. Effects of combined treatment with pravastatin and ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. *Eur J Clin Invest* 2002;32:528–534.
- [108] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, Pooler PA, Schlansky LA, Gebhard RL. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology* 1988;8:1147–1150.
- [109] Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, Allan RB, Yeo KH, Ross AG. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor. *Dig Dis Sci* 1998;43:349–353.
- [110] Allescher HD. Differentialtherapie der akuten und chronischen Cholangitis. *Bay Internist* 1996;16:29–36.
- [111] Miettinen TE, Kiviluoto T, Taavitsainen M, Vuoristo M, Miettinen TA. Cholesterol metabolism and serum and biliary noncholesterol sterols in gallstone patients during simvastatin and ursodeoxycholic acid treatments. *Hepatology* 1998;27:649–655.
- [112] Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, Riottot M, Pillay SP, Nestel PJ, et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:871–879.
- [113] Pauletzki J, Holl J, Sackmann M, Neubrand M, Klüppelberg U, Sauerbruch T, et al. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether. *Dig Dis Sci* 1995;40:1775–1781.
- [114] Mazzella G, Parini P, Festi D, Bazzoli F, Aldini R, Roda A, et al. Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia. *Hepatology* 1992;15:1072–1078.
- [115] Porsch-Ozcurumez M, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, von Bergmann K, Darui C, Nonhoff J, et al. Effects of fluvastatin on biliary lipids in subjects with an elevated cholesterol saturation index. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:873–879.
- [116] Kan HP, Guo WB, Tan YF, Zhou J, Liu CD, Huang YQ. Statin use and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12433>, [epub].
- [117] Pulkkinen J, Eskelinen M, Kiviniemi V, Kotilainen T, Poyhonen M, Kilpelainen L, et al. Effect of statin use on outcome of symptomatic cholelithiasis: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2014;14:119.
- [118] Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G, Wang HH, Grattagliano I, de Bari O, et al. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr Med Chem* 2014;21:1435–1447.
- [119] Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Lipid lowering drugs and gallstones: a therapeutic option? *Curr Pharm Des* 2011;17:3622–3631.
- [120] Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101–2110.
- [121] Zuniga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28: 935–947.
- [122] Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, Lu D, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery* 2007;142:228–233.
- [123] de Bari O, Wang HH, Portincasa P, Paik CN, Liu M, Wang DQ. Ezetimibe prevents the formation of oestrogen-induced cholesterol gallstones in mice. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1159–1168.
- [124] Valasek KM, Repa JJ, Quan G, Dietschly JM, Turley SD. Inhibiting intestinal NPC1L1 activity prevents diet-induced increase in biliary cholesterol in Golden Syrian hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295: G813–G822.
- [125] Stein A, Hermoni D, Elis A, Konikoff FM. Effect of ezetimibe on the prevalence of cholelithiasis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5789–5792.
- [126] Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *Eur Heart J* 2015;36:1601–1608.
- [127] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
- [128] DiCiaula A, Wang DQ, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:245–264.
- [129] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, Liu KJ, Garruti G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol. *Eur J Clin Invest* 2013;43:413–426.
- [130] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369–2374.
- [131] Yang H, Petersen GM, Roth MP, Schoenfield LJ, Marks JW. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 1992;37: 912–918.
- [132] Portincasa P, Wang DQ. Intestinal absorption, hepatic synthesis, and biliary secretion of cholesterol: where are we for cholesterol gallstone formation? *Hepatology* 2012;55:1313–1316.
- [133] Weinsier RL, Ullmann DO. Gallstone formation and weight loss. *Obes Res* 1993;1:51–56.
- [134] Portincasa P, Wang DQ. Gallstones. In: Podolsky KD, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, editors. *Yamada's textbook of gastroenterology*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2015. p. 1808–1834.
- [135] Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029–1035.
- [136] Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115–117.
- [137] Worobetz LJ, Inglis FG, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1705–1710.
- [138] Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:697–702.
- [139] Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes* 2014;38:279–284.
- [140] Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471–477.

- [141] Heshka S, Spitz A, Nunez C, Fittante AM, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Obesity and risk of gallstone development on a 1200 kcal/d (5025 KJ/d) regular food diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:450–454.
- [142] Al-Jiffry BO, Shaffer EA, Saccone GT, Downey P, Kow L, Tooouli J. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Can J Gastroenterol* 2003;17:169–174.
- [143] Festi D, Villanova N, Colecchia A. Risk factors for gallstone formation during weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:613.
- [144] Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med* 2005;142: 56–66.
- [145] Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, Adler MA, Strader WJ, Young RL, et al. Cholelithiasis in patients treated with a very-low-calorie diet. *Am J Clin Nutr* 1992;56:255S–257S.
- [146] Liddle RA, Goldstein RB, Saxton J. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750–1753.
- [147] Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995;122: 899–905.
- [148] Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, Bonorris GG, Silverman A, Schoenfeld LJ, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319:1567–1572.
- [149] Williams C, Gowan R, Perey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1993;3:257–259.
- [150] Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brolin RE, Fobi MA, Linner JH, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg* 1995;169: 91–96.
- [151] Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102: 50–56.
- [152] Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467–485.
- [153] Festi D, Colecchia A, Orsini M, Sangermano A, Sottili S, Simoni P, et al. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:592–600.
- [154] Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, et al. The role of gallbladder emptying in the gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology* 1996;24:544–548.
- [155] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1000–1005.
- [156] Schmidt JH, Hocking MP, Rout WR, Woodward ER. The case for prophylactic cholecystectomy concomitant with gastric restriction for morbid obesity. *Am Surg* 1988;54:269–272.
- [157] O'Brien PE, Dixon JB. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery: its application to the laparoscopically placed adjustable gastric band. *Arch Surg* 2003;138:908–912.
- [158] Villegas L, Schneider B, Provost D, Chang C, Scott D, Sims T, et al. Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? *Obes Surg* 2004;14:206–211.
- [159] Li VK, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S, et al. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2009;23: 2488–2492.
- [160] D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg* 2011;15:1532–1536.
- [161] Moon RC, Teixeira AF, DuCoin C, Varnadore S, Jawad MA. Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:64–68.
- [162] Tsrilene VB, Keilani ZM, El Djouzi S, Phillips RC, Kuwada TS, Gersin K, et al. How frequently and when do patients undergo cholecystectomy after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:313–321.
- [163] Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, Daez ML, Ong JP. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg* 2008;18:1532–1538.
- [164] Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1090–1100.
- [165] Shoheiber O, Biskupiak JE, Nash DB. Estimation of the cost savings resulting from the use of ursodiol for the prevention of gallstones in obese patients undergoing rapid weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:1038–1045.
- [166] Stokes CS, Lammert F. Risk factors for gallstone formation during weight loss. Reply. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:614.
- [167] Adamek HE, Buttmann A, Weber J, Riemann JF. Can aspirin prevent gallstone recurrence after successful extracorporeal shockwave lithotripsy? *Scand J Gastroenterol* 1994;29:355–359.
- [168] Papasavas PK, Gagne DJ, Ceppa FA, Caushaj PF. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:41–47.
- [169] Patel JA, Patel NA, Piper GL, Smith DE, Malhotra G, Colella JJ. Perioperative management of cholelithiasis in patients presenting for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: have we reached a consensus? *Am Surg* 2009;75:470–476.
- [170] Kim JJ, Schirmer B. Safety and efficacy of simultaneous cholecystectomy at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:48–53.
- [171] Tucker ON, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal RJ. Is concomitant cholecystectomy necessary in obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass surgery? *Surg Endosc* 2008;22:2450–2454.
- [172] Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:555–560.
- [173] Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg* 2011;21:1870–1878.
- [174] Patel KR, White SC, Tejirian T, Han SH, Russell D, Vira D, et al. Gallbladder management during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: routine preoperative screening for gallstones and postoperative prophylactic medical treatment are not necessary. *Am Surg* 2006;72:857–861.
- [175] Ellner SJ, Myers TT, Piorkowski JR, Mavanur AA, Barba CA. Routine cholecystectomy is not mandatory during morbid obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:456–460.
- [176] Portenier DD, Grant JP, Blackwood HS, Pryor A, McMahon RL, DeMaria E. Expectant management of the asymptomatic gallbladder at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:476–479.
- [177] Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JH, Brewer WH, Moore EW. Gallstones in patients with morbid obesity. Relationship to body weight, weight loss and gallbladder bile cholesterol solubility. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:153–158.
- [178] Fakhry SM, Herbst CA, Buckwalter JA. Cholecystectomy in morbidly obese patients. *Am Surg* 1987;53:26–28.
- [179] Plecka Ostlund M, Wenger U, Mattsson F, Ebrahim F, Botha A, Lagergren J. Population-based study of the need for cholecystectomy after obesity surgery. *Br J Surg* 2012;99:864–869.
- [180] Worni M, Guller U, Shah A, Gandhi M, Shah J, Rajgor D, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg* 2012;22:220–229.
- [181] Escalona A, Boza C, Munoz R, Perez G, Rayo S, Crovari F, et al. Routine preoperative ultrasonography and selective cholecystectomy in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Why not? *Obes Surg* 2008;18:47–51.
- [182] Fobi MA, Chicola K, Lee H. Access to the bypassed stomach after gastric bypass. *Obes Surg* 1998;8:289–295.
- [183] Benarroch-Gampel J, Lairson DR, Boyd CA, Sheffield KM, Ho V, Riall TS. Cost-effectiveness analysis of cholecystectomy during Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surgery* 2012;152:363–375.
- [184] van Liessum PA, Hopman WP, Pieters GF, Jansen JB, Smals AG, Rosenbusch G, et al. Postprandial gallbladder motility during long term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201–995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:557–562.
