

FORMAÇÃO DE CÁLCULOS DE COLESTEROL NO HOMEM ATUALIZAÇÃO

RVMEB-45

Jaime Roizenblatt *
Junko Takano **
Ruy Geraldo Bevilacqua ***

RESUMO:

Os autores fazem inicialmente uma revisão da circulação êntero-hepática dos ácidos biliares, da composição das micelas biliares e de como tem sido ultimamente analisada a bile quanto à saturação em colesterol. Apon-

tam em seguida os principais fatores indicados atualmente como responsáveis pela produção de bile litogênica e o modo provável como estes fatores agem.

INTRODUÇÃO

A alta incidência de colelitíase na espécie humana, somada ao fato de que o conhecimento sobre esta doença é ainda bastante incompleto, tem feito com que um número crescente de médicos e cientistas dirijam, nos últimos anos, suas atenções para esta área da medicina. Estudos feitos em necropsopia revelam que, na população acima dos 20 anos de idade, a incidência média é de 16,8% em mulheres e 7,8% em homens.¹⁸ A fisiopatogenia da colelitíase é ainda obscura, mas, graças a melhores recursos laboratoriais, grande número de dúvidas já foi esclarecido nos últimos anos, enquanto outras ainda aguardam uma resposta.

O colesterol, embora em proporções variáveis, é o principal componente dos cálculos biliares encontrados nas populações ocidentais.¹³ Como entre os pacientes com cálculos de colesterol havia um deficit relativo de um outro componente biliar, os ácidos biliares, e co-

mo estes são os principais responsáveis pela não precipitação do colesterol, as atenções se voltaram para o estudo dos ácidos biliares.

Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol. Estes ácidos biliares, cólico e quenodesoxicólico, ditos primários, são a seguir conjugados com glicina e taurina e secretados na bile. Caindo a bile na luz intestinal, os ácidos biliares além de desempenharem um grande número de funções, sofrem a ação de bactérias intestinais que os desconjugam e desidroxilam. Assim, os ácidos glico e taurocólico são desconjugados e o ácido cólico resultante é desidroxilado a ácido desoxicólico. Da mesma maneira, os ácidos glico e tauroquenodesoxicólico resultarão no ácido litocólico. Tanto o ácido desoxicólico quanto o litocólico são chamados de ácidos biliares secundários. Apenas uma parcela dos ácidos biliares primários são transformados em secundários quando passam pelos intestinos delgado e grosso. Os ácidos biliares são reabsorvidos

* Acadêmico monitor da disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

** Farmacêutica-Bioquímica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

*** Professor Assistente Doutor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ativamente pela porção ileal e passivamente pelas porções jejunal e colônica. Esta reabsorção é bastante eficiente e é da ordem de 95%. Parte dos ácidos biliares é perdida nas fezes: é a porção excretada. Os ácidos biliares reabsorvidos da luz intestinal retornam, principalmente, via sangue portal ao fígado. Como a quantidade total de ácidos biliares (também chamado conjunto de ácidos biliares) presente na circulação êntero-hepática tem que ser mantida constante, existe um mecanismo de Retro-inibição ("feed-back" negativo) ao nível hepático, que controla sua síntese. Assim, quanto maiores forem as perdas fecais, menores quantidades de ácidos biliares alcançarão o fígado e maior deverá ser a síntese hepática de ácidos biliares para que se mantenha a homeostase.

Os ácidos biliares juntamente com os fosfolipídeos permitem a solubilização do colesterol, que é pouco solúvel em água. Isto é conseguido através da formação de uma estrutura molecular complexa chamada **micela** onde parte da molécula dos ácidos biliares se volta em direção à água, a parte hidrofílica, enquanto a outra parte se orienta em direção ao colesterol, a parte hidrofóbica. A micela, que nada mais é do que um conjunto de moléculas, contém em seu interior o colesterol solubilizado, circunscrito pelos ácidos biliares e fosfolipídeos cujos grupos iônicos se voltam para a água (Figura 1).

A capacidade de cada micela em solubilizar colesterol em seu interior é limitada, ou seja, cada micela contém um número máximo de moléculas de colesterol. Para saber quais as concentrações máximas de colesterol que são solubilizadas por misturas contendo diferentes proporções de ácidos biliares e fosfolipídeos, Admirand & Small¹ testaram estas soluções preparadas "in vitro". Colocaram seus resultados num gráfico de coordenadas triangulares, on-

de os eixos representam as concentrações relativas (em moles) de ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol. Assim, cada ponto no interior desse gráfico é definido por um conjunto de três valores, que representam as concentrações relativas de ácidos biliares, fosfolipídeos e colesterol. Com a determinação das soluções de máxima capacidade de solubilização de colesterol, aqueles autores delimitaram no gráfico os pontos correspondentes a essas soluções, traçando então uma curva unindo estes pontos. Desta maneira, o gráfico ficou dividido em duas áreas: uma em que o colesterol estava todo na forma micelar e outra área em que havia um excesso de colesterol para ser solubilizado (Figura 2).

