

Cálculo Biliar

Catarina de Queirós Mattoso Mocelin¹

Tali Scheinkman Band¹

Profa. Ms. Maria de Fátima Malizia Alves²

Resumo: A colelitíase, uma doença causada pela presença de um ou mais cálculos na vesícula biliar, é, muitas vezes, assintomática, e cada vez mais incidente. Esta, pode aparecer em qualquer faixa etária e acomete cerca de 25% das mulheres acima de 60 anos. A formação desses cálculos, geralmente, advém da falência de um sistema que deveria impedir a precipitação de colesterol no interior da vesícula biliar, podendo formar, portanto, cálculos de colesterol, cálculos pigmentares ou cálculos mistos. No presente estudo iremos discutir e evidenciar a importância do conhecimento sobre a colelitíase, devido a sua elevada incidência e possibilidades de complicações, percorrendo desde seus aspectos anatômicos e, principalmente, bioquímicos para a formação dos cálculos, até sua apresentação clínica, diagnóstico e formas de tratamento.

Abstract: Cholelithiasis, a disease caused by the presence of one or more gallstones, is often asymptomatic, and increasingly incident. It can appear in any age group and affects about 25% of women above 60 years old. The formation of these stones usually results from the failure of a system that should prevent the precipitation of cholesterol within the gallbladder, and can therefore form cholesterol stones, pigment stones or mixed stones. In the present study we will discuss and highlight the importance of knowledge about cholelithiasis, due to its high incidence and possibility of complications, discussing topics ranging from anatomical and, especially, biochemical aspects for the formation of calculi, as well as its clinical presentation, diagnosis and possible treatments.

Introdução

O presente trabalho de conclusão da monitoria de Introdução à Prática Médica I foi realizado com base em um caso clínico sobre colelitíase.

Uma paciente de 45 anos chega a uma clínica relatando desconforto epigástrico associado à náusea e vômito após ingestão de alimentos gordurosos. Relata também um desaparecimento gradual dos sintomas, negando hematêmese, deixando claro que as dores são muito piores diretamente após a alimentação. Menciona níveis elevados de colesterol no passado. Após ultrassonografia abdominal, foram evidenciados cálculos biliares dentro da vesícula biliar, porém sem espessamento da parede da mesma ou outras alterações.

Cálculos biliares são depósitos endurecidos do fluido digestivo bile, que podem ser formados dentro da vesícula biliar (mais comumente) mas também podem ser formadas nas vias biliares extra hepáticas e intra hepáticas em certas patologias genéticas. Podem ter grande variação de tamanho, de poucos milímetros a muitos centímetros (“desde pequenos grãos de areia até tão grandes quanto uma bola de golf”). A formação dos Cálculos biliares ocorre quando há um desequilíbrio nos constituintes químicos da bile, o que resulta na precipitação de um ou mais componentes.

¹ Graduanda do 3º ano do Curso de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica

I.

² Professora da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM até 2018.

Muitos acreditam que esta condição é uma das maiores implicações da sociedade moderna, porém cálculos biliares são conhecidos ao homem há milhares de anos, desde sua primeira descoberta em vesículas de múmias egípcias de antes do ano 1000 A.C. Apesar de tudo, esta condição é um problema médico no mundo todo, mesmo com variações geográficas de prevalência.

A vesícula biliar possui 7-10 cm de comprimento e está situada na fossa da vesícula biliar na face visceral do fígado, na junção do lobo direito e do lobo quadrado do fígado. A vesícula possui um formato piriforme e pode armazenar até 50 ml de bile. O peritônio circunda completamente o fundo deste órgão e une seu corpo e colo ao fígado. A face hepática da vesícula biliar fixa-se ao fígado por tecido conjuntivo da cápsula fibrosa do fígado.

A vesícula pode ser dividida em três partes:

Fundo: extremidade arredondada e larga que geralmente se projeta a partir da margem inferior do fígado.

Corpo: parte principal que toca a face visceral do fígado, o colo transversal e a parte superior do duodeno.

Colo: extremidade estreita e afilada, voltada para a porta do fígado, muitas vezes faz uma curva em forma de S, se unindo ao ducto cístico.

O corpo da vesícula situa-se de forma anterior à parte superior do duodeno, e seu colo e o ducto cístico situam-se imediatamente superiores ao duodeno (MOORE, 2016).

A Colelitíase, o nome dado para a doença em questão, está se tornando cada vez mais comum, aparecendo em todas as faixas etárias (apesar do aumento do risco com a idade), sendo encontrada em aproximadamente um quarto (25%) das mulheres com mais de 60 anos de idade (NJEZE, 2013).

Dessa forma, o presente estudo tem a intenção de analisar a formação de cálculos biliares, sua epidemiologia, fatores de risco, bases bioquímicas, tratamento, e suas consequências como um todo, utilizando, principalmente, conhecimentos adquiridos na disciplina de Iniciação à Prática Médica I.

Epidemiologia

A formação de cálculos biliares deve-se, geralmente, a uma falência de um complexo sistema que deveria impedir a precipitação de colesterol no interior da vesícula biliar. É uma doença comum, afetando 10 a 20% da população adulta nos países desenvolvidos, sendo muito mais comum em mulheres do que em homens (4:1), com mais de 80% sendo assintomática, sem cólica biliar ou outras complicações por décadas (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Estudos epidemiológicos sugerem variações na prevalência de cálculos em diferentes populações. Sendo uma condição mais comum em países desenvolvidos, aparecendo principalmente na América do Norte, Europa, Austrália e países de descendência indígena como Chile, sendo menos presente na África, Índia, China, entre outros (NJEZE, 2013).

