



ARTIGO ORIGINAL

A COMPOSIÇÃO QUÍMICA DOS CÁLCULOS DA VESÍCULA BILIAR: UM ESTUDO EM PACIENTES DE SANTA CATARINA**THE CHEMICAL COMPOSITION OF GALLSTONES: A STUDY IN PATIENTS FROM SANTA CATARINA**

Marcelo Bianchini Teive¹
Margel Pivetta Cantarelli²
Ana Caroline Mendes³
Gisele Dametto⁴
Camila Matiollo⁵

RESUMO

Objetivo: investigar a composição química dos cálculos da vesícula biliar em pacientes colecistectomizados no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) naturais e procedentes do estado de Santa Catarina e relacionar com parâmetros epidemiológicos e fatores de risco. **Método:** os cálculos de 117 pacientes naturais e procedentes do estado de Santa Catarina operados consecutivamente em 2015 no HU - UFSC foram analisados por método bioquímico para determinação da sua composição sendo classificados em cálculos de colesterol, mistos e pigmentados. Os pacientes doadores foram submetidos à entrevista para coleta de dados demográficos e epidemiológicos. Dosagens séricas de colesterol e triglicerídeos também foram realizadas. **Resultados:** a análise dos dados revelou que os cálculos de colesterol foram predominantes seguidos dos do tipo misto e por último dos pigmentados. Os fatores de risco tradicionais para litíase mostraram significância estatística. **Conclusão:** este estudo confirma a maior prevalência de cálculos de colesterol em uma população geral. Os fatores de risco clássicos não se associam a tipos específicos de cálculos biliares. Os cálculos tipo pigmentados não foram significativamente associados com a presença dos fatores de risco clássicos para colelitíase

Descritores: Cálculos biliares. Vesícula biliar. Colelitíase.

ABSTRACT

Objective: to determine the chemical composition of gallstones in patients submitted to cholecystectomy in the University Hospital (HU) at the Federal University of Santa Catarina (UFSC) and correlate with epidemiological features and risk factors. **Methods:** Gallstones of 117 patients born and living in Santa Catarina state who undergone cholecystectomy at the UFSC / HU in 2015 were analyzed to determine their chemical composition and classified in: cholesterol, mixed and pigmented types. The patients were interviewed to obtain data about

¹ Professor Associado, Doutor em Ciências Médicas pela UFSC- Departamento de Cirurgia. UFSC - marceloteive@gmail.com

² Margel Pivetta Cantarelli- Médica- ex-aluna -UFSC - margelpcantarelli@gmail.com

³ Ana Caroline Mendes- Médica-ex-aluna- UFSC - a.carolm@hotmail.com

⁴ Gisele Dametto – Farmacêutica– ex-residente –Hospital Universitário-UFSC - giseledametto@gmail.com

⁵ Camila Matiollo- Farmacêutica-Bioquímica, Mestre- Divisão de Análises Clínicas, Hospital Universitário. UFSC
camilamatiollo@yahoo.com.br



demographics, epidemiological features and risk factors for lithiasis. Blood samples for cholesterol and triglycerides levels were also taken. **Results:** Data analysis revealed that cholesterol stones were predominant followed by mixed and pigmented ones. **Conclusion:** This study confirms greater prevalence of cholesterol stones in a general population. Classical risk factors are not associated with specific types of gallstones. Pigmented stones were not significantly associated with classical risk factors for cholelithiasis.

Keywords: Gallstones. Gallbladder. Cholelithiasis.

INTRODUÇÃO

Os cálculos da vesícula biliar são um dos problemas de saúde mais comuns no mundo desenvolvido comprometendo fortemente os orçamentos destinados à saúde nos países afetados por essa doença. Estudos de necropsias em adultos revelaram cálculos em 12% dos homens e 24% das mulheres. A prevalência varia dependendo das populações estudadas. No Reino Unido são realizadas mais de 50.000 colecistectomias e nos Estados Unidos 700.000 anualmente(1).

Em países com alta prevalência de litíase como o Chile a taxa de colecistectomias é de 224 para cada 100.000 habitantes(2).

No Brasil dados do DATASUS mostram que 192.519 colecistectomias foram realizadas em 2015.(<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>). O Hospital Universitário da UFSC é um centro de referência para cirurgia biliar no estado de Santa Catarina.