- [185] Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, Portincasa P, Slee PH, Koppeschaar HP, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gallblad-

- der emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 181–185.
- [186] Avila NA, Shawker TH, Roach P, Bradford MH, Skarulis MC, Eastman R. Sonography of gallbladder abnormalities in acromegaly patients following octreotide and ursodiol therapy: incidence and time course. *J Clin Ultrasound* 1998;26:289–294.
- [187] Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994;40:401–406.
- [188] Roti E, Minelli R, Gardini E, Salvi M, Bianconi L, Balducci L, et al. Chronic treatment with a long-acting somatostatin analogue in a patient with intestinal carcinoid tumor: occurrence of cholelithiasis. *J Endocrinol Invest* 1990;13:69–72.
- [189] Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest* 2008;31:704–710.
- [190] Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1063–1073.
- [191] Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P, Raimondo M, Orlando A, Tine F, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993;119:116–120.
- [192] Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:25–31.
- [193] Zoli G, Ballinger A, Healy J, O'Donnell LJ, Clark M, Farthing MJ. Promotion of gallbladder emptying by intravenous aminoacids. *Lancet* 1993;341:1240–1241.
- [194] Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286–301.
- [195] Marks JW, Stein T, Schoenfield LJ. Natural history and treatment with ursodiol of gallstones formed during rapid loss of weight in man. *Dig Dis Sci* 1994;39:1981–1984.
- [196] Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F, Cruz F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puer-perium. *Hepatology* 1993;17:1–4.
- [197] Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denbesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985;201:76–80.
- [198] Dawes LG, Muldoon JP, Greiner MA, Bertolotti M. Cholecystokinin increases bile acid synthesis with total parenteral nutrition but does not prevent stone formation. *J Surg Res* 1997;67:84–89.
- [199] Wu ZS, Yu L, Lin YJ, Jun ZJ, Min WS, Jun Y, et al. Rapid intravenous administration of amino acids prevents biliary sludge induced by total parenteral nutrition in humans. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:504–509.
- [200] Diamanti A, Papa RE, Panetta F. Disappearance of the gallstones under SMOFlipid: true or coincidental association? *Clin Nutr* 2013;32:150–151.
- [201] Berr F, Holl J, Jungst D, Fischer S, Richter WO, Seifferth B, et al. Dietary N-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology* 1992;16:960–967.
- [202] Kim JK, Cho SM, Kang SH, Kim E, Yi H, Yun ES, et al. N-3 polyunsaturated fatty acid attenuates cholesterol gallstones by suppressing mucin production with a high cholesterol diet in mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1745–1751.
- [203] Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD004143.
- [204] Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330–339.
- [205] Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001;135:493–501.
- [206] Kratzer W, Mason RA, Grammer S, Preclik G, Beckh K, Adler G. Difficult bile duct stone recurrence after endoscopy and extracorporeal shockwave lithotripsy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:910–916.
- [207] Testoni PA, Tittobello A. Long-term efficacy of endoscopic papillo-sphincterotomy for common bile duct stones and benign papillary stenosis. *Surg Endosc* 1991;5:135–139.
- [208] Tanaka M, Takahata S, Konomi H, Matsunaga H, Yokohata K, Takeda T, et al. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1998;48:465–469.
- [209] Sugiyama M, Atomi Y. Pancreatic juice can reflux into the bile duct in patients without anomalous pancreaticobiliary junction. *J Gastroenterol* 2004;39:1021–1022.
- [210] Bergman JJ, van der Mey S, Rauws EA, Tijssen JG, Gouma DJ, Tytgat GN, et al. Long-term follow-up after endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients younger than 60 years of age. *Gastrointest Endosc* 1996;44:643–649.
- [211] Duh YC, Lai HS, Chen WJ. Accessory hepatic duct associated with a choledochal cyst. *Pediatr Surg Int* 1997;12:54–56.
- [212] Caddy GR, Tham TC. Gallstone disease: symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1085–1101.
- [213] Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C. Combination of endoprotheses and oral ursodeoxycholic acid or placebo in the treatment of difficult to extract common bile duct stones. *Dig Liver Dis* 2008;40:453–459.
- [214] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459–1467.
- [215] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452–459.
- [216] Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
- [217] Poupon R, Rosmorduc O, Boelle PY, Chretien Y, Corpechot C, Chazouilleres O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105–1110.
- [218] Condat B, Zanditenas D, Barbu V, Hauuy MP, Parfait B, El Naggar A, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:915–919.
- [219] Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology* 1995;21:655–660.
- [220] Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 1982;307:798–800.
- [221] Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127–136.
- [222] Gibney EJ. Asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 1990;77:368–372.
- [223] Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606–619.
- [224] Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:70–76.
- [225] Berger MY, Olde Hartman TC, van der Velden JJ, Bohnen AM. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? A controlled prospective study. *Br J Gen Pract* 2004;54:574–579.
- [226] Berhane T, Vetrhus M, Hausken T, Olafsson S, Sondenaa K. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:93–101.
- [227] Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y, Arora AS, Simonson JA, Diehl NN, et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:891–896.
- [228] Glasgow RE, Cho M, Hutter MM, Mulvihill SJ. The spectrum and cost of complicated gallstone disease in California. *Arch Surg* 2000;135: 1021–1027.
- [229] Besselink MG, Venneman NG, Go PM, Broeders IA, Siersema PD, Gooszen HG, et al. Is complicated gallstone disease preceded by biliary colic? *J Gastrointest Surg* 2009;13:312–317.
- [230] Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990;88:154–160.
- [231] Weinert CR, Arnett D, Jacobs D, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000;160:989–995.
- [232] Vetrhus M, Berhane T, Soreide O, Sondenaa K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:826–831.
- [233] Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JP, Westert GP, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a system-

- atic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc* 2013;27:709–718.
- [234] McIntosh DM, Penney HF. Gray-scale ultrasonography as a screening procedure in the detection of gallbladder disease. *Radiology* 1980;136: 725–727.
- [235] Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, Clarke JR, Kinoshian BP, Cabana MD, et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994;154:2573–2581.
- [236] Ahmed M, Diggory R. The correlation between ultrasonography and histology in the search for gallstones. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:81–83.
- [237] Jungst C, Kullak-Ublick GA, Jungst D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1053–1062.
- [238] Thorboll J, Vilmann P, Jacobsen B, Hassan H. Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative trans-abdominal ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:267–269.
- [239] Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Puges A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991;101: 1701–1709.
- [240] Venneman NG, Buskens E, Besselink MG, Stads S, Go PM, Bosscha K, et al. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 2005;100:2540–2550.
- [241] Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589–593.
- [242] Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, Knappell WL, Aabakken L, Hoffman BJ, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002;34:617–623.
- [243] Park MS, Yu JS, Kim YH, Kim MJ, Kim JH, Lee S, et al. Acute cholecystitis: comparison of MR cholangiography and US. *Radiology* 1998;209:781–785.
- [244] Yarmish GM, Smith MP, Rosen MP, Baker ME, Blake MA, Cash BD, et al. ACR appropriateness criteria right upper quadrant pain. *J Am Coll Radiol* 2014;11:316–322.
- [245] Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165:399–404.
- [246] Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojania KG. Does this patient have acute cholecystitis? *JAMA* 2003;289:80–86.
- [247] Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:47–54.
- [248] Ralls PW, Colletti PC, Lapin SA, Chandrasoma P, Boswell WD, Ngo C, et al. Real-time sonography in suspected acute cholecystitis. Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985;155:767–771.
- [249] Bennett GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *Am J Roentgenol* 2002;178:275–281.
- [250] Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology* 2012;264:708–720.
- [251] Kalimi R, Gecelter GR, Caplin D, Brickman M, Tronco GT, Love C, et al. Diagnosis of acute cholecystitis: sensitivity of sonography, cholescintigraphy, and combined sonography-cholescintigraphy. *J Am Coll Surg* 2001;193:609–613.
- [252] Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:35–46.
- [253] May GR, Sutherland LR, Shaffer EA. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:139–148.
- [254] Janssen J, Johannis W, Weickert U, Rahmatian M, Greiner L. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:314–317.
- [255] Lanzini A, Jazrawi RP, Kupfer RM, Maudgal DP, Joseph AE, Northfield TC. Gallstone recurrence after medical dissolution. An overestimated threat? *J Hepatol* 1986;3:241–246.
- [256] Petroni ML, Jazrawi RP, Goggin PM, Lanzini A, Facchinetti F, Heaton KW, et al. Characteristics of recurrent gallstones following non-surgical treatment: implications for retreatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991;3: 473–478.
- [257] Sackmann M, Pauletzki J, Aydemir U, Holl J, Sauerbruch T, Hasford J, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid for dissolution of gallstone fragments: comparison with the combination of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid. *Hepatology* 1991;14:1136–1141.
- [258] Sackmann M, Niller H, Klüppelberg U, von Ritter C, Pauletzki J, Holl J, et al. Gallstone recurrence after shock-wave therapy. *Gastroenterology* 1994;106:225–230.
- [259] Pelletier G, Raymond JM, Capdeville R, Mosnier H, Caroli-Bosc FX. Gallstone recurrence after successful lithotripsy. *J Hepatol* 1995;23:420–423.
- [260] Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A. Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 474–479.
- [261] Tsumita R, Sugiura N, Abe A, Ebara M, Saisho H, Tsuchiya Y. Long-term evaluation of extracorporeal shock-wave lithotripsy for cholesterol gallstones. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:93–99.
- [262] Rabenstein T, Radespiel-Troger M, Hopfner L, Benninger J, Farnbacher M, Greess H, et al. Ten years experience with piezoelectric extracorporeal shockwave lithotripsy of gallbladder stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:629–639.