Existem duas classes gerais de cálculos de vesícula biliar: cálculos de colesterol, com mais de metade de sua composição sendo de colesterol cristalino; e cálculos pigmentares, formados em grande parte por sais de bilirrubinato de cálcio. O primeiro tipo possui maior prevalência nos Estados Unidos e Europa Ocidental, sendo pouco presente em países subdesenvolvidos,

enquanto o segundo tipo predomina em populações não ocidentais a partir de infecções bacterianas e infestações parasitárias (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Colesterol

O colesterol está presente na dieta e pode ser absorvido lentamente a partir do trato gastrointestinal pela linfa intestinal. É um composto alicíclico com solubilidade muito baixa em água, sendo principalmente lipossolúvel. Apenas 30% do total de colesterol plasmático está livre (não esterificado); o resto se encontra na forma de ésteres, nos quais um ácido graxo de cadeia longa é esterificado na hidroxila do anel do colesterol. Esse resíduo de ácido graxo aumenta a hidrofobicidade do colesterol.

Além desse colesterol absorvido a partir do trato gastrointestinal, que é chamado de colesterol exógeno, uma quantidade ainda maior, cerca de 85%, é formada nas células do corpo, o colesterol endógeno. Essencialmente, o fígado é responsável pela formação do colesterol endógeno que circula nas lipoproteínas do plasma. É um componente essencial das membranas celulares de mamíferos e também encontrase em abundância na bile.

O colesterol livre é parcialmente solubilizado pela propriedade detergente dos fosfolípidios e dos sais biliares, ambos presentes na bile, produzidos no fígado. O colesterol presente na bile protege as membranas da vesícula biliar dos efeitos potencialmente irritantes ou lesivos dos sais biliares, além disso, é um precursor da vitamina D. A excreção do colesterol ocorre por meio do fígado e da vesícula biliar para o intestino, na forma de sais biliares, sendo o precursor imediato dos sais biliares sintetizados no fígado, que facilitam a absorção de triacilgliceróis e vitaminas lipossolúveis da dieta.

Esse composto é também o precursor de diversos hormônios esteróides como progesterona, cortisol, aldosterona e hormônios sexuais estrógeno e testosterona. Embora a síntese de colesterol ocorra em todas as células, os locais que possuem maior capacidade de síntese são fígado, intestino, córtex adrenal e tecidos reprodutores. Sua síntese propriamente dita ocorre no citosol e no retículo endoplasmático, a partir do composto acetil-CoA. Existem várias fontes dessa molécula em nosso organismo como (1) βoxidação de ácidos graxos, (2) oxidação de aminoácidos cetogênicos e (3) a reação da piruvato desidrogenase (DEVLIN, 2011).

Acetato é convertido em acetil-CoA às custas de ATP pela ação da enzima acetoquinase. Duas moléculas de acetil-CoA são condensadas em acetoacetil-CoA pela acetoacetil-CoA tiolase. A formação da ligação carbono-carbono do acetoacetil-CoA é favorecida energeticamente pela clivagem de uma ligação tioéster e geração de coenzima A. Uma terceira molécula de acetil-CoA é usada para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) de cadeia ramificada, pela HMG-CoA sintase. As células do parênquima hepático contêm uma forma citotóxica da HMG-CoA sintase, que está envolvida na síntese de colesterol, e uma forma mitocondrial, que está envolvida na síntese de corpos cetônicos.

O ácido mevalônico é formado a partir de HMG-CoA, pela enzima do retículo endoplasmático HMG-CoA redutase, que tem necessidade absoluta de NADPH. A redução consome duas moléculas de NADPH. O colesterol é então formado a partir do mevalonato. A HMG-CoA redutase catalisa a reação limitante da velocidade da biossíntese de colesterol. É uma proteína intrínseca do retículo endoplasmático com seu domínio catalítico voltado para o citosol. O colesterol intracelular aumentado estimula a fosforilação da HMG-CoA redutase, o que diminui sua atividade catalítica e aumenta sua degradação.

Colesterol plasmático elevado predispõe à doença vascular aterosclerótica. Em indivíduos saudáveis, os valores de colesterol plasmático são mantidos em um nível muito estreito, principalmente pelo fígado, que (1) expressa a maior parte dos receptores de LDL (lipoproteína de baixa densidade transportadora de colesterol) do corpo, (2) é o principal local de conversão de colesterol em sais biliares, e (3) tem os mais altos níveis de atividade de HMG-CoA redutase.

Em um adulto normal e saudável, em uma dieta de baixo colesterol, cerca de 1.300 mg de colesterol são apresentados ao fígado a cada dia, para eliminação. Esse colesterol vem da dieta e dos tecidos periféricos, e é eliminado por (1) excreção na bile de cerca de 250 mg de sais biliares e 550 mg de colesterol, (2) armazenamento de colesterol-ésteres, e (3) incorporação em VLDL e secreção na circulação. No mesmo adulto, o fígado sintetiza cerca de 800 mg de colesterol por dia, para repor os sais biliares e colesterol.