Esta maneira de analisar a composição de uma solução foi um grande avanço, pois passou-se a contar com uma forma de avaliar se determinada composição biliar continha ou não um excesso relativo de colesterol, que eventualmente poderia precipitar na forma de microcristais. A bile, que contém excesso relativo de colesterol, foi chamada de bile litogênica.¹

PRINCIPAIS FATORES APONTADOS COMO RESPONSÁVEIS PELA PRODUÇÃO DE BILE LITOGÊNICA

a) Fator hepático e intestinal

Em pacientes com cálculos de colesterol o conjunto de ácidos biliares está comprovadamente diminuído.^{2,6,36,38} Este deficit seria provocado, segundo alguns autores, por defeitos ao nível da retro-regulação ("feed-back") e da reabsorção intestinal. Comprovando isto, o mecanismo de reabsorção ileal dos ácidos biliares parece ter baixa eficiência em pacientes com cálculos.^{2,10,11} A maior excreção fecal de ácidos biliares normalmente teria uma pronta resposta hepática: a síntese de ácidos biliares.

MODÉLO HIPOTÉTICO DA MICELA
(Esquema)

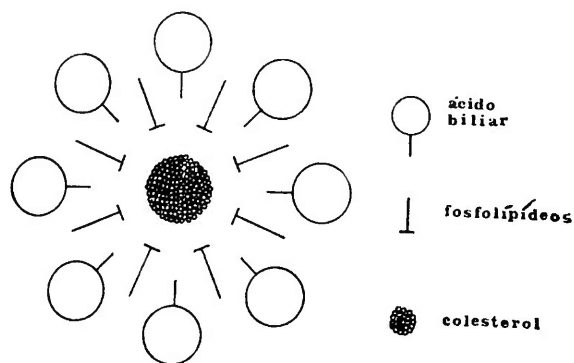


Fig. 1

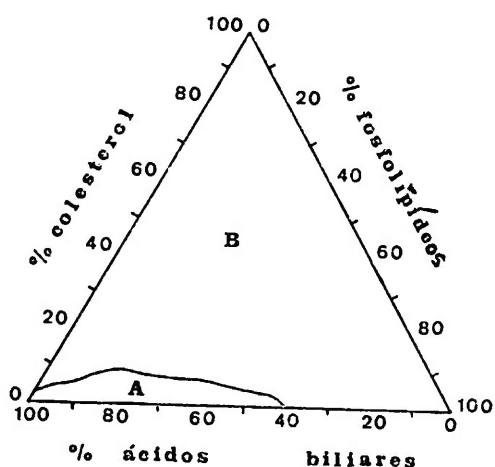


Fig. 2

A - Biles não saturadas em colesterol

B - Biles supersaturadas em colesterol

seria aumentada a fim de repor as perdas fecais. Em pacientes com cálculos parece no entanto que o mecanismo de retro-regulação hepático não é sensível a essas perdas, ou seja, ele não responde eficientemente a ponto de recompor o conjunto.^{2,10,11.}

Como conseqüência da diminuição do conjunto de ácidos biliares, a secreção horária de ácidos biliares na bile estaria também diminuída.^{10,11,12}

A secreção hepática de fosfolípidos é dependente da secreção de ácidos biliares. Assim, no paciente com cálculos de colesterol seria de se esperar uma menor secreção hepática de fosfolípido e, realmente, isto parece acontecer.^{6,24,36,38}

Além disso, o paciente com cálculos parece ter uma secreção hepática de colesterol aumentada, que chega a ser o dobro da de pessoas normais.^{11,12} Por causas ainda não bem esclarecidas haveria nestes pacientes um aumento na síntese e conseqüentemente um aumento na secreção biliar de colesterol. Normalmente, um aumento na síntese hepática de colesterol não traria maiores problemas se houvesse um aumento correspondente na síntese de ácidos biliar-

es. Porém, no paciente com cálculos parece haver um certo bloqueio na transformação colesterol → ácido biliar, provavelmente de origem enzimática.^{11,12}

Assim, a menor secreção de ácidos biliares e de fosfolípidos, ao lado de uma maior liberação de colesterol pelo fígado, poderia contribuir para uma taxa de colesterol acima dos limites de solubilidade. Isto explicaria a bile litogênica encontrada em pacientes com cálculos de colesterol.^{1,2,5,11,12,34}

A diminuição do conjunto de ácidos biliares como fator na formação de bile saturada em colesterol parece ser muito importante, já que em todos indivíduos em que o conjunto decresce abaixo de um limite crítico (1,6 a 1,8 g) ocorre a formação de bile litogênica.^{4,36}

Existem, entretanto, alguns dados que falam contra a existência de defeito na síntese hepática. Uma forma de testar a integridade do mecanismo de síntese de ácidos biliares é comparar a velocidade de recomposição do conjunto em pacientes com cálculos e pessoas normais. Assim, Small³⁴ comparou pacientes normais do ponto de vista do fígado e pacientes com cálculos de colesterol nos quais foi praticada durante uma ope-

ração a drenagem externa do ducto biliar comum. Após a depleção do conjunto, o dreno foi clampeado, e três dias após a taxa de síntese de ácidos biliares tinha aumentado quatro vezes em ambos os grupos de pacientes.