- [263] Venneman NG, van Berge-Henegouwen GP, Portincasa P, Stolk MF, Vos A, Plaisier PW, et al. Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary stones delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Hepatol* 2001;35: 10–16.
- [264] O'Donnell LD, Heaton KW. Recurrence and re-recurrence of gall stones after medical dissolution: a longterm follow up. *Gut* 1988;29:655–658.
- [265] Carrilho-Ribeiro L, Pinto-Correia A, Velosa J, Carneiro De Moura M. A ten-year prospective study on gallbladder stone recurrence after successful extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Scand J Gastroenterol* 2006;41: 338–342.
- [266] Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ* 2014;348:g2669.
- [267] Adamek HE, Rochlitz C, von Bubnoff AC, Schilling D, Riemann JF. Predictions and associations of cholecystectomy in patients with cholelithiasis treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Dig Dis Sci* 2004;49: 1938–1942.
- [268] Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, van Berge Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43:1276–1283.
- [269] Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992;326:1582–1586.
- [270] Glambek I, Arnesjo B, Soreide O. Correlation between gallstones and abdominal symptoms in a random population. Results from a screening study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:277–281.
- [271] Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg* 2000;87:1658–1663.
- [272] Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984;101:171–175.
- [273] Tomida S, Abei M, Yamaguchi T, Matsuzaki Y, Shoda J, Tanaka N, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. *Hepatology* 1999;30:6–13.
- [274] Salman B, Yüksel O, Irkoc O, Akycurek N, Tezcaner T, Dogan I, et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary colic. A prospective randomized study of 75 cases. *Dig Surg* 2005;22: 95–99.
- [275] Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007196.
- [276] Thornell E, Jansson R, Svanvik J. Indomethacin intravenously – a new way for effective relief of biliary pain: a double-blind study in man. *Surgery* 1981;90:468–472.
- [277] Thornell E, Nilsson B, Jansson R, Svanvik J. Effect of short-term indomethacin treatment on the clinical course of acute obstructive cholecystitis. *Eur J Surg* 1991;157:127–130.
- [278] Colli A, Conte D, Valle SD, Sciola V, Fraquelli M. Meta-analysis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs in biliary colic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1370–1378.
- [279] Akriavadi EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113: 225–231.
- [280] Kumar A, Deed JS, Bhasin B, Kumar A, Thomas S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic. *ANZ J Surg* 2004;74:573–576.
- [281] Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1216–1221.

- [282] Hassel B. Treatment of biliary colic with nitroglycerin. *Lancet* 1993;342:1305.
- [283] Staritz M, Poralla T, Manns M, Meyer zum Büschenfelde KH. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. *Gut* 1986;27:567–569.
- [284] Cuer JC, Dapigny M, Ajmi S, Larpent JL, Linaud B, Ferrier C, et al. Effects of buprenorphine on motor activity of the sphincter of Oddi in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:203–204.
- [285] Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, et al. Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility. *World J Gastroenterol* 2004;10:2901–2904.
- [286] Kanafani ZA, Khalife N, Kanj SS, Araj GF, Khalifeh M, Sharara AI. Antibiotic use for acute cholecystitis: practice patterns in the absence of evidence-based guidelines. *J Infect* 2005;51:128–134.
- [287] Mazeh H, Mizrahi I, Dior U, Simanovsky N, Shapiro M, Freund HR, et al. Role of antibiotic therapy in mild acute calculus cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 2012;36:1750–1759.
- [288] Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999;57:81–91.
- [289] Barak O, Elazary R, Appelbaum L, Rivkind A, Almog G. Conservative treatment for acute cholecystitis: clinical and radiographic predictors of failure. *Isr Med Assoc J* 2009;11:739–743.
- [290] McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg* 1985;202:59–63.
- [291] Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioni E, et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719–724.
- [292] Strasberg SM, Clavien PA. Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone diseases. *Am J Surg* 1993;165:420–426.
- [293] Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964–967.
- [294] Qureshi MA, Burke PE, Brindley NM, Leahy AL, Osborne DH, Broe PJ, et al. Post-cholecystectomy symptoms after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:349–353.
- [295] Plaisier PW, van der Hul RL, Nijs HG, den Toom R, Terpstra OT, Bruining HA. The course of biliary and gastrointestinal symptoms after treatment of uncomplicated symptomatic gallstones: results of a randomized study comparing extracorporeal shock wave lithotripsy with conventional cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:739–744.
- [296] Lublin M, Crawford DL, Hiatt JR, Phillips EH. Symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Am Surg* 2004;70:863–866.
- [297] Lamberts MP, Den Ouden BL, Keus F, De Vries J, van Laarhoven CJ, Westert GP, et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. *Surg Endosc* 2014;28:3443–3450.
- [298] Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983;99:199–204.
- [299] Sonnenberg A, Derfus GA, Soergel KH. Lithotripsy versus cholecystectomy for management of gallstones. A decision analysis by Markov process. *Dig Dis Sci* 1991;36:949–956.
- [300] Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591–1602.
- [301] Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30–35.
- [302] Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402–1410.
- [303] Aucott JN, Cooper GS, Bloom AD, Aron DC. Management of gallstones in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1993;153:1053–1058.
- [304] Law CHL, McKay D, Tandan VR. Gallstone disease. In: McDonald JWD, Burroughs A, Feagan BG, editors. Evidence-based gastroenterology and child health. Oxford: Blackwell; 2004. p. 311–320.
- [305] Ashur H, Siegal B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978;113:594–596.
- [306] Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, Thompson JE, Tompkins RK, Chandler C, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:7–10.
- [307] Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg* 2011;146:1143–1147.
- [308] Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relation-ship revisited. *Surgery* 2001;129:699–703.
- [309] Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323–2326.
- [310] Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol* 1989;18:50–54.
- [311] Cariati A, Piromalli E, Cetta F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:562–569.
- [312] Jain K, Mohapatra T, Das P, Misra MC, Gupta SD, Ghosh M, et al. Sequential occurrence of preneoplastic lesions and accumulation of loss of heterozygosity in patients with gallbladder stones suggest causal association with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2014;260:1073–1080.
- [313] Lowenfels AB, Lindstrom CG, Conway MJ, Hastings PR. Gallstones and risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:77–80.
- [314] Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2066–2068.
- [315] Okamoto M, Okamoto H, Kitahara F, Kobayashi K, Karikome K, Miura K, et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:446–450.
- [316] Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002;16:187–194.
- [317] Heyder N, Gunter E, Giedl J, Obenaus A, Hahn EG. Polypoid Läsionen der Gallenblase. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:243–247.
- [318] Jorgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281–286.
- [319] Persley KM. Gallbladder polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:105–108.
- [320] Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227–229.
- [321] Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 2000;87:414–417.
- [322] Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Ugurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622–627.
- [323] Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186–190.
- [324] Wiles R, Varadpande M, Muly S, Webb J. Growth rate and malignant potential of small gallbladder polyps – systematic review of evidence. *Surgeon* 2014;12:221–226.
- [325] Colecchia A, Larocca A, Scaioni E, Bacchi-Reggiani ML, Di Biase AR, Azzaroli F, et al. Natural history of small gallbladder polyps is benign: evidence from a clinical and pathogenetic study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:624–629.
- [326] Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, Takasaki K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2001;181:65–70.
- [327] Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000;46:250–254.
- [328] Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, Petrovic LM, Gores GJ. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138–1142.
- [329] Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007;31:907–913.
- [330] Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598–605.
- [331] Koga A, Watanabe H, Fukuyama T. Diagnosis and operative indication for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 1988;123:26–29.
- [332] Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481–487.
- [333] Nürnberg D, Ignee A, Dietrich CF. Aktueller Stand der Sonographie in der Gastroenterologie. Biliopankreatisches System. *Med Klinik* 2007;102:112–126.
- [334] Kao LS, Flowers C, Flum DR. Prophylactic cholecystectomy in transplant patients: a decision analysis. *J Gastrointest Surg* 2005;9:965–972.

- [335] Milas M, Ricketts RR, Amerson JR, Kanter K. Management of biliary tract stones in heart transplant patients. *Ann Surg* 1996;223:747–756.
- [336] Lord RV, Ho S, Coleman MJ, Spratt PM. Cholecystectomy in cardiothoracic organ transplant recipients. *Arch Surg* 1998;133:73–79.
- [337] Gupta D, Sakorafas GH, McGregor CG, Harmsen WS, Farnell MB. Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. *Surgery* 2000;128:641–649.
- [338] Richardson WS, Surowiec WJ, Carter KM, Howell TP, Mehra MR, Bowen JC. Gallstone disease in heart transplant recipients. *Ann Surg* 2003;237: 273–276.
- [339] Kilic A, Sheer A, Shah AS, Russell SD, Gourin CG, Lidor AO. Outcomes of cholecystectomy in US heart transplant recipients. *Ann Surg* 2013;258: 312–317.
- [340] Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003;197:302–312.
- [341] Berndt H, Nürnberg D, Pannwitz H. Prävalenz der Cholelithiasis. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie mittels Sonographie in der DDR. *Z Gastroenterol* 1989;27:662–666.
- [342] Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675–678.
- [343] Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:256–260.
- [344] Lamberts MP, Kievit W, Ozdemir C, Westert GP, van Laarhoven CJ, Drenth JP. Value of EGD in patients referred for cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;82:24–31.
- [345] Van Gelder FE, de Graaff JC, van Wolfswinkel L, van Klei WA. Preoperative testing in noncardiac surgery patients: a survey amongst European anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:465–470.
- [346] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:92–137.