Bile

Produção e Secreção

A bile formada nos lóbulos hepáticos é secretada por uma rede complexa de canalículos e ductos biliares de diversos tamanhos que percorrem junto a vasos linfáticos e troncos da veia porta e artéria hepática situados em tratos portais entre lóbulos hepáticos. Esses ductos biliares interoculares se juntam e formam ductos biliares septais largos, que, por sua vez, também se unem e formam os ductos hepáticos direito e esquerdo. Tais ductos direito e esquerdo se tornam o ducto hepático comum que se une ao ducto cístico saindo da vesícula biliar para formar o ducto colédoco. Esse último chega ao intestino delgado, após se unir ao ducto pancreático principal, pela ampola de Vater.

A bile hepática é um fluido isotônico pigmentado com uma composição eletrolítica que se assemelha ao plasma sanguíneo. A composição eletrolítica da bile vesicular se difere da bile hepática pois a maioria dos ânions inorgânicos, cloro e bicarbonato já foram removidos pela reabsorção através da membrana basal da vesícula, concentrando a bile.

Os principais componentes da bile por peso são água (82%), ácidos biliares (12%), lecitina, outros fosfolípidios e colesterol não esterificado. Além desses componentes também possui bilirrubina conjugada, proteínas, eletrólitos, muco e muitas vezes até drogas e seus produtos metabólicos. A secreção basal diária de bile hepática é de 500 a 600 mL, possuindo três mecanismos importantes para a regulação deste fluxo: (1) transporte ativo de ácidos biliares dos hepatócitos para os canalículos, (2) transporte (independente de ácidos biliares e mediado por uma ATPase) de sódio, e (3) secreção ductular. A última é um fenômeno mediado por secretina e dependente de AMPc que aparenta ser um resultado do transporte ativo de sódio e bicarbonato para os ductos com consequente movimento passivo de água através da membrana celular (HARRISON, 1994).

Outra função da bile, essencial ao organismo, é servir como meio de excreção de diversos produtos do sangue, incluindo especialmente a bilirrubina, um produto final da destruição da hemoglobina, e excessos de colesterol (GUYTON & HALL, 2006). E, portanto, se houver um distúrbio na excreção da bile, pode levar a uma deficiência esplênica.

Ácidos biliares

Os ácidos biliares (também chamados de sais biliares) primários, ácidos cólicos e quenodesoxicólico, são sintetizados a partir do colesterol no fígado pela ação da enzima 7- β -hidroxilase, conjugados com glicina e taurina e excretados dentro da bile. Ácidos biliares

secundários são formados no cólon como metabólitos bacterianos dos ácidos biliares primários.

Ácidos biliares são detergentes que, em soluções aquosas, formam agregados moleculares chamados de micelas. Como dito anteriormente, o colesterol sozinho é pouco solúvel em meio aquoso, e sua solubilidade na bile depende tanto da concentração lipídica quanto das porcentagens molares relativas de ácidos biliares e lecitina. Razões normais desses constituintes favorecem a formação de micelas mistas, enquanto razões anormais favorecem a precipitação de cristais de colesterol da bile.

Além de facilitarem a excreção biliar de colesterol, ácidos biliares são necessários para absorção intestinal normal de gorduras via um mecanismo de transporte micelar que será explicado posteriormente. Os mesmos também atuam como forças fisiológicas importantes para o fluxo de bile hepática e auxiliam no transporte de água e eletrólitos no intestino delgado e cólon (HARRISON,1994).

Circulação enterohepática

Ácidos biliares são armazenados eficientemente em condições normais. Conjugados e não conjugados, os mesmos são absorvidos por difusão passiva ao longo de todo intestino. Quantitativamente, o transporte ativo de ácidos biliares no íleo distal é muito mais importante para a recirculação de sais biliares. Os ácidos biliares reabsorvidos entram na circulação portal e são rapidamente levados para os hepatócitos, recojugados e ressecretados pela bile.

Durante uma refeição, os ácidos biliares passam por um ou mais ciclos enterohepáticos dependendo do tamanho e composição da refeição. Absorção intestinal dos ácidos é aproximadamente 95% eficiente, por isso a perda fecal é em torno de 0.3 a 0.6 g por dia, a partir de um valor de 2 a 4 g totais de ácidos.

Bilirrubina

Cerca de 85% da bilirrubina produzida no corpo tem origem na degradação de hemácias senis. O produto final desta destruição é a liberação de hemoglobina (Hb). A Hb é uma molécula formada pelo grupo prostético heme ligado a uma globina. O heme é quebrado em duas partes, ferro e protoporfirina. Protoporfirina IX dará origem à biliverdina, que por sua vez dará origem à bilirrubina. Esta bilirrubina se liberta do interior dos macrófagos e chega ao plasma; mas, por ser insolúvel neste meio, ela precisa “caminhar” pelo plasma ligada a uma proteína solúvel, a albumina. Essa bilirrubina é chamada de indireta.

A bilirrubina indireta segue em direção ao fígado onde sofre 3 processos: captação, conjugação e excreção, sendo a última a etapa limitante do processo e a que gasta mais energia. O fígado se encarrega de transformar a bilirrubina indireta em um composto solúvel, bilirrubina direta, que será secretada na bile. Ao ser excretada no lúmen intestinal e atingir o íleo terminal e o cólon, uma parte é metabolizada por bactérias. Nesse caso, forma-se um novo composto chamado de urobilinogênio, uma parte desse composto é absorvida e retorna à circulação para ser excretado na urina, o restante (estercobilina) sai nas fezes, sendo responsável pela coloração fecal.