Muitos estudos epidemiológicos indicam que os cálculos com predomínio de colesterol tem a sua formação influenciada por anormalidades metabólicas como obesidade, hiperinsulinemia e diabetes tipo 2. Outros fatores como inatividade física e alta ingestão de alimentos hipercalóricos estão ligados à obesidade e a síndrome metabólica com consequente aumento na síntese de colesterol hepático e dessa forma aumento do risco de formação de cálculos de colesterol(2).

Além desses fatores existe uma clara evidência de determinantes genéticos influenciando na formação dos cálculos biliares demonstrada em inúmeros trabalhos inclusive com a identificação dos genes envolvidos no processo(2-5).

Vários perfis de composição química de cálculos biliares em diferentes regiões do mundo estão disponíveis na literatura.



Um estudo realizado na Nova Zelândia aponta para a forte influência do fator genético na composição dos cálculos vesiculares o que nos estimulou a realizar esse estudo na população catarinense cujo perfil genético tem forte influência de europeus devido à colonização portuguesa, alemã e italiana. O conhecimento da composição química dos cálculos poderia ser importante quando se consideram estratégias de prevenção e tratamento de doenças muito prevalentes e com alto custo financeiro para o estado⁽⁶⁾.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina tendo recebido o número 923.953.

Um cálculo da vesícula biliar de cada um de 117 pacientes colecistectomizados no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) entre Janeiro e Novembro de 2015 foi obtido por doação do paciente mediante Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes deveriam ser naturais e procedentes de Santa Catarina, não estarem ingerindo drogas que interferissem na litogênese ou terem sido submetidos a procedimentos cirúrgicos ou condições clínicas que favorecessem a formação de cálculos biliares.

Quando da coleta do cálculo, um questionário com dados demográficos, étnicos e de fatores de risco para colelitíase era aplicado.

Os cálculos eram acondicionados em frascos plásticos e encaminhados para o Laboratório de Análise Clínicas do HU/UFSC para serem analisados conforme protocolo previamente elaborado. Após análise química foram rotulados de acordo com a classificação japonesa para cálculos da vesícula biliar: cálculos de colesterol, mistos e pigmentados dependendo do conteúdo de colesterol ser maior que 70%, entre 30% e 70% e menor que 30% respectivamente⁽⁷⁾.

Análises químicas:

Análises químicas foram realizadas em 117 cálculos vesiculares. Os cálculos foram transformados em pó em um almofariz e analisados quimicamente por métodos colorimétricos para colesterol e bilirrubina. As soluções testes para determinação do colesterol foram



preparadas dissolvendo 1 mg de pó de cálculo em 0,125 ml de água destilada e 1,125 ml de álcool isopropílico. Essas soluções foram submetidas a ultrassom por 10 minutos e então usadas para determinação do colesterol total de acordo com as instruções do fabricante (Bioclin-Cholesterol reagente kit – K083). As soluções testes para determinação de bilirrubina foram preparadas dissolvendo 1 mg do pó de cálculo em 1 ml de DMSO/acetona-HCl 1 M (90:9:1). Essas soluções foram submetidas a ultrassom por 15 minutos protegidas da luz e usadas para determinação de bilirrubina total de acordo com as instruções do fabricante (Bioclin- Bilirrubin reagente kit – K005)(8).

Análise estatística:

Os dados da composição química dos cálculos e das informações colhidas na entrevista foram tratados pelo pacote estatístico SPSS v 12.

Foram computadas as frequências nominais e percentuais dos tipos de cálculos. Análises univariadas para comparações entre os tipos de cálculos incluíram testes do qui-quadrado com correção de Yates para testar as associações das variáveis demográficas com o tipo de cálculo. Análise de variância unifatorial foi utilizada para comparações das variáveis contínuas idade e IMC entre os tipos de cálculos.

RESULTADOS

O percentual dos três tipos de cálculos são apresentados na Tabela 1. O cálculo de colesterol foi predominante na amostra (67,9 %) seguido pelo cálculo do tipo misto (25,7 %) e do cálculo pigmentado (6,4 %).