- [347] Wiencek RG, Weaver DW, Bouwman DL, Sachs RJ. Usefulness of selective preoperative chest x-ray films. A prospective study. *Am Surg* 1987;53: 396–398.
- [348] Wood RA, Hoekelman RA. Value of the chest X-ray as a screening test for elective surgery in children. *Pediatrics* 1981;67:447–452.
- [349] Joo HS, Wong J, Naik VN, Savoldelli GL. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anaesth* 2005;52:568–574.
- [350] De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684–722.
- [351] American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology* 2002;96:485–496.
- [352] Ghirardo SF, Mohan I, Gomensoro A, Chorost MI. Routine preoperative typing and screening: a safeguard or a misuse of resources. *JSLs* 2010;14: 395–398.
- [353] Czoski-Murray C, Lloyd Jones M, McCabe C, Claxton K, Oluboyede Y, Roberts J, et al. What is the value of routinely testing full blood count, electrolytes and urea, and pulmonary function tests before elective surgery in patients with no apparent clinical indication and in subgroups of patients with common comorbidities: a systematic review of the clinical and cost-effective literature. *Health Technol Assess* 2012;16:1–159.
- [354] Ahmad NZ. Routine testing of liver function before and after elective laparoscopic cholecystectomy: is it necessary? *JSLs* 2011;15:65–69.
- [355] Sharara AI, Mansour NM, El-Hakam M, Ghaith O, El Halabi M. Duration of pain is correlated with elevation in liver function tests in patients with symptomatic choledocholithiasis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 1077–1082.
- [356] Van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Bollen TL, Fischer K, Nieuwenhuijs VB, et al. Prediction of common bile duct stones in the earliest stages of acute biliary pancreatitis. *Endoscopy* 2011;43:8–13.
- [357] Yang MH, Chen TH, Wang SE, Tsai YF, Su CH, Wu CW, et al. Biochemical predictors for absence of common bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2008;22:1620–1624.
- [358] Hüttel TP, Hrdina C, Krämling HJ, Schildberg FW, Meyer G. Gallstone surgery in German university hospitals. Development, complications and changing strategies. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:410–417.
- [359] Jakob J, Hinzpeter M, Weiss C, Weiss J, Schlüter M, Post S, et al. Evaluation of data on surgical complications after cholecystectomy submitted to a nationwide quality assurance program (BQS) in Germany. *Chirurg* 2010;81:563–567.
- [360] Ludwig K, Köckerling F, Hohenberger W, Lorenz D. Die chirurgische Therapie der Cholecysto-/Choledocholithiasis. Ergebnisse einer deutsch-landweiten Umfrage an 859 Kliniken mit 123.090 Cholecystektomien. *Chirurg* 2001;72:1171–1178.
- [361] Velanovich V, Morton JM, McDonald M, Orlando R, Maupin G, Traverso LW. Analysis of the SAGES outcomes initiative cholecystectomy registry. *Surg Endosc* 2006;20:43–50.
- [362] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006229.
- [363] Huang SM, Wu CW, Lui WY, P'Eng FK. A prospective randomised study of laparoscopy v. open cholecystectomy in aged patients with cholecystolithiasis. *S Afr J Surg* 1996;34:177–179.
- [364] Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology* 1992;77:675–680.
- [365] Agnifili A, Verزارo R, Colangeli A, Debernardinis G, Ibi I. Perioperative pulmonary-function, pain and stress-response after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy – comparison between laparoscopy and laparotomy. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1993;2:283–288.
- [366] Coelho JC, de Araujo RP, Marchesini JB, Coelho IC, de Araujo LR. Pulmonary function after cholecystectomy performed through Kocher's incision, a mini-incision, and laparoscopy. *World J Surg* 1993;17:544–546.
- [367] Garcia-Caballero M, Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc* 1993;7:416–419.
- [368] Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Eur J Surg* 1993;159:217–221.
- [369] Berggren U, Gordh T, Grama D, Haglund U, Rastad J, Arvidsson D. Laparoscopic versus open cholecystectomy: hospitalization, sick leave, analgesia and trauma responses. *Br J Surg* 1994;81:1362–1365.
- [370] Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordon N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopy vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology* 1994;41:471–476.
- [371] Kjaersgaard P, Reiertsen O, Trondsen E, Rosseland AR, Larsen S. Comparison of sequential and fixed-sample designs in a controlled clinical trial with laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:854–858.
- [372] Milheiro A, Sousa FC, Manso EC, Leitao F. Metabolic responses to cholecystectomy: open vs. laparoscopic approach. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:311–317.
- [373] Dauleh MI, Rahman S, Townell NH. Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparison of postoperative temperature. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:116–118.
- [374] Essen P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O, Wernerman J, et al. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995;222:36–42.
- [375] Koprlu G, Esen F, Pembeci K, Denkel T. Pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:643–646.
- [376] Ortega AE, Peters JH, Incabone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, et al. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1996;183:249–256.
- [377] Rovina N, Bouros D, Tzanakis N, Velegrakis M, Kandilakis S, Vlasserou F, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:458–461.
- [378] Gal I, Roth E, Lantos J, Varga G, Jaberansari MT. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions. *Acta Chir Hung* 1997;36:97–99.
- [379] Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997;84:467–471.
- [380] Bellon JM, Manzano L, Larrad A, Hondurilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 1998;83:24–27.

- [381] Chumillas MS, Ponce JL, Delgado F, Viciano V. Pulmonary function and complications after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg* 1998;164:433–437.
- [382] Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E, Oguz M, Gokcora N. Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:435–437.
- [383] Lujan JA, Sanchez-Bueno F, Parrilla P, Robles R, Torralba JA, Gonzalez-Costea R. Laparoscopic vs. open cholecystectomy in patients aged 65 and older. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:208–210.
- [384] Volpino P, Cangemi V, D'Andrea N, Cangemi B, Piat G. Hemodynamic and pulmonary changes during and after laparoscopic cholecystectomy. A comparison with traditional surgery. *Surg Endosc* 1998;12:119–123.
- [385] Chaudhary D, Verma GR, Gupta R, Bose SM, Ganguly NK. Comparative evaluation of the inflammatory mediators in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 1999;69:369–372.
- [386] Lausten SB, Ibrahim TM, El-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Larsen CG, et al. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999;16:471–477.
- [387] Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotte P. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000;45:1703–1713.
- [388] Coskun I, Hatipoglu AR, Topaloglu A, Yoruk Y, Yalcinkaya S, Caglar T. Laparoscopic versus open cholecystectomy: effect on pulmonary function tests. *Hepatogastroenterology* 2000;47:341–342.
- [389] Demirel S, Karadayi K, Simsek S, Erverdi N, Bumin C. Comparison of postoperative acute-phase reactants in patients who underwent laparoscopic v open cholecystectomy: a randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000;10:249–252.
- [390] Hendolin HI, Paakonen ME, Alhava EM, Tarvainen R, Kemppinen T, Lahtinen P. Laparoscopic or open cholecystectomy: a prospective randomised trial to compare postoperative pain, pulmonary function, and stress response. *Eur J Surg* 2000;166:394–399.
- [391] Mimica Z, Biocic M, Bacic A, Banovic I, Tocilj J, Radonic V, et al. Laparoscopic and laparotomic cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative respiratory function. *Respiration* 2000;67:153–158.
- [392] Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella AP, et al. Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc* 2000;14:170–174.
- [393] Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, et al. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2001;15:477–483.
- [394] Hasukic S, Mesic D, Dizdarevic E, Keser D, Hadziselimovic S, Bazardzanovic M. Pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:163–165.
- [395] Zulfikaroglu B, Koc M, Soran A, Isman FK, Cinel I. Evaluation of oxidative stress in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today* 2002;32:869–874.
- [396] Luo K, Li JS, Li LT, Wang KH, Shun JM. Operative stress response and energy metabolism after laparoscopic cholecystectomy compared to open surgery. *World J Gastroenterol* 2003;9:847–850.
- [397] Bukan MH, Bukan N, Kaymakcioglu N, Tufan T. Effects of open vs. laparoscopic cholecystectomy on oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 2004;202:51–56.
- [398] Bosch F, Wehrman U, Saeger HD, Kirch W. Laparoscopic or open conventional cholecystectomy: clinical and economic considerations. *Eur J Surg* 2002;168:270–277.
- [399] Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, Clarke JR, Malet PF, Staroscik RN, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996;224:609–620.
- [400] Ludwig K, Bernhardt B, Wilhelm L, Czarnetzki HD. Gallenwegsverletzungen bei laparoskopischer Cholezystektomie. *Viszeralchirurgie* 2002;37:61–66.
- [401] AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014. 12/1 – Cholezystektomie. Qualitätsindikatoren. Göttingen 2015:1–53.
- [402] Schiedeck TH, Schulte T, Gunarsson R, Bruch HP. Laparoskopische Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis. *Minimal Invasive Chirurgie* 1997;6:48–51.
- [403] Kiviluoto T, Siren J, Luukkonen P, Kivilaakso E. Randomised trial of laparoscopic versus open cholecystectomy for acute and gangrenous cholecystitis. *Lancet* 1998;31:321–325.
- [404] Johansson M, Thune A, Nelvin L, Stiernstam M, Westman B, Lundell L. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:44–49.
- [405] Desai DC, Smink RD. Mirizzi syndrome type II: is laparoscopic cholecystectomy justified? *JSL* 1997;1:237–239.
- [406] Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Laparoscopic treatment for Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 2003;17:1573–1578.
- [407] de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholelithiasis. *Br J Surg* 2013;100:209–216.
- [408] Currò G, Iapichino G, Melita G, Lorenzini C, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JSL* 2005;9:311–315.
- [409] Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Derveniz C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010;24:407–412.