Vesícula biliar

Durante o jejum, o esfíncter de Oddi oferece uma zona de resistência de alta pressão para o fluxo biliar, do ducto biliar comum até o duodeno. Esta contração tônica serve para (1)

prevenir o refluxo do conteúdo duodenal para dentro dos ductos pancreático e biliar e (2) promover o enchimento da vesícula com bile. O principal fator que controla a evacuação da vesícula biliar é a liberação do hormônio peptídico colecistoquinina (CCK), liberado pela mucosa duodenal em resposta a ingestão de gordura e aminoácidos. Colecistoquinina estimula (1) uma forte contração da vesícula biliar, (2) redução da resistência do esfíncter de Oddi, (3) maior secreção hepática de bile e (4) aumento do fluxo de bile ao duodeno.

A bile hepática é concentrada dentro da vesícula por uma absorção transmucosa de água e eletrólitos dependente de energia. Quase todo ácido biliar precisa ser sequestrado na vesícula, seguido de um jejum durante a noite para que possa ser liberado.

Durante o intervalo das refeições, a bile é concentrada e armazenada na vesícula biliar e o sódio, bicarbonato e cloro são absorvidos ativamente pelas células da mucosa da vesícula promovendo a concentração da bile, colesterol e lecitina. O fluxo de bile é regulado pela secreção hepática, contração da vesícula e resistência do esfíncter de Oddi. No jejum, a propulsão do colédoco conduz a bile até a vesícula. Após a refeição, a vesícula é contraída, o esfíncter relaxa e a bile é forçada a dirigir-se para o duodeno (HARRISON, 1994).

Digestão de Lipídios

Lipídios são biomoléculas com natureza química diversa que apresentam uma característica comum: insolúveis ou pouco solúveis em água (apolar/hidrofóbico). Um homem adulto ingere cerca de 60-150 g de lipídios por dia, sendo triacilgliceróis mais de 90% dessa ingestão. O resto é constituído por fosfolipídios, colesterol, colesterol ésteres e ácidos graxos livres. O triacilglicerol (TAG) é a principal forma de armazenamento de energia no corpo (nas células adiposas) e é formado por uma molécula de glicerol e 3 ácidos graxos, dando a sua característica anfipática. Essas moléculas possuem, direta ou indiretamente, inúmeras funções no organismo humano, como ação antioxidante, hormonal, coagulação sanguínea e a transdução de sinais.

A pouca solubilidade em água dos lipídios traz desafios para sua digestão pois os substratos não ficam facilmente acessíveis às enzimas digestivas da fase aquosa. Além disso, a maioria dos produtos da sua digestão são também lipídios com pouca solubilidade em água, de modo que estes tendem a formar agregados, que dificultam a absorção eficiente.

Pelo menos cinco fases da digestão podem ser diferenciadas: (1) hidrólise de TAGs a ácidos graxos livres e monoacilgliceróis (MAGs) no lúmen do TGI; (2) solubilização de lipídios por detergentes (ácidos biliares) e transporte do lúmen intestinal para superfície das células do epitélio de revestimento; (3) captação de ácidos graxos livres e MAGs pela célula epitelial e síntese de TAGs novamente; (4) acondicionamento dos TAGs recém sintetizados em glóbulos especiais ricos em lipídios chamados de quilomícrons e (5) exocitose dos quilomícrons das células epiteliais intestinais na linfa.

A hidrólise dos TAGs se inicia no estômago pela ação das lipases lingual e gástrica. A velocidade de hidrólise é baixa porque os TAGs ingeridos ainda estão na forma de gotículas de lipídios, com limitada superfície de contato à qual as lipases podem adsorver. Apesar disso, algumas moléculas de lipases conseguem hidrolisar TAGs em ácidos graxos e diacilgliceróis (DAGs), e isso converte um composto imiscível em água em produtos com grupos polares e apolares, fornecendo assim uma superfície hidrofílica às gotículas lipídicas, fornecendo um aumento na superfície de contato. Em volume constante da fase lipídica, qualquer aumento na área de superfície produz dispersão da fase lipídica em gotículas menores, a chamada emulsificação,

A principal enzima para hidrólise de TAGs é a lipase pancreática. Esta enzima hidrolisa ésteres na posição alfa do glicerol e prefere ácidos graxos de cadeias longas, e ocorre na interface água-lipídio das gotículas da emulsão ou de micelas de ácidos biliares. Os ácidos biliares, entretanto, inibem a lipase purificada, por isso, o suco pancreático secreta também uma proteína pequena chamada de colipase, que se liga à lipase e à superfície micelar e impede a inibição da lipase pelos ácidos biliares.

Os ácidos biliares são detergentes biológicos sintetizados pelo fígado e secretados como conjugados de glicina ou taurina com a bile, no duodeno. Formam reversivelmente agregados termodinamicamente estáveis, chamados micelas. Como estruturas em equilíbrio, micelas chegam a um tamanho bem definido, que depende da concentração de ácidos biliares e de outros lipídios, mas não de forças mecânicas de dispersão. As principais forças motrizes para formação de micelas são o sequestro de grupos apolares, hidrofóbicos, para longe da água, e a interação dos grupos polares com moléculas de água. Micelas de ácidos graxos ou de fosfolipídios são esféricas enquanto as micelas de ácidos biliares puros formam “estruturas em sanduíche”. Micelas, incluindo as formadas por ácidos biliares, podem solubilizar outros lipídeos, como fosfolipídios e ácidos graxos, e formar micelas “mistas”.

