

ANA CLÁUDIA BOTTURA

**COLELITÍASE NÃO-HEMOLÍTICA
NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA:**

Distribuição etária, manifestações clínicas, diagnóstico, fatores
predisponentes, tratamento e complicações em 65 pacientes

CAMPINAS

2006

ANA CLÁUDIA BOTTURA

**COLELITÍASE NÃO-HEMOLÍTICA
NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA:**

Distribuição etária, manifestações clínicas, diagnóstico, fatores predisponentes, tratamento e complicações em 65 pacientes

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria.

Orientadora: Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso

Co-orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B659c Bottura, Ana Cláudia
Colelitíase não-hemolítica na infância e na adolescência –
Distribuição etária, manifestações clínicas, diagnóstico, fatores
predisponentes, tratamento e complicações em 65 pacientes / Ana
Cláudia Bottura. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : Adriana Maria Alves De Tommaso, Gabriel Hessel
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colelitíase. 2. Adolescentes. I. Tommaso, Adriana Maria
Alves De. II. Hessel, Gabriel. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : “Non-hemolitic cholelithiasis in infancy and adolescence
– Eтары distribution, clinical manifestations, diagnosis, predisposal factors,
treatment and complications in 65 patients”**

Keywords: • Cholelithiasis
• Adolescence

Área de concentração : Pediatria

Titulação: Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente

**Banca examinadora: Profa. Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso
Profa. Dra. Irene Kazui Miura
Prof Dr Edgard Ferro Collares**

Data da defesa: 24-11-2006

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientadora

Profa. Dra. Adriana Maria Alves De Tommaso

Co-Orientador

Prof. Dr. Gabriel Hessel

MEMBROS:

1. Prof(a). Dr(a). Irene Kazui Miura

2. Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 24/11/2006

DEDICATÓRIA

A meus pais,

*Dionízio José Bottura e Olívia Quaiotti Bottura,
pelo incentivo aos estudos desde pequena, pelo
carinho, pela compreensão nos meus momentos de
ausência e pelos conselhos e apoio incondicional
a todas as decisões que fiz na vida.*

PAI COMO VOCÊ

Um Pai dá conselho e encorajamento quando a gente precisa.

Um Pai se importa com as coisas que são importantes para a gente.

Um Pai fica feliz com o nosso sucesso e felicidade, a vida inteira.

Eu agradeço PAI, pelos abraços, risos, alegrias,

e momentos especiais a cada dia.

Por todas as maneiras com que você demonstrou

o quanto amava e se importava.

Por sua paciência e seu humor.

Por tudo o que você sempre fez.

Eu tenho muito orgulho e sou muito feliz por ter...

...UM PAI COMO VOCÊ!!

AMOR DE MÃE

Uma criança pronta para nascer perguntou a Deus:

- Dizem-me que estarei sendo enviado à terra amanhã...

Como vou viver lá, sendo assim pequeno e indefeso?

E Deus disse:

- Entre muitos anjos, eu escolhi um especial para você.

Estará lhe esperando e tomará conta de você.

Criança:

- Mas diga-me: Aqui no Céu eu não faço nada

a não ser cantar e sorrir,

o que é suficiente para que eu seja feliz.

Serei feliz lá?

Deus:

- Seu anjo cantará e sorrirá para você...

a cada dia, a cada instante,

você sentirá o amor do seu anjo e será feliz.

Criança:

- Como poderei entender quando falarem comigo,

se eu não conheço a língua que as pessoas falam?

Deus:

- Com muita paciência e carinho, seu anjo lhe ensinará a falar.

Criança:

- E o que farei quando eu quiser Te falar?

Deus:

- Seu anjo juntará suas mãos e lhe ensinará a rezar.

Criança:

- Eu ouvi que na Terra há homens maus. Quem me protegerá?

Deus:

- Seu anjo lhe defenderá mesmo que signifique arriscar sua própria vida.

Criança:

- Mas eu serei sempre triste porque eu não Te verei mais.