Outra forma de avaliar o comportamento da síntese hepática de ácidos biliares é o seu estudo com material radioativo. Low-Beer,¹⁷ trabalhando com ácidos biliares marcados e sem interromper a circulação êntero-hepática, encontrou taxas de síntese de ácidos biliares iguais quando comparou normais com pacientes portadores de cálculos de colesterol.

b) Fator vesicular

Existe uma hipótese recente que aponta a vesícula biliar como a causadora da diminuição do conjunto de ácidos biliares, com conseqüente produção de bile litogênica.

Tudo começou com a observação da existência de alterações muito semelhantes na composição biliar em pacientes com cálculos antes e depois de sofrerem colequistoectomia. Essas alterações são: diminuição acentuada do conjunto de ácidos biliares, diminuição esta praticamente só às custas de ácidos biliares primários, aumento relativo no tamanho do conjunto do ácido desoxicólico, taxa de síntese de ácido taurocólico praticamente inalterada em relação a pessoas normais, diminuição da meia-vida do ácido taurocólico e taxa de desidroxilação deste ácido aumentada.^{21,26,27} Todas essas alterações ocorrem geralmente em maior grau após a colequistoectomia.²⁷ Daí surgiu a hipótese de que a colequistoectomia só veio a completar um defeito metabólico que já estava se processando: a perda da vesícula como órgão de acúmulo da bile

secretada pelo fígado.^{26,27} Com esta hipótese conseguiu-se traçar uma linha de raciocínio que explica muitos dos fatos conhecidos atualmente sobre litogênese. A vesícula, por algum motivo não bem conhecido até agora, iria ficando pouco a pouco excluída da circulação êntero-hepática. O conjunto de ácidos biliares perdendo o local de acúmulo durante as horas de jejum, teria de ficar circulando continuamente.²⁷ Em 24 horas, por exemplo, teria chegado ao fígado uma maior quantidade de ácidos biliares. Como conseqüência haveria uma inibição da síntese pelo mecanismo já conhecido de retro-regulação. Isto levaria à diminuição do conjunto, até certo ponto, havendo equilíbrio quando as quantidades de ácidos biliares que retornam ao fígado diariamente se igualariam às do período anterior ao aparecimento da anormalidade. Assim a síntese deixaria de ser inibida e voltaria aos níveis normais.²⁶

Enquanto a vesícula não estivesse completamente excluída da circulação êntero-hepática e havendo uma menor secreção horária de ácidos biliares (já que o conjunto diminuiu), ocorreria facilmente a formação de bile litogênica.³⁸ Quando a vesícula estivesse excluída da circulação êntero-hepática, o conjunto ficaria em circulação contínua pois não teria mais um local de depósito nos períodos interdigestivos e os ácidos biliares estariam continuamente disponíveis para formar as micelas. Em decorrência destes fatos a bile hepática não seria mais litogênica.²⁷ Além disso, pela circulação constante da bile pelos intestinos o excesso de colesterol teria maior oportunidade de ser excretado.³³

Os resultados obtidos até agora, por vários autores, parecem confirmar esta hipótese. Assim, pacientes com cálculos, e cuja vesícula não se contrasta nem pelo colequistograma oral nem pela co-

leangiografia intra venosa, assim como pacientes que já tiveram sua vesícula removida cirurgicamente, têm biles cuja composição cai dentro da área de solubilização, quando estes dados são colocados no gráfico triangular.^{6,9,20,26,27,32,33,34,35} Além disso, tais pacientes têm concentração relativa de colesterol menor do que os pacientes com cálculos e com vesícula funcionante.^{6,33}

Baseado nestes fatos, já se começou a pensar na calculose por colesterol como uma doença autolimitada²⁷ já que a partir de certa fase a bile passava a ter constituição físico-química normal.

Uma doença de comportamento oposto ao assinalado fortaleceria esta hipótese. É isto o que parece ocorrer com a circulação êntero-hepática na doença celíaca. Nesta entidade, a vesícula comporta quantidades maiores de bile do que a dos indivíduos normais, ou seja, sua função de órgão armazenador de bile está ampliada. Soma-se a isso o fato de que o conjunto de ácidos biliares está aumentado e a recirculação e degradação bacteriana estão diminuídas.²⁶ Acontece que na doença celíaca são extremamente raros, senão ausentes, os casos de calculose por colesterol,²⁶ o que então parece confirmar o que foi dito anteriormente.