- [410] Machado NO. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotics. *JSL* 2012;16:392–400.
- [411] Conway JD, Russo MW, Shrestha R. Endoscopic stent insertion into the gallbladder for symptomatic gallbladder disease in patients with end-stage liver disease. *Gastrointest Endosc* 2005;61:32–36.
- [412] Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, Fried G, Taylor B, Wexler MJ, et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. The McGill Gallstone Treatment Group. *Lancet* 1992;340:1116–1119.
- [413] Kunz R, Orth K, Vogel J, Steinacker JM, Meitinger A, Bruckner U, et al. Laparoskopische Cholezystektomie versus Mini-Lap-Cholezystektomie. *Chirurg* 1992;63:291–295.
- [414] Tate JJ, Lau WY, Leung KL, Li AK. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. *Lancet* 1993;341:1214–1215.
- [415] McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, Ross S, Anderson JR, Morran CG, et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 1994;343:135–138.
- [416] Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240–1246.
- [417] McGinn FP, Miles AJ, Uglow M, Ozmen M, Terzi C, Humby M. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and mini-cholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374–1377.
- [418] Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ, et al. Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989–994.
- [419] Bruce DM, Smith M, Walker CB, Heys SD, Binnie NR, Gough DB, et al. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* 1999;178:232–234.
- [420] Ros A, Gustafsson L, Krook H, Nordgren CE, Thorell A, Wallin G, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg* 2001;234: 741–749.
- [421] Srivastava A, Srinivas G, Misra MC, Pandav CS, Seenu V, Goyal A. Cost-effectiveness analysis of laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy for gallstone disease. A randomized trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:497–502.
- [422] Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313–316.
- [423] Gurusamy KS, Vaughan J, Rossi M, Davidson BR. Fewer-than-four ports versus four ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD007109.
- [424] Gurusamy KS, Vaughan J, Ramamoorthy R, Fusai G, Davidson BR. Miniports versus standard ports for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006804.
- [425] Allemann P, Demartines N, Schafer M. Remains of the day: biliary complications related to single-port laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:843–851.
- [426] Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005265.
- [427] Guzman-Valdivia G. Routine administration of antibiotics to patients suffering accidental gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy is not necessary. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008;18:547–550.
- [428] Ford JA, Soop M, Du J, Loveday BP, Rodgers M. Systematic review of intraoperative cholangiography in cholecystectomy. *Br J Surg* 2012;99:160–167.
- [429] Tornqvist B, Stromberg C, Persson G, Nilsson M. Effect of intended intraoperative cholangiography and early detection of bile duct injury on survival after cholecystectomy: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e6457.

- [430] Iranmanesh P, Frossard JL, Mugnier-Konrad B, Morel P, Majno P, Nguyen-Tang T, et al. Initial cholecystectomy vs sequential common duct endoscopic assessment and subsequent cholecystectomy for suspected gallstone migration: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:137–144.
- [431] Tumer AR, Yuksek YN, Yasti AC, Gozalan U, Kama NA. Dropped gallstones during laparoscopic cholecystectomy: the consequences. *World J Surg* 2005;29:437–440.
- [432] Woodfield JC, Rodgers M, Windsor JA. Peritoneal gallstones following laparoscopic cholecystectomy: incidence, complications, and management. *Surg Endosc* 2004;18:1200–1207.
- [433] Pazouki A, Abdollahi A, Mehrabi Bahar M, Jangjoo A, Pezeshki Rad M, Aliakbarian M, et al. Evaluation of the incidence of complications of lost gallstones during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:213–215.
- [434] Vaughan J, Gurusamy KS, Davidson BR. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006798.
- [435] Gurusamy KS, Davidson C, Gluud C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005440.
- [436] Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Tesi D, Flint LM, Steinberg SM. How early is early laparoscopic treatment of acute cholecystitis? *Am J Surg* 2002;183:232–236.
- [437] Hatzidakis AA, Prassopoulos P, Petinarakis I, Sanidas E, Chrysos E, Chalkiadakis G, et al. Acute cholecystitis in high-risk patients: percutaneous cholecystostomy vs conservative treatment. *Eur Radiol* 2002;12: 1778–1784.
- [438] Vetrhus M, Soreide O, Nesvik I, Sondenaa K. Acute cholecystitis: delayed surgery or observation. A randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:985–990.
- [439] Schwesinger WH, Sirinek KR, Strodel WE. Laparoscopic cholecystectomy for biliary tract emergencies: state of the art. *World J Surg* 1999;23: 334–342.
- [440] Gutt CN, Encke J, Koninger J, Harnoss JC, Weigand K, Kipfmüller K, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258: 385–393.
- [441] Wilson RG, Macintyre IM, Nixon SJ, Saunders JH, Varma JS, King PM. Laparoscopic cholecystectomy as a safe and effective treatment for severe acute cholecystitis. *BMJ* 1992;305:394–396.
- [442] Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1275–1278.
- [443] Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg* 1990;77:737–742.
- [444] Reinders JS, Goud A, Timmer R, Kruyt PM, Witteman BJ, Smakman N, et al. Early laparoscopic cholecystectomy improves outcomes after endoscopic sphincterotomy for choledochocystolithiasis. *Gastroenterology* 2010;138: 2315–2320.
- [445] McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006233.
- [446] Elshaer M, Gravante G, Thomas K, Sorge R, Al-Hamali S, Ebdewi H. Subtotal cholecystectomy for “difficult gallbladders”: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2015;150:159–168.
- [447] Melloul E, Denys A, Demartines N, Calmes JM, Schafer M. Percutaneous drainage versus emergency cholecystectomy for the treatment of acute cholecystitis in critically ill patients: does it matter? *World J Surg* 2011;35:826–833.
- [448] Gurusamy KS, Rossi M, Davidson BR. Percutaneous cholecystostomy for high-risk surgical patients with acute calculous cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD007088.
- [449] Yeo CS, Tay VW, Low JK, Woon WW, Punamiya SJ, Shelat VG. Outcomes of percutaneous cholecystostomy and predictors of eventual cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:65–73.
- [450] Chang YR, Ahn YJ, Jang JY, Kang MJ, Kwon W, Jung WH, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in patients with high comorbidity and re-evaluation of treatment efficacy. *Surgery* 2014;155: 615–622.
- [451] McKay A, Abulfaraj M, Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients. *Surg Endosc* 2012;26:1343–1351.
- [452] Itoi T, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic gallbladder drainage for management of acute cholecystitis. *Gastrointest Endosc* 2010;71: 1038–1045.
- [453] Lill S, Rantala A, Vahlberg T, Gronroos JM. Elective laparoscopic cholecystectomy: the effect of age on conversions, complications and long-term results. *Dig Surg* 2011;28:205–209.
- [454] Kim HO, Yun JW, Shin JH, Hwang SI, Cho YK, Son BH, et al. Outcome of laparoscopic cholecystectomy is not influenced by chronological age in the elderly. *World J Gastroenterol* 2009;15:722–726.
- [455] Kuy S, Sosa JA, Roman SA, Desai R, Rosenthal RA. Age matters: a study of clinical and economic outcomes following cholecystectomy in elderly Americans. *Am J Surg* 2011;201:789–796.
- [456] Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K. Relationships of age, cholecystectomy approach and timing with the surgical and functional outcomes of elderly patients with cholecystitis. *Int J Surg* 2011;9:392–399.
- [457] Vracko J, Markovic S, Wiechel KL. Conservative treatment versus endoscopic sphincterotomy in the initial management of acute cholecystitis in elderly patients at high surgical risk. *Endoscopy* 2006;38:773–778.
- [458] Eikermann M, Siegel R, Broeders I, Dziri C, Fingerhut A, Gutt C, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the Clinical Practice Guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2012;26:3003–3039.
- [459] Flum DR, Cheadle A, Pella C, Dellinger EP, Chan L. Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003;290: 2168–2173.
- [460] Bujanda L, Calvo MM, Cabriada JL, Orive V, Capelastegui A. MRCP in the diagnosis of iatrogenic bile duct injury. *NMR Biomed* 2003;16:475–478.
- [461] Khalid TR, Casillas VJ, Montalvo BM, Centeno R, Levi JU. Using MR cholangiopancreatography to evaluate iatrogenic bile duct injury. *Am J Roentgenol* 2001;177:1347–1352.
- [462] Chaudhary A, Negi SS, Puri SK, Narang P. Comparison of magnetic resonance cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography in the evaluation of bile duct strictures after cholecystectomy. *Br J Surg* 2002;89:433–436.
- [463] Ragazzino A, De Ritis R, Mosca A, Iaccarino V, Imbriaco M. Value of MR cholangiography in patients with iatrogenic bile duct injury after cholecystectomy. *Am J Roentgenol* 2004;183:1567–1572.
- [464] Yeh TS, Jan YY, Tseng JH, Hwang TL, Jeng LB, Chen MF. Value of magnetic resonance cholangiopancreatography in demonstrating major bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1999;86: 181–184.
- [465] Cieszanowski A, Stadnik A, Lezak A, Maj E, Zieniewicz K, Rowinska-Berman K, et al. Detection of active bile leak with Gd-EOB-DTPA enhanced MR cholangiography: comparison of 20–25 min delayed and 60–180 min delayed images. *Eur J Radiol* 2013;82:2176–2182.
- [466] Kantarci M, Pirimoglu B, Karabulut N, Bayraktutan U, Ogul H, Ozturk G, et al. Non-invasive detection of biliary leaks using Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography: comparison with T2-weighted MR cholangiography. *Eur Radiol* 2013;23:2713–2722.