Deus:

- Seu anjo sempre lhe falará sobre Mim,

lhe ensinará a maneira de vir a Mim,

e eu estarei sempre dentro de você.

Nesse momento havia muita paz no céu,

mas as vozes da terra já podiam ser ouvidas.

A criança apressada, pediu suavemente:

- Oh Deus se eu estiver a ponto de ir agora,

diga-me por favor, o nome do meu anjo.

E Deus respondeu:

- Você chamará seu anjo... MÃE!

A Deus, pela presença constante em minha vida.

MEU PAI É O PILOTO

Enquanto aguardava seu avião, ele observava um menino que estava sozinho, na sala de espera do aeroporto. Quando o embarque começou, o menino foi colocado na frente da fila para entrar e encontrar seu assento antes dos adultos. Ele entrou no avião e viu que o menino estava sentado ao lado de sua poltrona. O menino foi cortês, quando ele puxou conversa e, em seguida, começou a passar o tempo colorindo um livrinho. Ele não demonstrava ansiedade ou preocupação com o avião, enquanto os preparativos para a decolagem estavam sendo feitos.

Durante o vôo, o avião entrou numa tempestade muito forte, o que fez com que a aeronave balançasse como uma pena ao vento. A turbulência e as sacudidas bruscas assustaram alguns dos passageiros, mas o menino parecia encarar tudo com a maior naturalidade. Uma das passageiras, sentada do outro lado do corredor, ficou preocupada com aquilo tudo e perguntou ao menino:

- Você não está com medo?

O menino respondeu com um sorriso lindo no rosto:

- Não senhora, não tenho medo, "O MEU PAI É O PILOTO".

Comentários: Existem situações na vida que lembram um avião, passando por uma forte tempestade. Se por acaso você tenta e mesmo assim não consegue se sentir seguro, se você está com a sensação de estar pendurado no ar, sem nada para lhe sustentar, se você está se sentindo sem apoio, se você sentir que está passando por situações de perigo lembre-se: "O SEU PAI É O PILOTO". E apesar das circunstâncias, por piores que elas pareçam, lembre-se de que o criador do céu e da terra é quem está no controle de tudo, exatamente por isso não há porque temer. "O SEU PAI É O PILOTO".

(Texto de autoria desconhecida com adaptação de Carlos Wendell Pozzobon)

À minha orientadora,

Prof^a. Dr^a. Adriana Maria Alves De Tommaso, pela amizade sincera, companheirismo e dedicação incondicional na orientação deste trabalho. Também por tudo que me ensinou nesse período.

Desejo que, no exercício da profissão que escolhemos e, também, na vida, você seja sempre criança...

SER CRIANÇA...

Ser criança é achar que o mundo é feito de fantasias,
sorrisos e brincadeiras.

Ser criança é comer algodão doce e se lambuzar.

Ser criança é acreditar num mundo cor de rosa, cheio de pipocas.

Ser criança é olhar e não ver o perigo.

Ser criança é sorrir e fazer sorrir.

Ser criança é chorar sem saber porque.

Ser criança é querer ser feliz.

Ser criança é se esconder para nos preocupar.

Ser criança é errar e não assumir o erro.

Ser criança é pedir com os olhos.

Ser criança é derramar uma lágrima para nos sensibilizar.

Ser criança é isso e muito mais.

É nos ensinar que a vida, apesar de difícil,
pode tornar-se fácil com um simples sorriso.

É nos ensinar que criança só quer carinho e afeto.

É nos ensinar que, para sermos felizes,
basta apenas olharmos para uma criança.

(Nilse Caldas César)

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Gabriel Hessel, pela amizade, por toda a experiência oferecida na realização desse estudo, tanto na elaboração do projeto, quanto na realização dos exames de ultra-sonografia abdominal e, também, na conclusão do trabalho, e por sua dedicação como professor desde a época da residência médica.

MESTRE

... é aquele que caminha com o tempo, propondo paz, fazendo comunhão, despertando sabedoria .

... é aquele que estende a mão, inicia o diálogo e encaminha para a aventura da vida .

