

Avaliação dos efeitos da circulação extracorpórea na formação de cálculos biliares

Evaluation of extracorporeal circulation effects on gallstone formation

Sergio Renato Pais COSTA¹, Alberto GOLDENBERG², Delcio MATOS³, Enio BUFFOLO⁴

RBCCV 44205-794

Resumo

Objetivo: Verificar a associação entre o uso da circulação extracorpórea e o desenvolvimento de colelitíase.

Método: Foram estudados 135 pacientes coronariopatas acompanhados na Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, no período de janeiro de 2000 a setembro de 2002, distribuídos em três grupos: Grupo 1 - 51 pacientes tratados clinicamente; Grupo 2 - 43 pacientes revascularizados sem circulação extracorpórea e Grupo 3 - 41 pacientes revascularizados com circulação extracorpórea. Foram controladas as variáveis sexo, idade, índice de massa corpórea e doenças associadas entre os grupos e foi realizada ultra-sonografia total de abdome

em todos os pacientes, aos doze meses de tratamento (clínico ou cirúrgico), para verificar a existência de colelitíase.

Resultados: A prevalência de colelitíase encontrada nos grupos foi: Grupo 1 - 7,84 %; Grupo 2 - 11,62 % e Grupo 3 - 19,51 %. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à existência de colelitíase ($p=0,248$).

Conclusão: Baseado neste estudo não se pode afirmar que o uso da circulação extracorpórea predisponha a maior prevalência de colelitíase.

Descritores: Coronariopatia. Circulação extracorpórea. Máquina coração-pulmão. Cálculos biliares. Colelitíase. Estudos transversais.

1 - Cirurgião do Aparelho Digestivo - Mestre em Gastroenterologia Cirúrgica-EPM-UNIFESP.

2- Professor Assistente da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica - Departamento de Cirurgia-EPM-UNIFESP.

3- Professor Assistente da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica - Departamento de Cirurgia e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia Cirúrgica da EPM-UNIFESP.

4 - Cirurgião Cardiovascular (Chefe da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular - Escola Paulista de Medicina -UNIFESP).

Trabalho realizado no Hospital São Paulo - Departamento de Cirurgia - Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica - Escola Paulista de Medicina -UNIFESP, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Sergio Renato Pais Costa. Rua Barata Ribeiro, 380 - conjunto 103-105 - Cerqueira César - São Paulo, SP, Brasil. CEP 01308-000.

E-mail: sergiorenatopais@ig.com.br

Artigo recebido em novembro de 2005
Artigo aprovado em janeiro de 2006

Abstract

Objective: The objective of the present study was to clarify the relationship between cardiopulmonary bypass with the use of a heart-lung machine and gallstones in a short-term follow-up.

Method: A total of 135 patients with ischaemic heart disease were included in this study. All were followed up by the Cardiology Department of Hospital São Paulo, Federal University of São Paulo. They were divided into three groups: Group 1 - 51 patients who were treated clinically; Group 2 - 43 patients who underwent coronary artery grafting bypass without cardiopulmonary bypass; and Group 3 - 41 patients who underwent coronary artery grafting bypass with cardiopulmonary bypass and the use of a heart-lung machine. There were no statistically significant differences between the groups in relation to gender, age, body mass index or

associated diseases ($p < 0.05$). All the patients underwent ultrasound examination 12 months after beginning their cardiological treatment (clinical treatment alone or surgical plus follow-up).

Results: The prevalence of gallstones in the groups was: Group 1 - 7.84%, Group 2 - 11.62%, and Group 3 - 19.51%. There was no statistically significant differences between the groups ($p = 0.248$).

Conclusion: It was concluded that cardiopulmonary bypass does not appear to have a close relationship with gallstone formation one year after coronary artery bypass grafting. However, long-term follow-up is advisable.

Descriptors: Coronary disease. Extracorporeal circulation. Heart-lung machine. Gallstones. Cholelithiasis. Cross-sectional studies.

INTRODUÇÃO

A colelitíase é um problema de saúde pública internacional com proporções variáveis pelo mundo. Na era da ultrasonografia, sua prevalência tem se situado em torno de 10% nas populações ocidentais [1,2]. Especificamente no Brasil, Coelho et al. [3] encontraram uma prevalência de 9,3%.