Além de possivelmente contribuir para a formação de bile litogênica, a vesícula é o local onde há precipitação e depósito de colesterol. E para tanto ela participa da patogenia da colelitíase através de: 1) **Estase** — Sabe-se que a bile hepática pode estar supersaturada sem apresentar microcristais.^{6,15,23,25} Se, de outro lado, e isto está comprovado "in vitro", ela for deixada em repouso por um certo lapso de tempo, surge precipitação de colesterol.²⁵ Não sabemos ao certo ainda o intervalo de tempo necessário para isto acontecer "in vitro".²³ 2) **Pelo fornecimento de núcleos de cres-**

cimento — No cerne de cálculos de colesterol já foram encontradas substâncias as mais variadas, como células descamadas, bactérias, substâncias mucosas, sais de cálcio, pigmentos biliares, ácidos biliares desconjugados, talvez em grande parte originários da própria vesícula.³⁹ 3) **Seqüestro de ácidos biliares** — A vesícula normalmente reabsorve da bile pequenas quantidades de ácidos biliares. Em condições locais especiais, como inflamação e infecção, a permeabilidade da parede vesicular aumenta, e o mesmo acontece com as taxas de reabsorção dos ácidos biliares.³⁹ 4) **Glicoproteínas** — Apesar de as glicoproteínas não se originarem da vesícula, já que aparentemente são restos de células hepáticas mortas, elas são excretadas através da bile indo eventualmente colaborar na formação dos cálculos de colesterol. Na maioria dos modelos experimentais, elas são encontradas em quantidades aumentadas em etapa anterior à formação dos cálculos. Acredita-se que a maior viscosidade da bile litogênica se origine deste excesso. Além disso, as glicoproteínas poderiam se comportar como matrizes para a deposição dos microcristais.⁴

c) Fator alimentar

O fator alimentar tem sido apontado como responsável pelo aparecimento de muitas doenças na espécie humana. Também na formação dos cálculos de colesterol vem sendo pesquisada de que maneira determinados padrões alimentares podem ter influência.

São três os tipos de alimentação potencialmente perigosos estudados até agora: excessiva ingestão de hidratos de carbono refinados, excessivo aporte calórico, e sobrecargas orais de colesterol.

A maior incidência de cálculos de colesterol em países ocidentais talvez decorra de diferenças nos padrões alimentares. Um das diferenças que os ocidentais têm em sua dieta em relação aos orientais é o fato de comerem hidratos de carbono predominantemente na forma refinada. Já se verificou que as populações que têm baixa incidência de cálculos de colesterol ingerem maiores quantidades de hidratos de carbono na forma não refinada.¹³ Nos países que vêm assimilando o padrão alimentar ocidental, a incidência de cálculos de colesterol tem aumentado.¹³

Pacientes com colelitíase têm geralmente maior tendência à obesidade do que pacientes sem cálculos,^{12,29} tendo ainda maior ingestão calórica do que a população em geral.^{29,30} Parece que a obesidade, em algumas pessoas, está relacionada à maior síntese e secreção hepática de colesterol, sem que haja um aumento correspondente na secreção dos ácidos biliares,¹² o que provocaria saturação da bile.¹² O emagrecimento nestas pessoas produz um efeito benéfico já que sua bile se torna menos litogênica.¹² Os hidratos de carbono refinados são provavelmente os maiores causadores de obesidade, já que podem ser consumidos em grandes quantidades, gerando grande aporte calórico, sem provocar a mesma sensação de plenitude gástrica que outros tipos de alimentos.¹³

Em praticamente todos os modelos experimentais de produção de cálculos de colesterol são necessárias altas concentrações de hidratos de carbono refinados na dieta.¹³

Os detalhes das relações entre hidratos de carbono refinados e calculose são ainda desconhecidos, embora nos últimos anos tenha havido investigações no sentido de esclarecer se o refinamento em si teria alguma relação com o problema. O refinamento envolve entre ou-

tras transformações a retirada de fibras. Sabe-se que as fibras vegetais interferem na motilidade intestinal e nas características da flora entérica.¹³ Populações com dietas ricas em fibras vegetais cruas têm pequena incidência de cálculos de colesterol.²⁸ A adição de fibras na dieta de pessoas normais diminuiu a desidroxilação dos ácidos biliares e produziu elevação da proporção de ácido quenodesoxicólico.²⁸ Alto índice de desidroxilação dos ácidos biliares parece estar associado com cálculos de colesterol.²⁸ Comparando-se indivíduos normais com portadores de cálculos, verificou-se ser o consumo de frutas e vegetais (alimentos ricos em fibras) menor entre os portadores de cálculos.²⁹

Existem evidências de que determinadas pessoas, sob efeito de aporte calórico excessivo, passam a ter sua bile com composição litogênica. Assim, em estudos retrospectivos e prospectivos foram comparados os resultados de ingestão calórica entre normais e pacientes com cálculos. Retrospectivamente verificou-se que os pacientes com cálculos são indivíduos em que na sua alimentação os protídeos, lipídeos e glicídeos forneciam uma porcentagem calórica que não era significativamente diferente da de pessoas normais, porém os diversos nutrientes vistos como um todo forneciam um aporte calórico que era significativamente maior do que na população normal.²⁹ Por outro lado, estudando-se pessoas normais e portadoras de cálculos submetidas a dietas supercalóricas, verificou-se, com maior nitidez, entre os últimos, que, quanto maior a carga calórica, maior era a proporção de colesterol secretado em sua bile.^{29,30,31} Estes fatos sugerem que o paciente com cálculos tenha uma forma especial de eliminar os excessos calóricos aumentando a secreção de colesterol na bile. E esta maior secreção de colesterol se-

ria responsável pela saturação da bile, como ficou demonstrado quando se lançaram os valores de composição biliar desses pacientes no gráfico triangular.³¹