Existem limites para as quantidades de fosfolipídios e colesterol que podem ser solubilizadas pelas concentrações fisiológicas de ácidos biliares; excesso de fosfolipídios formam vesículas pequenas que podem também acomodar um pouco de colesterol. O excesso de colesterol que não pode ser solubilizado por micelas ou vesículas tem uma tendência a sair da solução por cristalização.

As micelas são o principal veículo para transferir lipídios do lúmen para a superfície mucosa, onde a absorção ocorre. Como a camada fluida vizinha da superfície celular é pouco misturada, o principal mecanismo de fluxo de soluto através dessa camada fluida não misturada é a difusão a favor do gradiente de concentração (DEVLIN, 2011).

Fisiopatologia

Cálculos biliares são compostos principalmente de colesterol, bilirrubina e sais de cálcio, entre outras substâncias em menores quantidades, como proteínas. Existem três tipos gerais de cálculos: (1) cálculos de colesterol, que são formados 90% por colesterol, (2) cálculos pigmentares, marrons ou pretos, que são formados 90% por bilirrubina e (3) cálculos mistos, que contém proporções variadas de colesterol, bilirrubina e outras substâncias como bicarbonato, fosfato de cálcio e palmito o de cálcio.

Cálculos de colesterol

Na forma mais simples, cálculos de colesterol são formados quando a concentração de colesterol na bile excede a sua capacidade de ficar em solução, o que possibilita a formação de cristais que crescem e formam os cálculos. Mas, apesar de a supersaturação de colesterol na bile ser um importante pré requisito para a formação de cálculos biliares, esse fato não é suficiente para levar à precipitação do colesterol.

Em condições fisiológicas, a bile solubiliza o colesterol pela agregação aos sais biliares hidrossolúveis e lecitinas hidrofóbicas, que funcionam como detergentes. Quando há um excesso de colesterol que ultrapassa a capacidade da bile de solubilizá-lo, há a formação de vesículas de lipídios maiores. Essas vesículas são partículas formadas por lecitina e colesterol, além de traços de sais biliares. Essas vesículas e as micelas são importantes para a solubilização

do colesterol e para o transporte de componentes na bile com excesso de colesterol, na tentativa de que o excesso de colesterol não leve a formação de cristais monoidratados de colesterol sólido.

A supersaturação da bile com colesterol, a hipomotilidade da vesícula biliar, a nucleação de cristais de colesterol acelerada, e a hipersecreção de muco na vesícula biliar (que retém os cristais nucleados, acumulando cada vez mais colesterol), são condições expressivas para o aumento da formação de cálculos. O principal fator para a formação de cálculos é o aumento da secreção de colesterol pelas vias biliares. Isso pode ocorrer em associação com a obesidade, dietas ricas em calorias, uso de drogas ou pelo aumento da atividade da HMG CoA redutase.

Em alguns pacientes, a conversão de colesterol em sais biliares pode estar prejudicada, resultando em um aumento da razão colesterol litogênico / ácidos biliares. Uma baixa secreção de sais biliares e fosfolipídeos pelo fígado, seja por uma produção hepática comprometida ou por condições que afetem a circulação enterohepática dessas substâncias, também podem resultar em uma bile litogênica.

Além disso, a maioria dos indivíduos com cálculos biliares apresentam uma atividade diminuída da 7- α -hidroxilase - enzima limitante para a síntese de ácidos biliares e eliminação de colesterol (HARRISON, 1994).

Cálculos pigmentares

Esses cálculos são formados por misturas complexas de sais de cálcio insolúveis de bilirrubina não conjugada, com sais de cálcio inorgânico. Portanto, distúrbios relacionados ao aumento de bilirrubina não conjugada na bile levam à precipitação de bilirrubina que pode se agregar, aumentando o risco de formação desse tipo de cálculo ou até formar cálculos mistos.

A bilirrubina não conjugada costuma estar em pequenas quantidades na bile fisiológica, no entanto, pode aumentar, por exemplo, quando há uma infecção no trato biliar, provocando a liberação de β -glicuronidases microbianas, que hidrolisam os glicuronídeos de bilirrubina, aumentando a probabilidade de formação de cálculos, geralmente do tipo marrom. Nas anemias hemolíticas crônicas, no entanto, a secreção de bilirrubina conjugada aumenta, mas cerca de 1% dos glicuronídeos é desconjugado na árvore biliar e, devido a secreção aumentada por um longo período de tempo, a porção que fica não conjugada é suficiente para a formação de cálculos de pigmento (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Cálculos de pigmento marrom são formados principalmente por bilirrubinato de cálcio, enquanto cálculos de pigmento preto contém bilirrubina e fosfato de cálcio. Cálculos pretos são mais comuns em pacientes com cirrose ou condições hemolíticas crônicas como anemias hemolíticas (por exemplo a talassemia e a anemia falciforme), onde há um aumento expressivo da produção de bilirrubina indireta.