A Tabela 2 mostra as variáveis estudadas. Nenhuma delas apresentou significância estatística ($p < 0,05$) exceto os fatores de risco clássicos para litíase que apresentaram significância estatística entre os tipos de cálculos. Nesse item os cálculos de colesterol tiveram um percentual de 38,9 %, os mistos 44,4% e os pigmentados 16,7 %. Na tabela esses dados, variáveis categóricas, são expressas como frequência nominal e percentual. Houve dados incompletos em oito pacientes.



DISCUSSÃO

O estudo revelou que 67,9 % dos pacientes tinham cálculo de colesterol, 25,7% cálculos mistos e 6,4% cálculos pigmentados.

No estudo as variáveis estudadas, quando relacionadas aos tipos de cálculo, não tiveram significância estatística. Os fatores de risco tradicionais (sexo, idade, paridade e obesidade) mostraram significância estatística quando analisados para a ocorrência de litíase de uma forma geral.

Um estudo da Nova Zelândia mostrou que três quartos dos cálculos nos indivíduos de origem europeia eram de colesterol diferentemente dos cálculos pigmentados que foram mais comuns entre os de origem asiática. Naquele país os cálculos mistos foram relativamente raros o que difere da nossa amostra. Também observaram uma relação entre os cálculos de colesterol e o IMC. Não houve, como no presente estudo, relação significativa entre o tipo de cálculo e historia familiar ou sexo(6).

Um estudo realizado no Brasil mostrou que a maioria dos cálculos vesiculares era de colesterol o que coincide com os achados deste trabalho(9).

Um trabalho realizado em Taiwan revelou predominância dos cálculos de colesterol mas já mostrava uma tendência de aumento dos cálculos mistos e pigmentados provavelmente, segundo os autores por mudanças dos hábitos dietéticos da população, o que sugere que fatores ambientais específicos como a dieta, podem modificar um determinante genético (10). Na Alemanha o percentual de cálculos de colesterol foi de 90 %; neste estudo 67,9 %(11).

A dosagem sérica de triglicerídeos foi incluída no protocolo por evidências na literatura de que o aumento dos triglicerídeos é um fator de risco para litogênese talvez até mais importante que o colesterol. A hipertrigliceridemia também retarda o esvaziamento da vesícula que por si só é um fator de formação de cálculos pela estase(12). Entretanto, este parâmetro não diferiu entre os pacientes portadores de diferentes tipos de cálculo.

Embora isoladamente nenhum dos fatores de risco incluídos nas análises univariadas tenha atingido significância estatística nas comparações entre os diferentes tipos de cálculo, os pacientes que apresentarem cálculos pigmentados tiveram menor prevalência de fatores de risco para colelitíase do que os que apresentaram os outros dois tipos. Este achado está



de acordo com a literatura, uma vez que os cálculos pigmentados estão mais associados a doenças hematológicas do que aos fatores de risco clássicos(13).

Estudos com um maior número de pacientes/cálculos poderiam trazer resultados ainda mais esclarecedores sobre o tema. Uma abordagem para analisar o componente genético seria realizar um estudo com a mesma metodologia em uma amostra com características étnicas mais específicas.

Este estudo confirma a maior prevalência de cálculos de colesterol em uma população geral. Os fatores de risco clássicos não se associam a tipos específicos de cálculos biliares. Os cálculos tipo pigmentados não foram significativamente associados com a presença dos fatores de risco clássicos para colelitíase.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Professor Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho pela sua contribuição no tratamento estatístico dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Chowdhury AH, Lobo DN. Gallstones. *Surgery (Oxford)*. 2011;29(12):610-
2. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Mendez-Sanchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16024.
3. Chuang SC, Hsi E, Lee KT. Genetics of gallstone disease. *Advances in clinical chemistry*. 2013;60:143-85.
4. Di Ciaula A, Wang DQ, Bonfrate L, Portincasa P. Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease. *Cholesterol*. 2013;2013:298421.
5. Goral V. Gallstone Etiopathogenesis, Lith and Mucin Genes and New Treatment Approaches. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2016;17(2):467-71.
6. Stringer MD, Fraser S, Gordon KC, Sharples K, Windsor JA. Gallstones in New Zealand: composition, risk factors and ethnic differences. *ANZ journal of surgery*. 2013 Jul;83(7-8):575-80.
7. Qiao T, Ma RH, Luo XB, Yang LQ, Luo ZL, Zheng PM. The systematic classification of gallbladder stones. *PloS one*. 2013;8(10):e74887.
8. Souza MKd. Análise dos lipídeos biliares no cálculo e na bile em portadores brasileiros de litíase biliar [Tese]: Universidade de São Paulo; 2009.