Uma outra forma pela qual a carga calórica poderia influenciar a dinâmica biliar é aumentando a ciclagem da circulação êntero-hepática, pois notou-se que mesmo pessoas normais aumentam o número ciclos/dia com o aumento da ingestão calórica/kg massa.⁵

Um estudo interessante foi feito em voluntários normais submetendo-os à sobrecarga oral de 750 mg de colesterol diariamente, por um período de 3 semanas, além da ingestão de uma dieta padrão. A colheita de suas biles antes e após o período de ingestão de colesterol revelou uma elevação da secreção de fosfolípeos e colesterol e um decréscimo de ácidos biliares. Em alguns desses pacientes a alteração foi tal que suas biles se tornaram litogênicas,⁸ porém isto não ocorreu com todos os voluntários.

Assim, cada pessoa teria um limiar de tolerância. Algumas com substrato genético altamente favorável para a produção de cálculos; outras, como a tribo dos índios Masai, que mesmo ingerindo dietas supercalóricas (3.000 cal/dia) e com altas taxas de colesterol (500-2000 mg/dia) têm uma incidência muito baixa de cálculos de colesterol.³

Parentes diretos de pessoas com cálculos têm maior propensão em formá-los do que a população em geral, risco este que não poderia ser simplesmente explicado em termos de fatores ambientais em comum.^{7,18} Se fosse quantificado o máximo aporte alimentar em termos de protídeos, lipídeos, glicídeos, colesterol, calorias e necessidades mínimas de fibras que estas pessoas deveriam receber diariamente a fim de que suas biles não ficassem litogênicas,

poder-se-ia eventualmente evitar futuros casos de cálculos de colesterol.

É interessante saber o que acontece com a composição da bile nos períodos interdigestivos. Durante o jejum tanto a bile hepática quanto a vesicular de pessoas normais e de pacientes com cálculos caminham progressivamente para supersaturação.^{6,18,22,25} Isto é notado mais intensamente na bile hepática, já que o conjunto de ácidos biliares está estacionado na vesícula, motivo pelo qual menos ácido biliar está disponível para a secreção hepática. Assim, no jejum, com o passar das horas, ocorre progressivamente um aumento relativo na liberação de colesterol e uma diminuição na secreção de ácidos biliares e fosfolípeos, o que leva a uma progressiva saturação da bile.^{6,22,24,25} O que talvez seja muito importante na precipitação dos microcristais a partir de uma bile supersaturada é o número de horas deste estado de supersaturação.⁶ Parece que nos pacientes com conjunto de ácidos biliares diminuído e nos quais a vesícula ainda está funcionando, o período de supersaturação e o grau desta saturação nos períodos interdigestivos são mais longos e mais intensos do que em pessoas normais.^{15,22} Isto talvez se explique pela menor secreção horária de ácidos biliares e fosfolípeos e maior liberação de colesterol encontrada nos pacientes com cálculos.^{6,10,11,12}

d) Fator Hormonal

Existe uma série de dados clínicos, experimentais e epidemiológicos que levam a pensar que os estrogênios possam influenciar a composição biliar. Assim, mulheres que tomam estrogênios com fins anticoncepcionais ou como medicação no período do climatério, têm uma incidência de calculose 2 a 2,5 vezes maior do que mulheres que não fazem

uso deste hormônio.¹⁶ Administrando estrogênios a vários tipos de animais, diferentes autores chegaram à conclusão de que a bile tendia a se tornar supersaturada.¹⁶ Estrogênios administrados a macacos **Rhesus**, inibem a secreção hepática de ácidos biliares de maneira proporcional à dose empregada ao mesmo tempo que provoca diminuição no fluxo biliar, tanto no independente como no dependente da secreção de ácidos biliares.^{16,19}

Estudos epidemiológicos mostram que se uma pessoa tiver predisposição à formação de cálculos, isto pode se tornar realidade mediante a ingestão exógena ou mesmo pelo estrogênio endógeno circulante.¹⁶ Em um grupo de índios foi estudada a motilidade vesicular e observou-se que esta diminuía progressivamente com o correr dos dias do ciclo menstrual.¹⁶ Se a alteração da motilidade vesicular está relacionada a algum problema no mecanismo de síntese, de liberação ou ainda de resposta à colestistoquinina não sabemos ainda.