Diversos fatores de risco têm sido associados à formação de cálculos biliares. Sexo feminino, idade e obesidade são comumente implicados na sua gênese [1-6]. Também tem sido descrita a sua associação com outras afecções como diabetes, cirrose hepática, hiperlipoproteinemia, doenças hemolíticas e doença inflamatória intestinal [6-11]. O uso de clofibrato e nutrição parenteral total, bem como a realização de determinadas operações abdominais, poderiam estar relacionados a uma maior frequência desta doença [6,12,13].

Até o presente momento não foi comprovada associação entre insuficiência coronariana e colelitíase [14]. Entretanto, uma maior frequência desta afecção tem sido observada em pacientes submetidos a cirurgias para substituição de valvas cardíacas [15,16].

Em relação aos demais procedimentos operatórios cardíacos, Azemoto et al. [17] descreveram uma associação entre circulação extracorpórea e a formação de cálculos biliares. Estes autores sugeriram que não apenas a hemólise decorrente do uso da circulação extracorpórea fosse importante para a litogênese, mas outros fatores como alterações motoras da vesícula biliar e liberação de fatores de nucleação também poderiam estar envolvidos. Contudo, a amostra deste estudo foi heterogênea e incluiu pacientes portadores de diferentes afecções cardíacas, bem como submetidos a diversos tipos de operações, acarretando desta maneira a um potencial viés de seleção.

O objetivo do presente estudo foi estabelecer uma correlação entre a circulação extracorpórea e a formação de

cálculos biliares por meio de uma avaliação radiológica, a partir de uma população homogênea composta exclusivamente de pacientes portadores de insuficiência coronariana, em um estudo transversal utilizando a ultrasonografia como método diagnóstico.

MÉTODO

Foram incluídos neste estudo 135 pacientes, sendo 80 do sexo masculino, com idade variando de 35 a 84 anos. Todos pacientes estavam sendo acompanhados pela equipe da Disciplina de Cardiologia - Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Neste estudo foram incluídos exclusivamente pacientes portadores de insuficiência coronariana confirmada por critérios clínicos, teste de esforço ou exames de imagem (cinecoronariografia ou cintilografia). Todos os pacientes foram submetidos a tratamento clínico ou cirúrgico, exclusivamente, no Hospital São Paulo - UNIFESP. Todos os pacientes foram orientados em relação aos objetivos desta pesquisa e assinaram um termo de consentimento e informação. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo - UNIFESP.

Foram considerados como critérios de exclusão: pacientes com colelitíase confirmada previamente por exames de imagem, intervenções radiológicas invasivas ou endoscópicas prévias na via bilio-pancreática, portadores de distúrbios hemolíticos, cirrose hepática, valvopatia cardíaca ou obesidade mórbida. Também foram excluídos pacientes em uso de clofibrato ou nutrição parenteral, bem como submetidos a cirurgias abdominais (andar supramesocólico) ou cardíacas em período prévio ao estudo.

Os pacientes foram distribuídos em três grupos: Grupo 1 - 51 pacientes tratados clinicamente, Grupo 2 - 43 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio sem circulação

extracorpórea e Grupo 3 - 41 pacientes submetidos a revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea.

Após 12 meses de tratamento clínico ou cirúrgico, os pacientes foram convocados por telefone para uma entrevista e submetidos a avaliações clínica e radiológica. Em relação à avaliação clínica, todos os pacientes foram examinados pelo mesmo médico e um fichário padronizado foi preenchido individualmente, onde eram colhidas informações referentes a gênero, idade, raça, índice de massa corpórea, doenças associadas, tempo cirúrgico, tempo de circulação extracorpórea, presença de dor sugestiva de cólica biliar após tratamento da coronariopatia (1 mês), complicações pós-operatórias, icterícia, dor abdominal e cicatriz abdominal. A distribuição destas variáveis está demonstrada na Tabela 1.