Não é o que ensina fórmulas, regras, raciocínios, mas o que questiona e desperta para a realidade .

Não é aquele que dá de seu saber, mas aquele que faz germinar o saber do discípulo .

Mestre é você que compreende, estimula, comunica e enriquece com sua presença,

seu saber e sua ternura .

Seremos sempre discípulos na escola da vida .

(autor desconhecido)

A todos os pacientes e responsáveis, essenciais na realização desse trabalho.

Ao meu marido, Daniel, pela compreensão e paciência nos meus momentos de ausência em compromissos devido aos estudos e ao trabalho e pelo apoio, mesmo nos momentos de maior ansiedade.

Ao Dr. Roberto Massao Yamada, pela amizade e grande contribuição à execução desse trabalho, realizando muitos dos exames de ultra-sonografia.

Ao Dr. Edgard Ferro Collares, pelo incentivo que me deu à pesquisa e ao trabalho científico e pelo mestre que foi desde o início da residência médica.

À toda a equipe da Gastropediatria que ainda não mencionei: Dra. Maria Ângela Bellomo Brandão, Dra. Elizete Lomazi da Costa Pinto, Dra. Maria de Fátima Correia Pimenta Servidoni, Dr. Antônio Fernando Ribeiro, Dra. Sílvia Regina Cardoso, pela amizade e estímulo, especialmente no início desse estudo.

Ao Dr. Joaquim Murray Burstorff Silva, chefe da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do HC, pela orientação quanto à lista de crianças operadas e pela atenção e apoio na condução dos casos encaminhados ao Ambulatório de Cirurgia Pediátrica.

Ao Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida, diretor clínico do Gastrocentro, pelo apoio nas dificuldades com os exames de ultra-sonografia dos adultos.

Ao Dr. Elinton Adami Chaim, professor assistente doutor do Departamento de Cirurgia, pelas orientações quanto aos adolescentes com colelitíase atendidos no serviço de Cirurgia de Vias Biliares do HC.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da sub-comissão em Pós-graduação da Pediatria, às recepcionistas do Gastrocentro, aos funcionários do SAME, da Biblioteca e da Estatística da FCM (Cleide e Helymar) que contribuíram comigo de alguma forma.

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xvi</i>
ABSTRACT	<i>xix</i>
1- INTRODUÇÃO	22
2- OBJETIVOS	33
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
4- RESULTADOS	40
5- DISCUSSÃO	50
6- CONCLUSÕES	59
7- ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
8- ASPECTOS ÉTICOS	63
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
10- ANEXOS	71
11- APÊNDICES	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	alanina amino transferase
AST	aspartato amino transferase
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	centímetros
GGT	gama-glutamyltranspeptidase
HC	Hospital de Clínicas
HDL	lipoproteína de alto peso molecular
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
LDL	lipoproteína de baixo peso molecular
MHz	mega-Hertz
NPP	nutrição parenteral prolongada
SP	São Paulo (Estado)
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
TVP	trombose de veia porta
VLDL	lipoproteína de muito baixo peso molecular

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1- Doenças e fatores de risco associados à colelitíase: distribuição por grupos etários e totais.....	45
Tabela 2- Tempo decorrido do início do quadro clínico até o diagnóstico da colelitíase (variação e mediana de tempo por grupo etário).....	46
Tabela 3- Resultados das dosagens do perfil hepático.....	47
Tabela 4- Resultados das dosagens do perfil lipídico.....	47

	<i>Pág.</i>
Figura 1- Distribuição por sexo no grupo 1 (0 a 6 anos).....	41
Figura 2- Distribuição por sexo no grupo 2 (7 a 10 anos)	41
Figura 3- Distribuição por sexo no grupo 3 (11 a 14 anos)	42
Figura 4- Distribuição por sexo no grupo 4 (15 a 18 anos)	42
Figura 5- Percentual de sintomáticos em cada grupo etário: grupo 1 (0 a 6 anos), grupo 2 (7 a 10 anos), grupo 3 (11 a 14 anos) e grupo 4 (15 a 18 anos)	43
Figura 6- Frequência de pacientes com doenças e fatores de risco associados distribuídos por grupo etário: grupo 1 (0 a 6 anos), grupo 2 (7 a 10 anos), grupo 3 (11 a 14 anos) e grupo 4 (15 a 18 anos).....	44