A partir de todos estes fatos, especula-se como seria contribuição dos estrogênios no mecanismo de formação dos cálculos: (Figura 3) pág. 61

e) Outros fatores

Há bastante tempo é conhecida a inter relação que existe entre estado emocional e funcionamento do aparelho digestivo. Condizente com esse fato, foi verificado que a tensão ("stress") era mais freqüente entre pacientes com cálculos do que entre a população em geral. Como esta tensão contribuiria para a formação de cálculos é ainda motivo de especulação, embora já se tenha levantado a hipótese de que haveria aumento do tono do esfíncter da ampola duodenal (Oddi), o que provocaria estase vesicular. Outro mecanismo seria por es-

timulação do apetite e aumento do aporte alimentar além das necessidades reais.²⁹

Talvez a atividade física também seja importante, já que foi observado que os pacientes com cálculos têm maior número de horas de repouso e menor tempo de trabalho do que a população em geral.²⁹

A maior incidência de pacientes com cálculos em faixas etárias mais avançadas talvez seja explicada pelo maior tempo de exposição aos fatores etiológicos a que ficam sujeitas as pessoas que lograram viver maior número de anos.¹³

Provavelmente, os fatores responsáveis pela litogênese interagem e potencializam-se reciprocamente. Para cada paciente eles dão sua maior ou menor parcela de contribuição na formação do cálculo. Assim, a deposição de cálculos de colesterol seria a resposta do organismo face a uma série de problemas endógenos e exógenos.

Apesar do grande número de fatos que vieram à luz nos últimos anos no campo da colelitíase, muitos aspectos ainda merecem esclarecimento e muitas hipóteses necessitam de comprovação. Provavelmente, num futuro não muito distante, se as pesquisas continuarem no ritmo em que vêm sendo conduzidas, será conhecida com clareza a etiologia da formação de cálculos de colesterol no homem.

RUMEB-45

SUMMARY

The authors initially analyse important topics of bile acids metabolism and physiology, as well as its role in dissolving cholesterol in bile.

Subsequently, an extensive review of the recent theories of cholesterol lithogenesis is made.