Todos pacientes deste estudo foram submetidos rigorosamente à ultra-sonografia total de abdome, após 12 meses do tratamento clínico ou cirúrgico. Estes exames foram realizados sempre pelo mesmo médico, do Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP, que não sabia a qual grupo pertencia o doente. Em todos exames foi utilizado o aparelho Philips SD 800, com transdutor de 3,5 MHz.

O exame foi realizado com o paciente na posição supina, em inspiração profunda e com a musculatura relaxada; a vesícula foi examinada em três planos: longitudinal, em *cross-section* e diagonal.

Os critérios para o diagnóstico de colelitíase foram: 1) Uma ou mais estruturas ecogênicas na vesícula biliar com sombra acústica posterior; 2) Uma ou mais estruturas ecogênicas na vesícula biliar sem sombra acústica posterior, porém pelo exame em vários planos ou por mobilização puderam ser claramente diferenciadas do septo, valvas de Heister ou pólopo.

Para avaliação estatística das variáveis categóricas foram utilizados os testes do qui-quadrado e exato de Fisher. Para a avaliação da relação entre as variáveis categóricas e numéricas foram utilizados os testes de análise de variância (ANOVA) e teste T de Student. Foi considerado como estatisticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao gênero, idade, etnia, índice de massa corpórea e doenças associadas. Em relação aos grupos operados (2 e 3), não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tempo cirúrgico e ao número de complicações no período pós-operatório.

A presença de dor abdominal sugestiva de cólica biliar no pós-operatório foi observada em 8 dos 84 pacientes operados e não foi verificada em nenhum dos pacientes submetidos a tratamento clínico. Em relação a esta variável, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Em relação ao exame físico, não foi constatada nenhuma alteração em qualquer dos pacientes avaliados.

Em relação à avaliação ultra-sonográfica, a vesícula biliar foi possível de ser visibilizada em todos os pacientes e 17 (11,59%) dos 135 apresentavam colelitíase. A distribuição da presença de colelitíase por grupo está demonstrada na Tabela 3.

Os grupos operados apresentaram maior prevalência de colelitíase, sendo que no Grupo 3 houve a maior prevalência, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à presença de colelitíase ($p=0,248$).

Tabela 1. Características dos pacientes.

Características	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total de pacientes (N)	51	43	41
Sexo masculino (N)	30	26	25
Sexo feminino (N)	21	17	16
Mediana de idade (anos)	62,6	62,57	58,5
Raça branca (N)	43	36	35
Demais raças (N)	8	7	6
Mediana Índice de massa corpórea (kg/m ²)	26,2	26,9	25,9
Hipertensão arterial sistêmica (N)	41	36	30
Diabetes melito (N)	14	13	16
Hiperlipoproteinemia (N)	12	16	11
Mediana do tempo cirúrgico (min)		227,85	268,97
Complicações pós-operatórias (N)		5	5

Tabela 2. Presença de cólica biliar.

	Grupo 1 (n=51)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=41)
Número de pacientes com cólica biliar	0	4	4

Tabela 3. Prevalência de colelitíase.

	Grupo 1 (n=51)	Grupo 2 (n=43)	Grupo 3 (n=41)
Número de pacientes com colelitíase	4	5	8
Porcentagem / pacientes com colelitíase	7,84%	11,52%	19,51%

Não foi observada associação entre a existência desta afecção e o tempo cirúrgico ($p=0,15$), tempo de circulação extracorpórea ($p=0,69$) e número de complicações pós-operatórias ($p=0,34$).

Dos oito pacientes com dor sugestiva de cólica biliar no pós-operatório, dois deles apresentavam colelitíase ao exame de ultra-sonografia. Ambos pertenciam ao Grupo 2 e tiveram este diagnóstico confirmado por achado cirúrgico.

DISCUSSÃO

A insuficiência coronariana é uma afecção de alta letalidade, devido a sua trivialidade no mundo ocidental, e a revascularização do miocárdio é um dos procedimentos cirúrgicos mais regularmente realizados. No Hospital São Paulo, referência para o tratamento de doenças cardíacas, no período entre 1981 e 1994, cerca de 8.751 pacientes foram submetidos a revascularização do miocárdio [18].