9. Coelho JC, Vianna R, Aranha A. Tipo, Número e Tamanho de Cálculos da Vesícula Biliar. *Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 1999;16(5):265-68.
10. Ho KJ, Lin XZ, Yu SC, Chen JS, Wu CZ. Cholelithiasis in Taiwan. Gallstone characteristics, surgical incidence, bile lipid composition, and role of beta-glucuronidase. *Digestive diseases and sciences*. 1995 Sep;40(9):1963-73.
11. Sutor DJ, Wooley SE. A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries. *Gut*. 1971 Jan;12(1):55-64.
12. Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010 Nov 11;411(21-22):1625-31.
13. Trotman BW, Bernstein SE, Bove KE, Wirt GD. Studies on the pathogenesis of pigment gallstones in hemolytic anemia: description and characteristics of a mouse model. *The Journal of clinical investigation*. 1980 Jun;65(6):1301-8.

TABELAS

TABELA 1: Percentual dos tipos de cálculos na amostra

Tipo de cálculo	Frequência	Percentual
Colesterol	74	67,9%
Misto	28	25,7%
Pigmentado	7	6,4%
Total	109	100%

**TABELA 2:** Dados demográficos da amostra segundo o tipo de cálculo

Tipo de Cálculo		Colesterol	Misto	Pigmentado	p ***
Idade (anos) *		45 ± 15,083	45,43 ± 14,861	54,86 ± 17,392	0,63
IMC **	Baixo peso #	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0,576
	Eutrófico	12 (54,5)	7 (31,8)	3 (13,6)	
	Sobrepeso	30 (71,4)	9 (21,4)	3 (7,1)	
	Obesidade	30 (69,8)	12 (27,9)	1 (2,3)	
Zona de Moradia**	Urbana	65 (67,7)	24 (25,0)	7 (7,3)	0,559
	Rural	8 (66,7)	4 (33,3)	0 (0,0)	
Cor da Pele **	Branco	64 (71,1)	22 (24,4)	4 (4,4)	0,166
	Negro	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	
	Pardo	8 (57,1)	4 (28,6)	2 (14,3)	
Ascendência do pai **	Nativa	28 (62,2)	13 (28,9)	4 (8,9)	0,75
	**	31(64,6)	12 (25,0)	5 (10,4)	
Ascendência da mãe	Alemã	19 (79,2)	4 (16,7)	1 (4,2)	0,010
	**	21(70,0)	8 (26,7)	1 (3,3)	
	Italiana	10 (71,4)	3 (21,4)	1 (7,1)	
	Portuguesa	7 (70,0)	3 (30,0)	0 (0,0)	
Sexo **	Masculino	17 (70,8)	6(25,0)	1(4,2)	0,866
	Feminino	57 (67,1)	22(25,9)	6(7,1)	
História Familiar **	Sim	50 (69,4)	19 (26,4)	3 (4,2)	0,422
Colesterol**	Não	18 (60,0)	8 (26,7)	4 (13,3)	0,395
	Desconhece	5 (83,3)	1 (26,7)	0 (0,0)	
Triglicerídeos**	normal	54 (74,0)	15 (20,5)	4 (5,5)	0,220
	Limítrofe	10 (55,6)	6 (33,3)	2 (11,1)	
	Alto	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0,0)	
Fator de Risco**	normal	56 (70,9)	19 (24,1)	4 (5,1)	0,010
	Limítrofe	10 (83,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	
	Alto	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	

* Dados contínuos expressos como média ± desvio-padrão; ** Variáveis categóricas expressas como frequência nominal e percentual; *** valores de p relativos ao teste do qui-quadrado com correção de Yates nas variáveis categóricas e resultante da análise de variância $F_{(1,106)}$ para as variáveis contínuas. #= baixo peso = IMC < 18,5 Kg.m⁻²; Eutrófico – IMC entre 18,5 – 24,9 Kg.m⁻²; Sobrepeso = IMC entre 25 – 29,9 Kg.m⁻²; Obesidade = IMC > 30 Kg.m⁻².