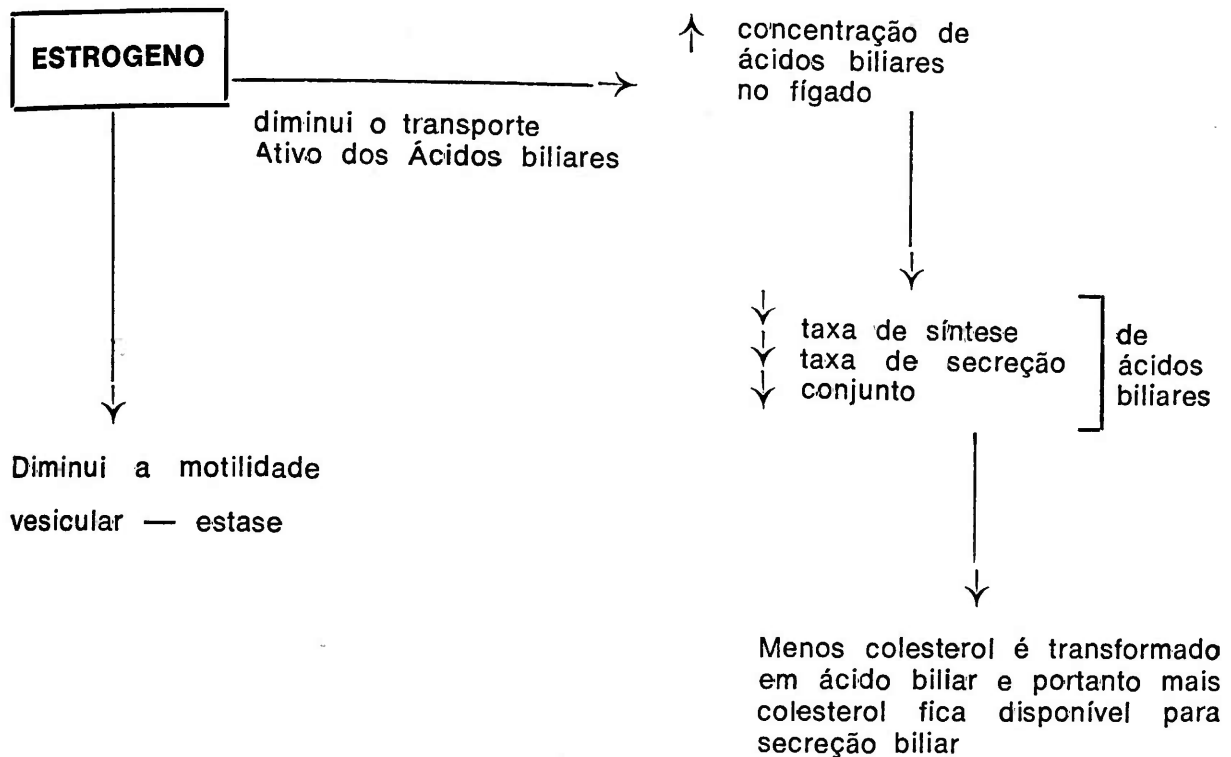


Figura 3

BIBLIOGRAFIA

1. ADMIRAND, W. H. & SMALL, D. M. — The physicochemical basis of cholesterol formation in man. *J. Clin. Invest.*, 47:1043 — 1051, 1968.
2. BELL, C. C.; VLAHCEVIC, Z. R.; PRAZICH, J. & SWELL, L. — Evidence that a diminished bile acid pool precedes the formation of cholesterol gallstones in man. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 136:961-965, 1973.
3. BISS, K.; HO, K. J. & MIKKELSON, B. — Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N. Engl. J. Med.* 284:694, 1971.
4. BOUCHIER, I. A. — The biochemistry of gallstone formation. *Clin. Gastroenterol.*, 2:49-66, 1973.
5. BRUNNER, H.; Hofmann, A. F. & SUMMERSKIL, W. H. J. — Daily secretion of bile acids and cholesterol measured in health. *Gastroenterology*, 62:188, 1972.
6. CAHLIN, E.; JONSSON, J.; NILSSON, S. & CHERSTEN, T. — Biliary lipid composition in normal lipidemic and pre-beta hyperlipoproteinemic gallstone patients. Influence of sucrose feedings of the patients on the biliary lipid composition. *Scand. J. Gastroenterol*, 8:449-456, 1973.
7. DANZINGER, R. G.; GORDON, H.; SCHOENFIELD, L. J. & THISTLE, J. L. — Lithogenic bile in siblings of young women with cholelithiasis. *Mayo Clin. Proc.* 47:762-766, 1972.
8. DENBESTEN, L.; CONNOR, W. E. & BELL, S. — The effect of dietary cholesterol on the composition of human bile. *Surgery*. 73(2): 266-273, 1973.
9. DOWLING, R. H. — Discussion (In Back, P.; Gerok, W., ed. — *Bile acids in Human Diseases*; 2nd. Bile Acid Meeting, Freiburg i Br., 1972 — p. 182).
10. GRUNDY, S. M.; METZGER, A. L. & ADLER, R. — Defective bile salt synthesis as cause of cholesterol gallstone. *J. Clin. Invest.*, 51:392, 1972.
11. GRUNDY, S. M.; METZGER, A. L. & ADLER, R. — Mechanisms of lithogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones. *J. Clin. Invest.* 51:3026-3043, 1972.
12. GRUNDY, S. M.; DUANE, W. C.; ADLER, R. D.; ARON, J. M. & METZGER, A. L. — Biliary lipid outputs in young women with cholesterol gallstones. *Metabolism* 23:67-73, 1974.
13. HEATON, K. W. — The epidemiology of gallstones and suggested aetiology. *Clin. Gastroenterol.*, 2:67-83, 1973.
14. HOFMANN, A. F. & KERN, F. — The significance of bile acids in gastrointestinal and hepatic disease. *Disease-a-Month*, 1971.
15. HOLZBACH, R. H.; MARSH, M. E.; OLSZEWSKI, M. F. & HOLAN, K. — Gallstone formation in man: a reappraisal of the importance of cholesterol supersaturation in bile. *Gastroenterology*, 62:850, 1972.