Fatores de risco

Idade

A prevalência de cálculos de colesterol aumenta com a idade, principalmente a partir da meia-idade, sendo de 4 a 10 vezes mais comum. Isso ocorre por conta do aumento da saturação do colesterol biliar devido a diminuição da atividade da 7- α -hidroxilase, enzima limitante na síntese de ácidos biliares (NJEZE, 2013). **Sexo**

Em todas as populações do mundo, independente da prevalência geral de cálculos biliares, indivíduos do sexo feminino em idade fértil possuem quase o dobro de risco de desenvolver a condição do que indivíduos do sexo masculino. Isso se dá pela maior exposição à estrógenos (como o uso de contraceptivos orais e na gravidez), o que aumenta a expressão de receptores de lipoproteína hepática e estimula a atividade da HMG-CoA redutase hepática, responsável pela biossíntese de colesterol pelo fígado. Isso leva a uma possível secreção biliar excessiva de colesterol, que pode ser agravado pela obesidade ou perda de peso rápida. Pode haver também uma redução do movimento da vesícula, que facilita a formação dos cálculos. (NJEZE, 2013)

Genética

Fatores hereditários são levados em conta como fator de risco para a formação de cálculos biliares pois ambos necropsias e estudos de populações evidenciaram uma existente diferença étnica que não pode ser completamente explicada por fatores ambientais. A prevalência de cálculos de colesterol varia muito no mundo todo, de muito baixa (<5%) em populações asiáticas e africanas, a extremamente alta (3070%) em populações de descendência indígena. A tribo Pima no Arizona apresenta a maior prevalência de cálculos no mundo, mais de 70% das mulheres com mais de 25 anos de idade possuem a condição ou já fizeram colecistectomia. É possível que existam variações nos genes codificadores de transportadores hepáticos que transportam lipídios biliares, principalmente o transportador de esterol codificado pelo gene ABCG8, aumentando o risco de desenvolvimento de cálculos. (ROBBINS & COTRAN, 2016)

Obesidade

Também é um importante fator de risco para cálculos biliares, mais em mulheres do que em homens. Aumenta o risco de cálculos de colesterol por aumentar a secreção biliar de colesterol, pela maior ação da HMG-CoA redutase, como dito anteriormente. Estudos epidemiológicos encontraram risco litogênico principalmente em mulheres obesas jovens.

Perda rápida de peso

Considerada um fator de risco importante para formação de cálculos biliares, ocorrendo em 10 a 25% dos pacientes nas primeiras semanas de dieta para emagrecimento. Se a pessoa perde peso rápido demais, o fígado secreta colesterol extra por conta da rápida mobilização de colesterol dos depósitos no tecido adiposo. No jejum, associado a dietas com muita restrição de gorduras, a vesícula biliar reduz suas contrações, e a estase da vesícula cria um ambiente favorável para a formação de cálculos.

Dieta

Exposição nutricional à dietas ocidentais, rica em gorduras saturadas, aumenta a concentração de colesterol no sangue. Isto resulta do aumento da deposição de gorduras no fígado, que então fornece quantidade aumentada de acetil-CoA nas células hepáticas para a produção de colesterol. Em relação a outros nutrientes, o aumento do consumo de cálcio parece diminuir a prevalência da condição pois diminui a saturação de colesterol na bile vesicular por prevenir a reabsorção de ácidos biliares secundários no cólon. Vitamina C influencia na atividade da 7- α hidroxilase na bile e estudos evidenciam que a reduz os riscos litogênicos em adultos. Consumo de café parece também diminuir a prevalência de cálculos biliares devido a um aumento da circulação entero hepática dos ácidos biliares. Os componentes do café estimulam a liberação de colecistoquinina (CCK) e aumentam a motilidade da vesícula biliar, diminuem a

cristalização do colesterol na bile e provavelmente também aumentam a motilidade intestinal no geral.

Atividade física

Prática regular de exercícios físicos, além de ajudar no controle do peso ideal, sozinho ou em associação com dietas ajuda a melhorar diversas anormalidades metabólicas relacionadas à obesidade e cálculos de colesterol. Em contraste, sedentarismo mostra-se muito associado ao aumento do risco de colecistectomia por cálculos.

Drogas

Todos os derivados do ácido fibríco (fármacos muito utilizados nas hipertrigliceridemias) aumentam colesterol biliar e reduzem o colesterol plasmático. Clofibrato é um potente inibidor da enzima ACAT, sua inibição leva a um aumento da disponibilidade do colesterol não esterificado para secreção pela bile, o que favorece a formação dos cálculos biliares. Além desses fármacos, o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons tem se mostrado atrelado a redução da função da vesícula biliar, podendo levar também a formação de cálculos.

Diabetes

Indivíduos com diabetes geralmente possuem altas concentrações de triglicerídeos. Tais compostos podem aumentar os riscos de formação de cálculos. As funções da vesícula biliar são afetadas na presença de neuropatias causadas pelas diabetes, além disso, a regulação da hiperglicemia com o uso de insulina também parece aumentar o índice litogênico. Uma falta de melatonina pode também aumentar os riscos pois a mesma inibe a secreção de colesterol pela vesícula, aumenta a conversão do colesterol em bile e também possui ações antioxidantes, o que pode reduzir o estresse oxidativo na vesícula biliar.

Aspectos Clínicos

Os cálculos biliares são assintomáticos em 80% dos casos, sendo difícil prever quais os doentes assintomáticos que virão a sofrer de complicações, os que permanecem “silenciosos” podem nunca precisar de tratamento. No mundo, 20 a 40% acabam desenvolvendo uma complicação ao final de dez anos, e em 80% desses pacientes corresponderá a uma cólica biliar como primeira manifestação.