RESUMO

Pouco se conhece sobre epidemiologia e melhor terapêutica da colelitíase na infância. Sabe-se que o número de casos é crescente e alguns necessitam de cirurgia e apresentam risco de complicações. Este estudo teve por objetivo avaliar os prováveis aspectos envolvidos na colelitíase, de etiologia não-hemolítica, em crianças e adolescentes, na tentativa de esclarecer aspectos relacionados a fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, bem como presença de doenças associadas, complicações, história familiar e as condutas terapêuticas realizadas. Foram avaliados 65 pacientes, de 0 a 18 anos, com colelitíase não-hemolítica, atendidos de janeiro de 1993 a dezembro de 2005 no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. O estudo foi descritivo, retrospectivo e prospectivo, utilizando-se dados obtidos por meio de prontuários e entrevistas. Os pais foram convocados para realização de ultra-sonografia abdominal para investigar colelitíase. A investigação laboratorial dos pacientes constou de perfil lipídico (colesterol total e frações e dosagem de triglicérides) e perfil hepático (aminotransferases e gama-glutamiltanspeptidase). Também foi realizado um estudo de caso-controle investigando a influência da colelitíase materna sobre a litíase nos filhos. Quarenta e seis dos 65 doentes eram do sexo feminino (70,77%), com predomínio das meninas nos escolares e adolescentes. Os brancos corresponderam a 69,23% (45/65) e a idade média ao diagnóstico foi de 9,85 anos. Foram sintomáticos 69,23% dos casos (45/65), principalmente acima dos 7 anos, e os principais sintomas e sinais foram: dor abdominal (45), vômitos (27), náuseas (22), empachamento pós-prandial (16), icterícia (12) e intolerância a alimentos gordurosos (9). A mediana de duração do início do quadro clínico até o diagnóstico foi de 6 meses. As condições associadas e fatores de risco estiveram presentes em 43 pacientes (66,15%), principalmente nos menores de 14 anos (frequente prematuridade nos menores de 6 anos). As alterações do perfil hepático e do perfil lipídico ocorreram, respectivamente, em 21/43 (48,84%) e 14/49 casos (28,57%). Complicações (coledocolitíase e pancreatite) foram raras, com predomínio em adolescentes. A colecistectomia foi realizada em 51 pacientes (78,46%). Foram encontradas 10 mães com diagnóstico de colelitíase e 36 de 57 pacientes (63,16%) apresentavam história familiar de colelitíase. Os resultados permitem concluir que: 1. O sexo feminino predominou, progressivamente, a partir do segundo grupo; 2. Queixas frequentes foram: dor abdominal, vômitos, náuseas e empachamento; 3. O diagnóstico dos sintomáticos foi tardio; 4.

Os pacientes acima de 7 anos foram os mais sintomáticos e os menores de 14 anos apresentaram maior positividade para doenças e fatores de risco associados; 5. Os fatores de risco mais relevantes foram: antibioticoterapia parenteral, nutrição parenteral prolongada, cirurgia abdominal, hipertensão portal e prematuridade; 6. Foi freqüente o antecedente pessoal de hepatopatia, além do perfil hepático alterado; 7. Obesidade e dislipidemia grave não foram freqüentes; 8. Coledocolitíase e pancreatite biliar foram raras, predominando nos adolescentes; 9. A conduta predominante foi a colecistectomia laparoscópica; 10. A maioria apresentava história médica sugestiva e(ou) antecedente familiar para colelitíase; 11. Antecedente familiar de dislipidemia, obesidade e urolitíase foi positivo na metade deles; 12. Não se comprovou influência do antecedente materno de colelitíase.