16. INGELFINGER, F. J. — Editorial: gallstones and estrogens. *New Engl. J. Med.*, 290:51-52, 1974.
17. LOW-BEER, T. S. & POMARE, E. W. — Regulation of bile salt pool size in man. *Br. Med. J.*, 2:338-340, 1973.
18. LUKIE, B. E. & DIETSCHY, J. M. — Cholesterol gallstone formation: recent advances in pathophysiology. *Tex. Med.*, 69:90-100, 1973.
19. LYNN, J.; WILLIAMS, L.; O'BRIEN, J.; WITTENBER, J. & EGDAHL, R. H. — Effects of estrogen upon bile: implications with respect to gallstone formation. *Ann. Surg.*, 178:514-524, 1973.
20. MACKAY, C.; CROOK, J. N.; SMITH, D. C. & McALLISTER, R. A. — The composition of hepatic and gallbladder bile in patients with gallstones. *Gut* 13: 759-762, 1972.
21. MALAGELADA, J. R.; GO, V. L. W.; SUMMERSKILL, H. J. & GAMBLE, W. S. — Bile acid secretion and biliary bile acid composition altered by cholecystectomy. *Am. J. Dig. Dis.*, 18:455-459, 1973.
22. METZGER, A. L.; ADLER, R.; HEYMSFIELD, S. & GRUNDY, S. M. — Diurnal variation in biliary lipid composition. Possible role in cholesterol gallstone formation. *N. Engl. J. Med.*, 288:333-336, 1973.
23. MUFSON, D.; MEKSUWAN, K.; ZAREMBO, J. E. & RAVIN, L. J. — Cholesterol solubility in lecithin-bile salt systems. *Science*, 177:701, 1972.
24. NORTHFIELD, T. C., & HOFFMANN, A. F. — Biliary lipid secretion in gallstone patients. *Lancet* 1:747-8. 1973.
25. PERCY-ROOB, I. W. — Cholesterol Gallstones. *Scott. Med. J.*, 18:157-165, 1973.
26. POMARE, E. W. & HEATON, K. W. — The effect of cholecystectomy on bile salt metabolism. *Gut*. 14:753-762, 1973.
27. POMARE, E. W. & HEATON, K. W. — Bile salt metabolism in patients with gallstones in functioning gallbladders. *Gut*, 14:885-890, 1973.
28. POMARE, E. W. & HEATON, K. W. — Alteration of bile salt metabolism by dietary fibre. *Gut*, 14:826, 1973.
29. SARLES, H.; CHABERT, C.; POMMEAU, V.; SAVE, E.; MOURET, H. & GEROLAMI, A. — Diet and cholesterol gallstones: A study of 101 patients with cholelithiasis compared to 101 matched controls. *Am. J. Dig. Dis.*, 14:531-537, 1969.
30. SARLES, H.; HAUTON, J.; PLANCHE, N. E.; LAFONT, H. & GEROLAMI, A. — Diet, cholesterol gallstones and composition of bile. *Amer. J. Dig. Dis.* 15: 251-260, 1970.
31. SARLES, H.; CROTTE, C.; GEROLAMI, A.; MULE, A.; DOMINGO, N. HAUTON, J. — The influence of caloric intake and of dietary protein on the bile lipids. *Scand. J. Gastroent.*, 6:189-191, 1971.
32. SHAFFER, E. A.; BRAASH, J. W. & SMALL, D. M. — Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy. *N. Engl. J. Med.* 287: 1317-1322, 1972.
33. SIMMONS, F.; ROSS, A. P. J. & BOUCHIER, A. D. — Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy. *Gastroenterology*, 63:466-471, 1972.
34. SMALL, D. M.; SHAFFER, E. A. & BRAASH, J. W. — Bile composition at and after surgery in normals, pigment stone patients and cholesterol stone patients. (In Back, P.; Gerok, W. ed. — *Bile Acids in human Diseases; 2nd Bile Acid Meeting, Freiburg i. Br.*, 1972, p. 185-178).
35. SMITH, D. C.; McALLISTER, R. A. & MACKAY, C. — Proceedings: the effect of cholecystectomy on the composition of bile in gallstone patients. *Br. J. Surg.*, 60:899, 1973.
36. SWELL, L.; BELL, C. C. Jr. & VLAHCEVIC, Z. R. — Relationship of bile acid pool size to biliary lipid excretion and the formation of lithogenic bile in man. *Gastroenterology*, 61:716-722, 1971.
37. THISTLE, J. L. — Gallstones: pathophysiology and dissolution. *Postgrad. Med.*, 53:65-71, 1973.
38. VLAHCEVIC, Z. R.; BELL, C. C. Jr. & SWELL, L. — Relationship of bile acid pool size and biliary lipid secretion in the formations of cholesterol gallstones in man. (In Back, P.; Gerok, W., ed. *Bile Acids in Human Diseases, 2nd. Bile Acid Meeting, Freiburg. Br.*, 1972, p. 161-165).
39. WHEELER, H. O. — Pathogenesis of gallstones. *Surg. Clin. North. Am.*, 53: 963-972, 1973.
40. WILCOX, L. & ENGLERT, E. — American Indian Maidens: Menstrual cycle, biliary stasis and gallstones. *Gastroenterology*, 62:189, 1972.

Baldacci

Para a ativação do ciclo uréico
no tratamento das
hepatopatias amoniogênicas
e da insuficiência hepática

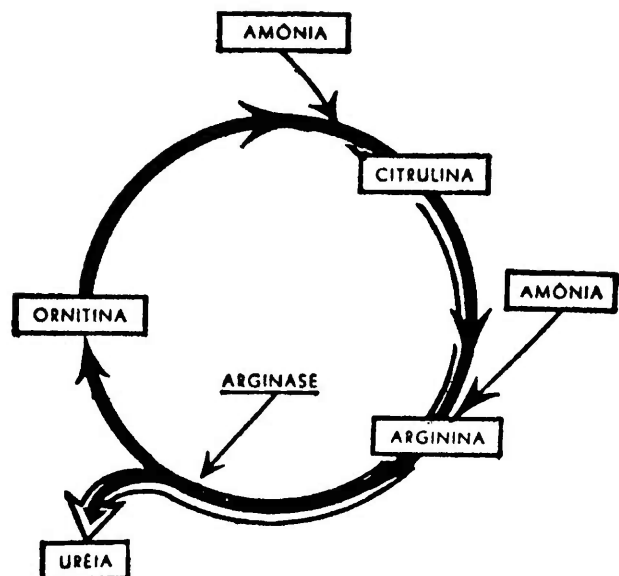
Ornitargin

ORNITINA

ARGININA

CITRULINA

LEVULOSE



INDICAÇÕES

Hiperamoniemia. Hepatites agudas e crônicas. Coma hepático. Toxicoses gravidicas. Intoxicações alimentares, alcoólicas ou medicamentosas. Pré e pós-operatório. Hepatoprotetor.

APRESENTAÇÕES:

Frasco-ampolas de 250 ml
Ampolas de 3 ml e 10 ml
Drágeas.

LABORATÓRIOS BALDACCI S. A.

STYPTANON

hemostático vaso-robicante

Para a profilaxia e o tratamento de hemorragias, cuja hemostasia mecânica seja impossível ou difícil, em cirurgia geral, ginecologia, urologia, otorrinolaringologia, oftalmologia, medicina interna.

Organon