O principal sintoma da colelitíase é a cólica biliar, podendo ser, desde um leve desconforto, até uma dor excruciante, constante e não espasmódica. A dor costuma ocorrer após refeições ricas em gorduras devido à necessidade de bile para a digestão do alimento, o que estimula a contração da vesícula biliar, forçando o cálculo contra a saída da mesma, aumentando a pressão interna do órgão. A dor normalmente é localizada no quadrante superior direito ou na região epigástrica, podendo irradiar para o ombro direito ou para o dorso.

Durante a crise, que costuma ocorrer mais no período da noite, o doente apresenta-se inquieto, sem sossegar por não encontrar uma posição antálgica, um forte indicativo de cólica, que pode ser acompanhada de náuseas e vômito. O paciente pode apresentar dor à palpação no hipocôndrio direito, dispepsia, dificuldades digestivas, pirose e flatulência, sendo a vesícula biliar impalpável na maioria dos casos (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Quanto maiores os cálculos, mais difícil será que estes se desloquem para os ductos císticos ou comuns, causando obstrução, sendo, portanto, os cálculos pequenos os mais perigosos. Apesar disso, raramente, grandes cálculos podem causar erosão diretamente para uma alça adjacente

do intestino delgado, gerando obstrução intestinal. Por último, cálculos biliares ainda estão relacionados a um risco maior de carcinoma de vesícula biliar (ROBBINS & COTRAN, 2016).

Alguns pacientes com cálculo biliar também apresentam colecistite aguda por possível infecção secundária. A inflamação da parede da vesícula, causada pela infecção, leva a dor abdominal intensa no quadrante superior direito, podendo ser acompanhada de náusea, vômito, febre e leucocitose. Além disso, cálculos podem se alojar no ducto colédoco, levando a coledocolitíase, podendo obstruir tal ducto e levando a sintomas de colestase (NJEZE, 2013).

Outras possíveis complicações incluem:

Pancreatite aguda: a passagem de cálculos pelo colédoco pode levar à obstrução da ampola de Vater, saída comum do ducto colédoco e do ducto pancreático principal, havendo, portanto, a obstrução do ducto pancreático, podendo levar à pancreatite. A colelitíase é a principal causa de pancreatite atualmente.

Colangite aguda (e abscesso hepático): infecção dos ductos biliares, que ocorre principalmente após quadros de colestase, onde a redução do fluxo biliar cria um meio de cultura na bile estagnada nos ductos biliares.

Vesícula “em porcelana”: corresponde à calcificação difusa da parede da vesícula e é um fator de risco para o surgimento de câncer de vesícula biliar.

Íleo biliar: forma-se uma fístula colecistoduodenal, com passagem de cálculo biliar que irá se impactar na válvula íleo-cecal, levando a um quadro de obstrução do intestino delgado.

Síndrome de Mirizzi: consiste na obstrução do ducto hepático comum ou do colédoco, secundária à compressão extrínseca devido a impactação de grandes cálculos no ducto cístico ou no infundíbulo da vesícula.

Síndrome de bouveret (mais rara): forma-se uma fístula colecistoduodenal, por onde passam cálculos biliares que irão se impactar no bulbo duodenal, levando a um quadro de obstrução pilórica.

Diagnóstico

O diagnóstico de cálculo biliar costuma se basear na história clínica da doença, com episódios recorrentes de dor no quadrante superior direito ou dor epigástrica, sugerindo cólica biliar e sinal de Boas. Além disso, pode haver febre e tensão no quadrante superior direito (NJEZE, 2013).

A ultrassonografia abdominal é o melhor método diagnóstico na colelitíase com sensibilidade e especificidade maior do que 95%. É um método extremamente útil para investigação de patologias relacionadas ao sistema biliar, devendo ser o primeiro a ser solicitado. Além de visualizar os sistemas intra e extra-hepáticos (revelando dilatações), ainda permite a observação e avaliação de outros órgãos como o fígado e o pâncreas.

A presença de ductos intra-hepáticos dilatados indica uma provável obstrução de vias biliares extrahepáticas que, se presente, a causa pode ser revelada também pela US, principalmente em casos com icterícia. A US consegue identificar muito bem a vesícula biliar, e a precisão diagnóstica para a colelitíase é de aproximadamente 96%. Em aparelhos modernos são identificados cálculos de até 3 mm.

Outros exames também podem ser usados como exames complementares na colelitíase em casos duvidosos ou para excluir um diagnóstico diferencial:

A cintilografia biliar, em que é injetada uma pequena quantidade de material radioativo não nocivo (que é absorvido pela vesícula), associado à administração intravenosa de CCK, leva à contração da mesma. A substância do material radioativo é excretada através dos ductos biliares e, portanto, revela informações sobre a funcionalidade da contração da vesícula biliar. Esse exame é capaz de detectar obstruções nos ductos biliares, mas não consegue revelar informações anatômicas ou identificar a presença de cálculos biliares especificamente. Sendo, portanto, mais usado em casos de colecistite.

Na colecistografia oral há a administração oral do contraste um dia antes do exame. Esse contraste é absorvido, conjugado com ácido glicurônico no fígado e secretado na bile, sendo concentrado na vesícula biliar. É usado principalmente em pacientes com sintomas de doenças na vesícula, mas que apresentam US normal.

Nesse exame, é possível observar a presença de cálculos e pólipos na vesícula. Além disso, pode não haver a visualização da vesícula, visto que o material do contraste pode ter sido reabsorvido por uma parede vesicular inflamada ou por haver uma obstrução do ducto cístico (NJEZE, 2013).