ABSTRACT

There is a poor knowledge on the epidemiology and the best therapy of cholelithiasis in childhood. The number of cases is increasing, some requiring surgery which implies in risks and complications. The aim of this study was to evaluate the probable features involved in nonhemolytic cholelithiasis in children and adolescents, as an attempt to elucidate features related to risk factors, clinical picture, diagnosis, as well as the presence of associated diseases, complications, family history and medical treatment. Sixty-five patients from age 0 to 18 years with nonhemolytic cholelithiasis were followed from January 1993 to December 2005 at the Hospital of State University of Campinas. The study was descriptive, retrospective and prospective, and the data were collected from patients' records and interviews. The patients' parents were investigated for cholelithiasis by ultrasonography. The laboratorial investigation of patients consisted in the lipidic profile (total cholesterol, fractions and triglyceride dosage) and hepatic profile (aminotransferases and gama-GT). A case-control study was also performed in order to investigate the influence on those children whose mothers had cholelithiasis. Forty-six of 65 patients were female (70.77%), with a predominance of females among scholars and adolescents. Caucasians corresponded to 69.23% (45/85) and the mean age at diagnosis was 9.85 years. The symptomatic patients represented 69.23% (45/65), mainly over 7 years, and the main symptoms and signs were: abdominal pain (45), vomiting (27), nauseas (22), post-prandial discomfort (16), jaundice (12) and fat food intolerance (9). The median time lapse from the beginning of clinical presentation up to diagnosis was 6 months. The associated conditions and risk factors were present in 43 patients (66.15%), mainly below 14 years (frequent prematurity below 6 years). Lipidic and hepatic abnormalities occurred, respectively, in 21/43 (48.84%) and 14/49 cases (28.57%). Complications (choledocolithiasis and pancreatitis) were rare, with predominance in adolescents. Fifty-one patients (78.46%) underwent cholecystectomy. Ten mothers were diagnosed with cholelithiasis and 36 out of 57 patients (63.16%) presented family history of cholelithiasis. Based on these results, the conclusions were: 1. The prevalence in females predominated increasingly in the second group; 2. Frequent complains were: abdominal pain, vomiting, nauseas and post-prandial discomfort; 3. The diagnoses of symptomatics were late; 4. Patients older than 7 years were the most symptomatic and those below 14 years of age had a greater tendency towards associated diseases and risk factors. 5. Relevant risk factors and associated illnesses were:

parenteral antibiotics, prolonged parenteral nutrition, abdominal surgery, portal hypertension and prematurity; 6. Hepatic pathology and altered hepatic profile were frequent; 7. Obesity and severe dyslipidemia were not frequent; 8. Cholelithiasis and biliary pancreatitis were rare complications, predominating in adolescents; 9. Most patients received laparoscopic cholecystectomy; 10. Most cases had suggestive medical history and/or family antecedent of cholelithiasis; 11. Family antecedent of dyslipidemia, obesity and urolithiasis occurred in half of the patients; 12. The influence of mothers presenting antecedents for cholelithiasis on children and adolescents was not confirmed.



1- INTRODUÇÃO

A litíase biliar no adulto tem sido estudada com profundidade e muitos conceitos sobre fatores de risco, etiopatogenia, quadro clínico, diagnóstico, complicações, tratamento, seguimento e prognóstico já estão estabelecidos. Em contraste, pouco se conhece sobre epidemiologia e melhor terapêutica da colelitíase na infância (Robertson *et al.*, 1988; Wesdorp *et al.*, 2000; Stringer *et al.*, 2003). Apesar disso, essa vem sendo identificada com frequência crescente (Friesen e Roberts, 1989; Lugo-Vicente, 1997; Rescorla, 1997; Agnifili *et al.*, 1998; Bruch *et al.*, 2000; Kumar *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001; Ruibal *et al.*, 2001), seja por um aumento na prevalência, secundário ao crescimento de situações clínicas predisponentes, como também pela melhora dos métodos diagnósticos (Reif *et al.*, 1991; Debray *et al.*, 1993; McEvoy e Suchy, 1996; Waldhausen e Benjamin, 1999; Ruibal *et al.*, 2001).