- [467] Alegre Castellanos A, Molina Granados JF, Escibano Fernandez J, Gallardo Munoz I, Trivino Tarradas Fde A. Early phase detection of bile leak after hepatobiliary surgery: value of Gd-EOB-DTPA-enhanced MR cholangiography. *Abdom Imaging* 2012;37:795–802.
- [468] Salvolini L, Urbinati C, Valeri G, Ferrara C, Giovagnoni A. Contrast-enhanced MR cholangiography (MRCP) with Gd-EOB-DTPA in evaluating biliary complications after surgery. *Radiol Med* 2012;117:354–368.
- [469] Barkun JS, Fried GM, Barkun AN, Sigman HH, Hinchey EJ, Garzon J, et al. Cholecystectomy without operative cholangiography. Implications for common bile duct injury and retained common bile duct stones. *Ann Surg* 1993;218:371–379.
- [470] Prat F, Pelletier G, Ponchon T, Fritsch J, Meduri B, Boyer J, et al. What role can endoscopy play in the management of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy? *Endoscopy* 1997;29:341–348.
- [471] Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.). Diagnosis and treatment of common bile duct stones (CBDs). Results of a consensus development conference. *Surg Endosc* 1998;12: 856–864.
- [472] Caputo L, Aitken DR, Mackett MC, Robles AE. Iatrogenic bile duct injuries. The real incidence and contributing factors - implications for laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1992;58:766–771.
- [473] Russell JC, Walsh SJ, Mattie AS, Lynch JT. Bile duct injuries, 1989–1993. A statewide experience. *Connecticut Laparoscopic Cholecystectomy Registry. Arch Surg* 1996;131:382–388.
- [474] Van de Sande S, Bossens M, Parmentier Y, Gigot JF. National survey on cholecystectomy related bile duct injury - public health and financial aspects in Belgian hospitals - 1997. *Acta Chir Belg* 2003;103:168–180.

- [475] Krahenbuhl L, Sclabas G, Wente MN, Schafer M, Schlumpf R, Buchler MW. Incidence, risk factors, and prevention of biliary tract injuries during laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. *World J Surg* 2001;25: 1325–1330.
- [476] Soderlund C, Frozanpor F, Linder S. Bile duct injuries at laparoscopic cholecystectomy: a single-institution prospective study. *Acute cholecystitis indicates an increased risk. World J Surg* 2005;29:987–993.
- [477] Southern SC. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Engl J Med* 1991;324:1073–1078.
- [478] Z'Graggen K, Wehrli H, Metzger A, Buehler M, Frei E, Klaiber C. Complications of laparoscopic cholecystectomy in Switzerland. A prospective 3-year study of 10,174 patients. *Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery. Surg Endosc* 1998;12:1303–1310.
- [479] Chuang KI, Corley D, Postlethwaite DA, Merchant M, Harris HW. Does increased experience with laparoscopic cholecystectomy yield more complex bile duct injuries? *Am J Surg* 2012;203:480–487.
- [480] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006231.
- [481] Adamsen S, Hansen OH, Funch-Jensen P, Schulze S, Stage JG, Wara P. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective nationwide series. *J Am Coll Surg* 1997;184:571–578.
- [482] Downs SH, Black NA, Devlin HB, Royston CM, Russell RC. Systematic review of the effectiveness and safety of laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:241–253.
- [483] Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Small-incision versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004788.
- [484] Bismuth H, Hertz M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995;180:101–125.
- [485] Neuhaus P, Schmidt SC, Hintze RE, Adler A, Veltke W, Raakow R, et al. Classification and treatment of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 2000;71:166–173.
- [486] Bergman JJ, van den Brink GR, Rauws EA, de Wit L, Obertop H, Huibregtse K, et al. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1996;38:141–147.
- [487] Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg* 2001;25:1241–1244.
- [488] Way LW, Stewart L, Gantert W, Liu K, Lee CM, Whang K, et al. Causes and prevention of laparoscopic bile duct injuries: analysis of 252 cases from a human factors and cognitive psychology perspective. *Ann Surg* 2003;237: 460–469.
- [489] Iannelli A, Paineau J, Hamy A, Schneck AS, Schaff C, Gugenheim J. Primary versus delayed repair for bile duct injuries sustained during cholecystectomy: results of a survey of the Association Francaise de Chirurgie. *HPB* 2013;15:611–616.
- [490] Dageforde LA, Landman MP, Feurer ID, Poulou B, Pinson CW, Moore DE. A cost-effectiveness analysis of early vs late reconstruction of iatrogenic bile duct injuries. *J Am Coll Surg* 2012;214:919–927.
- [491] Al-Ghnam R, Benjamin IS. Long-term outcome of hepaticojejunostomy with routine access loop formation following iatrogenic bile duct injury. *Br J Surg* 2002;89:1118–1124.
- [492] Gerritsen JJ. Benigne galwegstrictuur en galwegreconstructie. Proefschrift: Universiteit van Amsterdam; 1990.
- [493] Huang CS, Lein HH, Tai FC, Wu CH. Long-term results of major bile duct injury associated with laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1362–1367.
- [494] Landman MP, Feurer ID, Moore DE, Zaydfudim V, Pinson CW. The long-term effect of bile duct injuries on health-related quality of life: a meta-analysis. *HPB* 2013;15:252–259.
- [495] Borly L, Anderson IB, Bardram L, Christensen E, Sehested A, Kehlet H, et al. Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1144–1152.
- [496] Luman W, Adams WH, Nixon SN, McIntyre IM, Hamer-Hodges D, Wilson G, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut* 1996;39:863–866.
- [497] Okoro N, Patel A, Goldstein M, Narahari N, Cai Q. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis. *Gastrointest Endosc* 2008;68:69–74.
- [498] Abeyesuriya V, Deen KI, Navarathne NM. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:248–253.
- [499] Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, Pauls Q, Fogel E, Tarnasky P, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2101–2109.
- [500] Stain SC, Marsri LS, Froes ET, Sharma V, Parekh D. Laparoscopic cholecystectomy: laboratory predictors of choledocholithiasis. *Am Surg* 1994;60: 767–771.
- [501] Koo KP, Traverso LW. Do preoperative indicators predict the presence of common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 1996;171:495–499.
- [502] Alponat A, Kum CK, Rajnakova A, Koh BC, Goh PM. Predictive factors for synchronous common bile duct stones in patients with cholelithiasis. *Surg Endosc* 1997;11:928–932.
- [503] Kama NA, Atli M, Doganay M, Kologlu M, Reis E, Dolapci M. Practical recommendations for the prediction and management of common bile duct stones in patients with gallstones. *Surg Endosc* 2001;15:942–945.
- [504] Collins C, Maguire D, Ireland A, Fitzgerald E, O'Sullivan GC. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Ann Surg* 2004;239:28–33.
- [505] Menezes N, Marson LP, debeaux AC, Muir IM, Auld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. *Br J Surg* 2000;87: 1176–1181.
- [506] Sgourakis G, Dedemadi G, Stamatelopoulos A, Leandros E, Voros D, Karaliotas K. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era. *World J Gastroenterol* 2005;11:3267–3272.
- [507] Shiozawa S, Tsuchiya A, Kim DH, Usui T, Masuda T, Kubota K, et al. Useful predictive factors of common bile duct stones prior to laparoscopic cholecystectomy for gallstones. *Hepatogastroenterology* 2005;52: 1662–1665.
- [508] Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1171–1173.
- [509] Caddy GR, Kirby J, Kirk SJ, Allen MJ, Moorehead RJ, Tham TC. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy. *Ulster Med J* 2005;74:108–112.
- [510] Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, Choury A, Marty O, Giostra E, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:175–179.
- [511] Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986;31:449–453.
- [512] Onken JE, Brazer SR, Eisen GM, Williams DM, Bouras EP, DeLong ER, et al. Predicting the presence of choledocholithiasis in patients with symptomatic cholelithiasis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:762–767.
- [513] Patwardhan RV, Smith OJ, Farmelant MH. Serum transaminase levels and cholescintigraphic abnormalities in acute biliary tract obstruction. *Arch Intern Med* 1987;147:1249–1253.
- [514] Barkun AN, Barkun JS, Fried GM, Ghitulescu G, Steinmetz O, Pham C, et al. Useful predictors of bile duct stones in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *McGill Gallstone Treatment Group. Ann Surg* 1994;220: 32–39.
- [515] Peng WK, Sheikh Z, Paterson-Brown S, Nixon SJ. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis. *Br J Surg* 2005;92:1241–1247.
- [516] Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Starosck R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:450–455.
- [517] Hunt DR. Common bile duct stones in non-dilated bile ducts? An ultrasound study. *Australas Radiol* 1996;40:221–222.
- [518] Rickes S, Treiber G, Monkemuller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:838–843.
- [519] Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2900–2904.
- [520] Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. EUS for suspected choledocholithiasis: do benefits outweigh costs? A prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:510–518.
- [521] De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:367–374.

- [522] de Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49:26–31.
- [523] Ainsworth AP, Rafaelsen SR, Wamberg PA, Durup J, Pless TK, Mortensen MB. Is there a difference in diagnostic accuracy and clinical impact between endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography? *Endoscopy* 2003;35:1029–1032.
- [524] Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54:271–275.
- [525] Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;42:225–231.
- [526] Prat F, Meduri B, Ducot B, Chiche R, Salimbeni-Bartolini R, Pelletier G. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests. *Ann Surg* 1999;229:362–368.
- [527] Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for diagnosing choledocholithiasis: a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997;45:143–146.
- [528] Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Stimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD011549.
- [529] Mitchell SE, Clark RA. A comparison of computed tomography and sonography in choledocholithiasis. *Am J Roentgenol* 1984;142:729–733.