A revascularização com o uso da circulação extracorpórea contorna a angina, entretanto, está associada a uma substancial morbidade [19]. Um dos principais fatores de morbidade relacionado à utilização da circulação extracorpórea é a síndrome de resposta inflamatória sistêmica [20,21]. A circulação extracorpórea promove o desencadeamento de uma complexa rede de mecanismos de resposta inflamatória não localizada; o contato de proteínas plasmáticas e hemácias com a superfície da máquina coração-pulmão ativa uma série de sistemas proteolíticos plasmáticos, como da coagulação, fibrinólise, cascata do complemento, calicreína-cinina, bem como de elementos celulares, como leucócitos, plaquetas e células endoteliais [22].

Muitas complicações têm sido descritas como consequência da utilização da circulação extracorpórea, dentre as mais frequentemente observadas estão as neurológicas, hemorrágicas, renais, pulmonares e cardiovasculares [23,24]. Até o presente momento, apenas Azemoto et al. [17] descreveram a colelitíase como complicação da circulação extracorpórea. Porém, sua casuística foi heterogênea com pacientes submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos cardíacos como substituição de valvas, comissurotomias, revascularizações e cirurgias para correção de afecções congênitas cardíacas, sendo a mesma comparada com uma amostra de 52 pacientes saudáveis. Todos os pacientes deste estudo foram submetidos a exames de ultra-sonografia abdominal aos 3, 6, 12 e 24 meses de seguimento. Foi observado após um ano de seguimento que 30,4% dos pacientes operados apresentavam cálculos contra 0% no grupo controle saudável. Estes autores encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos e sugeriram que este achado poderia estar associado com o uso da circulação extracorpórea [17].

Em contraste com a amostra de Azemoto et al. [17], a casuística do presente estudo foi homogênea, reunindo apenas pacientes portadores de insuficiência coronariana que sabidamente não é relacionada ao desenvolvimento de cálculos biliares [14]. Os pacientes foram rigorosamente selecionados, seguindo critérios de exclusão para outros fatores reconhecidamente de risco para colelitíase como, por exemplo, obesidade, doenças hemolíticas, valvopatias cardíacas, cirrose hepática, uso de clofibrato, nutrição parenteral e operações do andar superior do abdome. Outros fatores de risco como gênero, idade, raça, índice de massa corpórea, diabetes melito e hiperlipoproteinemia foram adequadamente controlados de forma estatística, não se evidenciando diferença em relação a estas variáveis entre os grupos estudados. Os grupos apresentaram similaridade em todas variáveis estudadas e a única diferença foi a forma de tratamento. Esta homogeneidade da amostra foi, em nosso ponto de vista, importante para evitar um possível viés de seleção.

Ao adotar-se um único examinador, experiente com o método diagnóstico e não conhecedor dos grupos examinados, bem como mesmo aparelho e transdutor em todos exames, foi possível a minimização de possíveis vícios de seleção e aferição, respectivamente.

A prevalência geral de colelitíase no Grupo 1 foi similar à encontrada na população geral no Brasil [3]. Este achado sugere que talvez a insuficiência coronariana não esteja associada à colelitíase e, portanto, tal afecção não seja um fator de risco. Este achado confirma o de Bates et al. [25], que não encontraram maior prevalência desta afecção nos pacientes coronariopatas, quando comparados à população geral.

No presente estudo, a prevalência de colelitíase foi maior no Grupo 3 (revascularizado com extracorpórea) do que nos demais grupos, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,248$), ao contrário do que encontraram Azemoto et al. [17]. Este achado sugere que talvez a circulação extracorpórea não seja tão importante para formação de cálculos como descrito por este autor.

Não foi observada, no presente estudo, a associação entre duração da circulação extracorpórea e colelitíase. Se a exposição ao fator de risco, no caso a circulação extracorpórea, fosse realmente importante para a litogênese, esperar-se-ia uma maior prevalência de colelitíase nos pacientes com maior tempo de circulação extracorpórea.

CONCLUSÃO

A correlação entre circulação extracorpórea e colelitíase pode ser possível, porém não deve ser tão importante quanto descreveram Azemoto et al. [17]. Assim sendo, novos estudos bem desenhados metodologicamente, controlados com grupos homogêneos e com maiores casuísticas devem ser realizados para responder definitivamente tal questão.