1.1- Epidemiologia

A colelitíase é encontrada em 4 a 20% da população adulta do Ocidente (Holzbach, 1989; Waldhausen e Benjamin, 1999; Bruch *et al.*, 2000), porém há poucos dados sobre sua prevalência em crianças. As estimativas variam de acordo com a região geográfica e a idade, com menos de 0,13% das crianças no Japão (Nomura *et al.*, 1988), 0,13% a 0,2% dos lactentes e crianças na Itália (Palasciano *et al.*, 1989; Toscano *et al.*, 2001) e 0,5% dos neonatos na Alemanha (Wendtland-Born *et al.*, 1997). Wesdorp *et al.* (2000), avaliando 4200 ultra-sonografias abdominais pediátricas na Holanda, encontraram 1,9% de colelitíase.

A maioria dos estudos de colelitíase na infância mostra uma distribuição bifásica, com um pequeno pico em lactentes, com igual prevalência entre os sexos (Friesen e Roberts, 1989; Reif *et al.*, 1991), e um aumento considerável da incidência na adolescência, onde começa o predomínio do sexo feminino (Pokorny *et al.*, 1984; Friesen e Roberts, 1989; Agnifili *et al.*, 1998; Schweizer *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000).

Friesen e Roberts (1989) revisaram a distribuição etária em 431 casos publicados de colelitíase e obtiveram maior número de doentes em ordem decrescente de frequência nas seguintes faixas etárias: 11 a 21 anos (69,4%); 6 a 10 anos (13,7%); 0 a 6 meses (9,5%, com igual frequência entre os sexos); e 6 meses a 5 anos (7,4%). Cerca de 66% do total eram meninas, com predomínio importante destas dos 11 aos 21 anos.

1.2- Características físicas e químicas dos cálculos biliares

Os cálculos biliares são compostos de substância amorfa ou cristalina que se precipita na bile (Mowat, 1991) e são, morfológica e quimicamente, classificados em duas categorias: cálculos de colesterol e pigmentares (Soloway *et al.*, 1986). Nos países ocidentais, os cálculos de colesterol respondem por até 90% do total (Trotman *et al.*, 1974; Holzbach, 1989), podendo ser puros (90% de colesterol) ou mistos (mínimo de 50% de colesterol, além de proteínas, bilirrubina e carbonato de cálcio) (Holzbach, 1989; Mowat, 1991; Stringer *et al.*, 2003). Os cálculos puros são menos frequentes, geralmente grandes, maiores que 2,5cm, amarelo-esbranquiçados e, habitualmente, solitários. Os mistos são os mais comuns, apresentam coloração amarelada, medem de 0,5 a 2,5cm, e são, geralmente, múltiplos (Trotman *et al.*, 1974; Mowat, 1991).

Os cálculos pigmentares são marrom-escuros ou pretos, pequenos, múltiplos e de superfície irregular. São compostos de bilirrubinato de cálcio e associam-se com hemólise, cirrose, reposição de valva cardíaca, nutrição parenteral e envelhecimento (Soloway *et al.*, 1986; Friesen e Roberts, 1989; Kelly, 2001; Stringer *et al.*, 2003). Os marrons têm superfície rugosa e contêm grande quantidade de ácidos graxos e bilirrubinato de cálcio, com quantidades mínimas de carbonato de cálcio. Associam-se com dilatação de ductos biliares, estase biliar e infecção bacteriana (Leung *et al.*, 1989; Stringer *et al.*, 2003). Os cálculos negros estão comumente relacionados com doenças hemolíticas crônicas (McEvoy e Suchy, 1996) e tendem a predominar nos pré-puberes, mas a partir da adolescência os cálculos de colesterol respondem pela maioria (Friesen e Roberts, 1989; Waldhausen e Benjamin, 1999; Wesdorp *et al.*, 2000).

Friesen e Roberts (1989) afirmam ser difícil uma determinação precisa da frequência dos vários tipos de cálculos em pediatria, uma vez que o tipo de cálculo é conhecido em apenas uma pequena porcentagem dos pacientes.