- [530] Pickuth D. Radiologic diagnosis of common bile duct stones. *Abdom Imaging* 2000;25:618–621.
- [531] Laokpessi A, Bouillet P, Sautereau D, Cessot F, Desport JC, Le Sidaner A, et al. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2354–2359.
- [532] Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg* 1992;79:655–658.
- [533] Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:6551–6555.
- [534] Saharia PC, Cameron JL. Clinical management of acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;142:369–372.
- [535] O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg* 1982;117: 437–441.
- [536] Boey JH, Way LW. Acute cholangitis. *Ann Surg* 1980;191:264–270.
- [537] Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1974;290:484–487.
- [538] Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003630.
- [539] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1–e15.
- [540] Oria A, Frider B, Alvarez J, Chiappetta L, Souto N, Fontana JJ. Biliary and pancreatic obstruction during gallstone migration. *Int J Pancreatol* 1988;3:157–164.
- [541] Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg* 1984;71:230–233.
- [542] Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg* 2013;37:156–161.
- [543] Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Wong Y, Poon RT, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:423–431.
- [544] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 1863–1866.
- [545] Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of 'idiopathic' pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:450–453.
- [546] Makary MA, Duncan MD, Harmon JW, Freeswick PD, Bender JS, Bohlman M, et al. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241: 119–124.
- [547] Moon JH, Cho YD, Cha SW, Cheon YK, Ahn HC, Kim YS, et al. The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1051–1057.
- [548] Morris-Stiff G, Al-Allak A, Frost B, Lewis WG, Puntis MC, Roberts A. Does endoscopic ultrasound have anything to offer in the diagnosis of idiopathic acute pancreatitis? *JOP* 2009;10:143–146.
- [549] Möller M, Gustafsson U, Rasmussen F, Persson G, Thorell A. Natural course vs interventions to clear common bile duct stones: data from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (GallRiks). *JAMA Surg* 2014;149:1008–1013.
- [550] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, Fossard DP. Prospective randomised study of preoperative endoscopic sphincterotomy versus surgery alone for common bile duct stones. *BMJ* 1987;294:470–474.
- [551] Cuschieri A, Croce E, Faggioni A, Jakimowicz J, Lacy A, Lezoche E, et al. EAES ductal stone study. Preliminary findings of multi-center prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management. *Surg Endosc* 1996;10:1130–1135.
- [552] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–918.
- [553] Heo JH, Kang DH, Jung HJ, Kwon DS, An JK, Kim BS, et al. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile-duct stones. *Gastrointest Endosc* 2007;66:720–726.
- [554] Teoh AY, Cheung FK, Hu B, Pan YM, Lai LH, Chiu PW, et al. Randomized trial of endoscopic sphincterotomy with balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy alone for removal of bile duct stones. *Gastroenterology* 2013;144:341–345.
- [555] Yang XM, Hu B. Endoscopic sphincterotomy plus large-balloon dilation vs endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:9453–9460.
- [556] Gurusamy K, Sahay SJ, Burroughs AK, Davidson BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg* 2011;98:908–916.
- [557] Gurusamy K, Wilson E, Burroughs AK, Davidson BR. Intra-operative vs pre-operative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and common bile duct stones: cost-utility and value-of-information analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:15–29.
- [558] Wang B, Guo Z, Liu Z, Wang Y, Si Y, Zhu Y, et al. Preoperative versus intraoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones: system review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2454–2465.
- [559] Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003327.
- [560] Alexakis N, Connor S. Meta-analysis of one- vs. two-stage laparoscopic/endoscopic management of common bile duct stones. *HPB* 2012;14:254–259.
- [561] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005641.
- [562] Yin Z, Xu K, Sun J, Zhang J, Xiao Z, Wang J, et al. Is the end of the T-tube drainage era in laparoscopic choledochotomy for common bile duct stones is coming? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2013;257:54–66.
- [563] Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:82–87.
- [564] Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, Fielding GA, Cowen AE, Roberts RK, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:188–192.
- [565] Reinders JS, Gouma DJ, Ubbink DT, van Ramshorst B, Boerma D. Transcystic or transductal stone extraction during single-stage treatment of choledocholithiasis: a systematic review. *World J Surg* 2014;38:2403–2411.
- [566] Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP. Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 1998;351:159–161.
- [567] Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after open common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005640.
- [568] Hui CK, Liu CL, Lai KC, Chan SC, Hu WH, Wong WM, et al. Outcome of emergency ERCP for acute cholangitis in patients 90 years of age and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1153–1158.

- [569] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
- [570] Keaveny AP. Infections of the bile ducts. In: Afdal NH, editor. Gallbladder and biliary tract diseases. Basel: Marcel Dekker; 2000. p. 773–821.
- [571] van Erpecum KJ. Gallstone disease. Complications of bile-duct stones: acute cholangitis and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1139–1152.
- [572] Mayumi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Sekimoto M, et al. Results of the Tokyo Consensus Meeting Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:114–121.
- [573] Leese T, Neoptolemos JP, Baker AR, Carr-Locke DL. Management of acute cholangitis and the impact of endoscopic sphincterotomy. *Br J Surg* 1986;73:988–992.
- [574] Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* 1997;132:1129–1133.
- [575] Hui CK, Lai KC, Wong WM, Yuen MF, Lam SK, Lai CL. A randomised controlled trial of endoscopic sphincterotomy in acute cholangitis without common bile duct stones. *Gut* 2002;51:245–247.
- [576] Sharma BC, Kumar R, Agarwal N, Sarin SK. Endoscopic biliary drainage by nasobiliary drain or by stent placement in patients with acute cholangitis. *Endoscopy* 2005;37:439–443.
- [577] Lee DW, Chan AC, Lam YH, Ng EK, Lau JY, Law BK, et al. Biliary decompression by nasobiliary catheter or biliary stent in acute suppurative cholangitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56:361–365.
- [578] Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
- [579] Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988;2:979–983.
- [580] Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993;328:228–232.
- [581] Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009779.
- [582] Cohen ME, Slezak L, Wells CK, Andersen DK, Topazian M. Prediction of bile duct stones and complications in gallstone pancreatitis using early laboratory trends. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3305–3311.
- [583] Acosta JM, Rubio Galli OM, Rossi R, Chinellato AV, Pellegrini CA. Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1997;184:499–505.
- [584] Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne H, Lee MJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 1999;54:604–614.
- [585] Aronson N, Flamm CR, Mark D, Lefevre F, Bohn RL, Finkelstein B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Evid Rep Technol Assess* 2002;50:1–369.
- [586] Materne R, van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, et al. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000;32:3–9.
- [587] Aubé C, Delorme B, Yzet T, Burtin P, Lebigot J, Pessaix P, et al. MR cholangiopancreatography versus endoscopic sonography in suspected common bile duct lithiasis: a prospective, comparative study. *Am J Roentgenol* 2005;184:55–62.
- [588] Guibaud L, Bret PM, Reinhold C, Atri M, Barkun AN. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology* 1995;197:109–115.
- [589] Chan YL, Chan AC, Lam WW, Lee DW, Chung SS, Sung JJ, et al. Choledocholithiasis: comparison of MR cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1996;200:85–89.
- [590] Reuther G, Kiefer B, Tuchmann A, Pesendorfer FX. MR-Cholangiopancreatography as a single-shot projection: techniques and results of 200 examinations. *Röfo* 1996;165:535–543.
- [591] Pavone P, Laghi A, Lomanto D, Fiocca F, Panebianco V, Catalano C, et al. MR cholangiography (MRC) in the evaluation of CBD stones before laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997;11:982–985.
- [592] Adamek HE, Albert J, Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann JF. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998;43:680–683.
- [593] Holzknecht N, Gauger J, Sackmann M, Thoeni RF, Schurig J, Holl J, et al. Breath-hold MR cholangiography with snapshot techniques: prospective comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Radiology* 1998;206:657–664.
- [594] Lomas DJ, Bearcroft PW, Gimson AE. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of a breath-hold 2D projection technique with diagnostic ERCP. *Eur Radiol* 1999;9:1411–1417.
- [595] Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Rocher L, Fritsch J, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocholithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999;44:118–122.
- [596] Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:520–527.
- [597] Demartines N, Eisner L, Schnabel K, Fried R, Zuber M, Harder F. Evaluation of magnetic resonance cholangiography in the management of bile duct stones. *Arch Surg* 2000;135:148–152.
- [598] Soto JA, Alvarez O, Munera F, Velez SM, Valencia J, Ramirez N. Diagnosing bile duct stones: comparison of unenhanced helical CT, oral contrast-enhanced CT cholangiography, and MR cholangiography. *Am J Roentgenol* 2000;175:1127–1134.
- [599] Soto JA, Barish MA, Alvarez O, Medina S. Detection of choledocholithiasis with MR cholangiography: comparison of three-dimensional fast spin-echo and single- and multisection half-Fourier rapid acquisition with relaxation enhancement sequences. *Radiology* 2000;215:737–745.
- [600] Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol* 2000;41:269–272.
- [601] Boraschi P, Gigoni R, Braccini G, Lamacchia M, Rossi M, Falaschi F. Detection of common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy. Evaluation with MR cholangiography. *Acta Radiol* 2002;43:593–598.
- [602] Calvo MM, Bujanda L, Calderon A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, et al. Role of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected choledocholithiasis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:422–428.
- [603] Hakansson K, Ekberg O, Hakansson HO, Leander P. MR and ultrasound in screening of patients with suspected biliary tract disease. *Acta Radiol* 2002;43:80–86.
- [604] Hussein FM, Alsumait B, Aman S, Sinan T, Alkandari K, da Hniya MH, et al. Diagnosis of choledocholithiasis and bile duct stenosis by magnetic resonance cholangiogram. *Australas Radiol* 2002;46:41–46.