A tomografia computadorizada é útil para avaliar os outros órgãos abdominais e tem eficácia superior à US para determinar dilatações do trato biliar, no entanto, a US é superior à TC na detecção de cálculos biliares.

A radiografia simples do abdome consegue revelar os cálculos vesiculares radiopacos e a vesícula em porcelana (parede da vesícula edemaciada ou até mesmo calcificada) em alguns casos.

A colangiorressonância apresenta excelente definição anatômica da árvore biliar, conseguindo detectar pequenos cálculos, tendo sensibilidade de 95% e especificidade de 89% no diagnóstico de coledocolitíase, sendo mais utilizada nesses casos.

A colangiografia pré operatória consiste na administração de contraste hidrossolúvel para o ducto cístico ou diretamente no ducto biliar principal.

Tratamento

A proposta mais aceita atualmente para analgesia da cólica biliar é o uso de AINEs. Em caso de dor excruciante ou refratária aos AINEs, podem ser usados opióides. Anticolinérgicos e anti espasmódicos também são usados para alívio imediato, sendo importantes para amenizar o sofrimento do paciente apesar de que o alívio da dor não altera a evolução da doença. Portanto, o único tratamento definitivo é o cirúrgico, a colecistectomia (que pode ser utilizada a técnica convencional - aberta- ou a videolaparoscópica).

Apesar de haver controvérsias em relação ao cuidado com cálculos biliares “silenciosos”, os riscos de desenvolver sintomas ou complicações que necessitem de intervenção cirúrgica são muito baixos (entre 1 a 2 por cento por ano), na maioria dos pacientes assintomáticos. As duas principais indicações para a realização da cirurgia são (1) paciente com litíase biliar sintomática (dor biliar); (2) história de complicação prévia da doença calculosa independente do estado sintomático atual (colecistite, pancreatite, entre outros) (HARRISON, 1994).

A abordagem cirúrgica também é recomendada em pacientes assintomáticos que apresentem: múltiplos cálculos maiores do que 3 cm, pólipos de vesícula biliar, vesícula em porcelana,

anomalia congênita da vesícula biliar (vesícula dupla), microesferocitose hereditária com litíase comprovada e pacientes que serão submetidos a uma cirurgia bariátrica ou transplante cardíaco.

A taxa de resposta à cirurgia é de 90% em pacientes sintomáticos, apesar de que pacientes com sintomas atípicos, por muitas vezes existir um componente “funcional” em suas queixas, não respondem tão bem à cirurgia. É importante que a cirurgia profilática em diabéticos não demore para ser feita pois têm risco de desenvolver complicações mais graves do que a população geral. Além disso, gestantes que tenham sintomas recorrentes devem ser operadas durante o segundo trimestre.

Em pacientes que se recusam a operar ou em situações de risco cirúrgico, pode-se fazer uma terapia conservadora com solventes de cálculo, a fim de tornar a bile menos saturada, permitindo a absorção de colesterol a partir da superfície do cálculo. Como por exemplo o Ursodesoxicolato (URSO) que tem a propriedade de dissolver pequenos cálculos, havendo dissolução parcial em 60% dos casos.

A terapia de dissolução, no entanto, é ineficaz para cálculos pigmentados (radiopacos) e muito ruim para cálculos maiores do que 5 mm. Esse tratamento é contraindicado também para gestantes, por ser teratogênico, e em pacientes com cálculos maiores que 15 mm. A vesícula deve estar radiologicamente funcionante para que o URSO consiga atingir o cálculo. Para cálculos maiores do que 5 mm vem sendo empregada a litotripsia associada com ondas de choque para “quebrar” tais cálculos a fim de que sejam acessíveis ao uso de URSO.

Conclusão

A partir do presente estudo, uma revisão bibliográfica, tendo um caso clínico com características típicas da colelitíase como base, é possível concluir que a doença calculosa biliar é de extrema importância no âmbito médico, devido à sua expressiva incidência e crises dolorosas.

Com base nas condições discutidas, fica evidente a influência de diversos fatores externos (relacionados ao estilo de vida e dieta adotada), além de diferentes comorbidades para o aumento da incidência da doença em questão. Novos estudos são essenciais para aprofundar o conhecimento sobre o assunto e levar ao desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas clínicas, a fim de que haja a possibilidade de cura da doença de forma não cirúrgica, sem exigir a retirada da vesícula biliar (colecistectomia), preservando de forma mais completa a qualidade de vida do paciente.

Os conceitos de bioquímica aprendidos na disciplina de iniciação à prática médica I e aprimorados na monitoria da mesma disciplina foram essenciais para a realização deste estudo. Sendo possível associar tais conhecimentos com novas informações adquiridas de artigos e livros para analisar e interpretar o caso clínico fornecido.

Referências Bibliográficas

- ISSELBACHER, K. J. Harrison's principles of internal medicine. Thirteenth edition. Mc Graw-Hill, inc, 1994.
DEVLIN, T. M. Manual de bioquímica com correlações clínicas. 7ª edição. John Wiley & Sons, inc, 2011.
GUYTON, A.C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 11ª edição. Elsevier Editora Ltda, 2006
MOORE, K. L. Embriologia clínica. 10ª edição. Elsevier Ltda, 2016.
KUMAR, V. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 9ª edição. Elsevier Editora Ltda, 2016.

NJEZE, G. E. Gallstones. Nigerian Journal of Surgery: Official Publication of the Nigerian Surgical Research Society. 2013;19(2):49-55. doi:10.4103/11176806.119236.