REFERÊNCIAS

1. Atilli AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian study on Cholelithiasis (MICOL). *Am J Epidemiol.* 1995;141(2):158-65.
2. Barbara LH, Sama C, Morselli Labate AM, Taroni F, Rusticali AG, Festi D et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology.* 1987;7(5):913-7.
3. Coelho JC, Bonilha R, Pitaki SA, Cordeiro RM, Salvalaggio PR, Bonin EA et al. Prevalence of gallstones in a Brazilian population. *Int Surg.* 1999;84(1):25-8.
4. Caroli-Bosc FX, Deveau C, Harris A, Delabre B, Peten EP, Hastier P et al. Prevalence of cholelithiasis: results of an epidemiologic investigation in Vidauban, Southeast France. *Dig Dis Sci.* 1999;44(7):1322-9.
5. Devesa F, Ferrando J, Caldenty M, Borghol A, Moreno MJ, Nolasco A et al. Cholelithiasis disease and associated factors in a Spanish population. *Dig Dis Sci.* 2001;46(7):1424-36.
6. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1991;20(1):1-19.
7. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Edgar GM et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2222-8.
8. Fornari F, Civardi G, Buscarini E, Cavanna L, Imberti D, Rossi S et al. Cirrhosis of the liver: a risk factor for development of cholelithiasis in males. *Dig Dis Sci.* 1990;35(11):1403-8.
9. Haider MZ, Ashebu S, Aduh P, Adekile AD. Influence of alpha-thalassemia on cholelithiasis in SS patients with elevated Hb F. *Acta Haematol.* 1998;100(3):147-50.
10. Aydogdu I, Sari R, Ulu R, Sevinc A. The frequency of gallbladder stones in patients with pernicious anemia. *J Surg Res.* 2001;101(2):120-3.
11. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, Cesana BM, Pometta R, Colli A et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med.* 2001;161(18):2201-4.
12. Deitel M, Petrov I. Incidence of symptomatic gallstones after bariatric operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;164(6):549-52.
13. Ikeda Y, Shinchi K, Kono S, Tsuboi K, Sugimachi K. Risk of gallstones following gastrectomy in Japanese men. *Surg Today.* 1995;25(6):515-8.
14. Zahor Z. Atherosclerosis in relation to cholelithiasis and cholesterosis. *Bull World Health Organ.* 1976;53(5-6):531-7.
15. Merendino KA, Manhas DR. Man-made gallstones: a new entity following cardiac valve replacement. *Ann Surg.* 1973;177(6):694-704.
16. Harrison EC, Roschke EJ, Meyers HI, Edmiston WA, Chan LS, Tatter D et al. Cholelithiasis: a frequent complication of artificial heart valve replacement. *Am Heart J.* 1978;95(4):483-8.
17. Azemoto R, Tsuchiya Y, Ai T, Murayama H, Nakagawa Y, Saisho H et al. Does gallstone formation after open cardiac surgery result only from latent hemolysis by replaced valves? *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2185-9.
18. Buffolo E, Andrade JC, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):63-6.
19. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leão LE, Cueva C, Branco JN et al. Revascularização direta do miocárdio sem circulação extracorpórea: descrição da técnica e resultados iniciais. *Arq Bras Cardiol.* 1982;38(5):365-73.
20. Kirklin JK. The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In: Tinker JH, ed. *Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies.* Philadelphia:Saunders;1989. p.131-46.
21. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation.* 2001;104(15):1761-6.
22. Janvier G, Baquey C, Roth C, Benillan N, Belisle S, Hardy JF. Extracorporeal circulation, hemocompatibility, and biomaterials. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(6):1926-34.
23. Clermont G, Vergely C, Girard C, Rochette L. Atteintes cellulaires associées a une circulation extracorporelle. *Ann Cardiol Angeiol.* 2002;51(1):38-43.
24. Buffolo E, Andrade JC, Succi J, Leão LE, Gallucci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;33(1):26-9.
25. Bates T, Harrison M, Lowe D, Lawson C, Padley N. Longitudinal study of gallstone prevalence at necropsy. *Gut.* 1992;33(1):103-7.