- [605] Jendresen MB, Thorboll JE, Adamsen S, Nielsen H, Gronvall S, Hart-Hansen O. Preoperative routine magnetic resonance cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Eur J Surg* 2002;168:690–694.
- [606] Kim TK, Kim BS, Kim JH, Ha HK, Kim PN, Kim AY, et al. Diagnosis of intrahepatic stones: superiority of MR cholangiopancreatography over endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 2002;179:429–434.
- [607] Kim JH, Kim MJ, Park SI, Chung JJ, Song SY, Kim KS, et al. MR cholangiography in symptomatic gallstones: diagnostic accuracy according to clinical risk group. *Radiology* 2002;224:410–416.
- [608] Taylor AC, Little AF, Hennessy OF, Banting SW, Smith PJ, Desmond PV. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for noninvasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002;55:17–22.
- [609] Urban M, Holzer B, Sebesta C, Schmid L, Schiessel R, Hruby W, et al. Efficacy of diagnosis of mechanical cholestasis by magnetic resonance cholangiography. *World J Surg* 2002;26:353–358.
- [610] Griffin N, Wastle ML, Dunn WK, Ryder SD, Beckingham JJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:809–813.
- [611] Kats J, Kraai M, Dijkstra AJ, Koster K, Ter Borg F, Hazenberg HJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography as a diagnostic tool for common bile duct stones: a comparison with ERCP and clinical follow-up. *Dig Surg* 2003;20:32–37.
- [612] Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547–557.
- [613] Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, Thomas S, Blakeborough T, Walters SJ, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance

- cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004;8:1–89.
- [614] Verma D, Kapadia A, Eisen GM, Adler DG. EUS vs MRCP for detection of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:248–254.
- [615] Venneman NG, Renooij W, Rehfeld JF, VanBerge-Henegouwen GP, Go PM, Broeders IA, et al. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology* 2005;41: 738–746.
- [616] Acosta JM, Katkhouda N, Debian KA, Groshen SG, Tsao-Wei DD, Berne TV. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2006;243:33–40.
- [617] Hammarström LE, Andersson R, Stridbeck H, Ihse I. Influence of bile duct stones on patient features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis. *World J Surg* 1999;23: 12–17.
- [618] De Waele B, Peterson T, Smekens L, Willems G. Common bile duct stones in acute biliary pancreatitis: an endoscopic study. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:248–250.
- [619] Ar buckle J, Isla A. Acute pancreatitis - update 2006. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for endoscopic surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 377–386.
- [620] van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860–866.
- [621] da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261–1268.
- [622] Aboulain A, Chan T, Yaghoobian A, Kaji AH, Putnam B, Neville A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2010;251:615–619.
- [623] Bouwense SA, Bakker OJ, van Santvoort HC, Boerma D, van Ramshorst B, Gooszen HG, et al. Safety of cholecystectomy in the first 48 hours after admission for gallstone pancreatitis not yet proven. *Ann Surg* 2011;253: 1053–1054.
- [624] Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD010326.
- [625] Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004;239:741–749.
- [626] Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE. Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1–5.
- [627] Ito K, Ito H, Whang EE. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J Gastrointest Surg* 2008;12: 2164–2170.
- [628] Yoshimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsumoto S, Kuroda Y. Choledochoscopic electrohydraulic lithotripsy and lithotomy for stones in the common bile duct, intrahepatic ducts, and gallbladder. *Ann Surg* 1989;210:576–582.
- [629] Pitt HA, Venbrux AC, Coleman J, Prescott CA, Johnson MS, Osterman FA, et al. Intrahepatic stones. The transhepatic team approach. *Ann Surg* 1994;219:527–537.
- [630] Liu CL, Fan ST, Wong J. Primary biliary stones: diagnosis and management. *World J Surg* 1998;22:1162–1166.
- [631] Tsui WM, Lam PW, Lee WK, Chan YK. Primary hepatolithiasis, recurrent pyogenic cholangitis, and oriental cholangiohepatitis: a tale of 3 countries. *Adv Anat Pathol* 2011;18:318–328.
- [632] Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117–1137.
- [633] Kusano T, Isa T, Ohtsubo M, Yasaka T, Furukawa M. Natural progression of untreated hepatolithiasis that shows no clinical signs at its initial presentation. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:114–117.
- [634] Park DH, Kim MH, Lee SS, Lee SK, Kim KP, Han JM, et al. Accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography for locating hepatolithiasis and detecting accompanying biliary strictures. *Endoscopy* 2004;36: 987–992.
- [635] Di Carlo I, Sauvanet A, Belghiti J. Intrahepatic lithiasis: a Western experience. *Surg Today* 2000;30:319–322.
- [636] Kim KH, Sung CK, Park BG, Kim WG, Ryu SK, Kim KS, et al. Clinical significance of intrahepatic biliary stricture in efficacy of hepatic resection for intrahepatic stones. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5: 303–308.
- [637] Lee TY, Chen YL, Chang HC, Chan CP, Kuo SJ. Outcomes of hepatectomy for hepatolithiasis. *World J Surg* 2007;31:479–482.
- [638] Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Lee JS, Shim CS. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis. *Surgery* 2009;146:843–853.
- [639] Uenishi T, Hamba H, Takemura S, Oba K, Ogawa M, Yamamoto T, et al. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009;198: 199–202.
- [640] Adamek HE, Schneider AR, Adamek MU, Jakobs R, Buttman A, Benz C, et al. Treatment of difficult intrahepatic stones by using extracorporeal and intracorporeal lithotripsy techniques: 10 years' experience in 55 patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1157–1161.
- [641] Maetani I, Ishiguro J, Ogawa S, Sato M, Igarashi Y, Sakai Y. Percutaneous choledochoscopic treatment of intrahepatic stones, including management of associated biliary stenoses. *Endoscopy* 1999;31:456–459.
- [642] Jeng KS, Sheen IS, Yang FS. Are modified procedures significantly better than conventional procedures in percutaneous transhepatic treatment for complicated right hepatolithiasis with intrahepatic biliary strictures? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:597–601.
- [643] Wu YW, Jian YP, Liang JS, Zhong W, Yang ZW. The treatment of intrahepatic calculosis by applying helix hydro-jet lithotripsy under video choledochoscopy: a report of 30 cases. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:355–358.
- [644] Okugawa T, Tsuyuguchi T, Sudhamshu KC, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2002;56:366–371.
- [645] Yeh YH, Huang MH, Yang JC, Mo LR, Lin J, Yueh SK. Percutaneous transhepatic cholangioscopy and lithotripsy in the treatment of intrahepatic stones: a study with 5 year follow-up. *Gastrointest Endosc* 1995;42:13–18.
- [646] Lee SK, Seo DW, Myung SJ, Park ET, Lim BC, Kim HJ, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment for hepatolithiasis: an evaluation of long-term results and risk factors for recurrence. *Gastrointest Endosc* 2001;53:318–323.
- [647] Huang MH, Chen CH, Yang JC, Yang CC, Yeh YH, Chou DA, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2655–2662.
- [648] Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005;41:359–365.
- [649] Ko CW, Napolitano PG, Lee SP, Schulte SD, Ciol MA, Beresford SA. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol* 2014;31:39–48.
- [650] Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2263–2268.
- [651] Hiatt JR, Hiatt JC, Williams RA, Klein SR. Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. *Am J Surg* 1986;151:263–265.
- [652] McKellar DP, Anderson CT, Boynton CJ, Peoples JB. Cholecystectomy during pregnancy without fetal loss. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:465–468.
- [653] Ghuman E, Barry M, Grace PA. Management of gallstones in pregnancy. *Br J Surg* 1997;84:1646–1650.
- [654] Erekson EA, Brousseau EC, Dick-Biascoechea MA, Ciarleglio MM, Lockwood CJ, Pettker CM. Maternal postoperative complications after nonobstetric antenatal surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2639–2644.
- [655] Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599–608.
- [656] Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25:3479–3492.
- [657] Othman MO, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012;76:564–569.
- [658] Glasgow RE, Visser BC, Harris HW, Patti MG, Kilpatrick SJ, Mulvihill SJ. Changing management of gallstone disease during pregnancy. *Surg Endosc* 1998;12:241–246.
- [659] Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511–515.

- [660] Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N, Stain SC, Garry D, Parekh D, et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg* 1999;178:545–548.
- [661] Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer EA, Bergamaschi R, Bonjer HJ, Cuschieri A, et al. The EAES Clinical Practice Guidelines on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. In: Neugebauer EA, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, editors. EAES guidelines for endoscopic surgery. Twelve years evidence-based surgery in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006. p. 39–85.
- [662] Curet MJ. Laparoscopy during pregnancy. In: Scott-Conner CE, editor. The SAGES manual: fundamentals of laparoscopy, thoracoscopy, and GI endoscopy. New York: Springer; 2006. p. 84–89.
- [663] Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308–311.
- [664] Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, et al. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:287–292.
- [665] Menees S, Elta G. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:41–57.
- [666] Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453–461.
- [667] Inamdhar S, Berzin TM, Sejpal DV, Pleskow DK, Chuttani R, Sawhney MS, et al. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:107–114.
- [668] Jorgensen JE, Rubenstein JH, Goodsitt MM, Elta GH. Radiation doses to ERCP patients are significantly lower with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2010;72:58–65.
- [669] Uomo G, Manes G, Picciotto FP, Rabitti PG. Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis in pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:250–252.
- [670] Wu W, Faigel DO, Sun G, Yang Y. Non-radiation endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis during pregnancy. *Dig Endosc* 2014;26:691–700.