Debray *et al.* (1993) afirmam que a maioria das publicações sobre cálculos biliares na infância descreve uma preponderância dos pigmentares, embora os mecanismos de formação dos cálculos permaneçam incertos na maioria dos casos.

1.3- Fisiopatologia

A formação dos cálculos pode ocorrer devido a uma litogenicidade aumentada da bile (Schweizer *et al.*, 2000). A supersaturação da bile por colesterol é relatada como um importante pré-requisito para a formação dos cálculos de colesterol (Halpern *et al.*, 1996). Os dois defeitos principais que produzem a supersaturação do colesterol na bile são o aumento da síntese de colesterol, levando à hipersecreção biliar desse, e a secreção reduzida de sais biliares pelo fígado. Exemplos de síntese aumentada de colesterol incluem: hipercolesterolemia, obesidade, uso de contraceptivos orais e gestação (Holzbach, 1989; Agnifili *et al.*, 1998; Ruibal *et al.*, 2001). A secreção reduzida de sais biliares pode ser consequência de hepatopatia ou perda excessiva de sal biliar causada por diminuição da circulação enterohepática (Holzbach, 1989; Bruch *et al.*, 2000; Kelly, 2001).

No passado, considerava-se que o colesterol estava totalmente solubilizado na bile em micelas mistas de sais biliares e lecitina e, a partir disso, definiu-se um índice de saturação do colesterol ou índice litogênico. No entanto, este conceito sofreu drásticas reavaliações baseadas em achados independentes de vários grupos de estudo que comprovaram que a solubilização e o transporte do colesterol sofrem variações consideráveis dependentes, primariamente, das circunstâncias fisiológicas que afetam as diferenças tanto na composição lipídica como no grau de diluição (Holzbach, 1989).

Ainda não está esclarecido, na literatura, se a presença de barro biliar sempre evolui para o desenvolvimento de cálculos. Wesdorp *et al.* (2000) estudaram, retrospectivamente, 82 crianças de 0 a 18 anos com colelitíase e 75 com barro biliar, e

sugerem que esse último não é uma forma precursora da colelitíase. Também indicam que as possíveis condições predisponentes ao barro biliar e ao cálculo são diferentes. Segundo Kelly (2001), em geral o barro biliar é freqüente (40%) e de surgimento precoce no uso de nutrição parenteral prolongada.

O primeiro pico de incidência de colelitíase ocorre até um ano de vida, com igual freqüência entre os sexos, e pode ser explicado porque os lactentes apresentam maior número de fatores de risco e possuem bile mais litogênica, pois têm um menor tempo de nucleação e um maior índice de saturação do colesterol (Friesen e Roberts, 1989; Halpern *et al.*, 1996).

A formação de cálculos nos lactentes pode também estar relacionada a um distúrbio transitório da bile, resultante de: administração prolongada de nutrição parenteral (NPP), doença ileal, prematuridade, desidratação, imaturidade da glicuroniltransferase hepática ou terapia com ceftriaxone (Debray *et al.*, 1993; Agnifili *et al.*, 1998).

O segundo pico de colelitíase na população pediátrica é um pouco maior que o primeiro e ocorre na adolescência, principalmente em meninas, podendo ser determinado por vários fatores, como: obesidade, gestação, elevações hormonais da puberdade e uso de contraceptivos hormonais (Friesen e Roberts, 1989). McEvoy e Suchy (1996) afirmam que as crianças mais velhas e os adolescentes sem uma causa identificada para colelitíase têm maior probabilidade de serem meninas e obesas. Esses mesmos autores explicam que uma diferença relacionada ao sexo, no estoque de ácidos biliares e na freqüência de litíase biliar, se inicia durante a puberdade, quando o menino mostra um significativo aumento no estoque de ácidos biliares, enquanto as adolescentes apresentam apenas uma elevação mínima.

O uso de contraceptivos esteróides, bem como o de NPP e o terceiro trimestre de gestação reduzem a função da vesícula, com esvaziamento incompleto e estase (Friesen e Roberts, 1989; Holzbach, 1989; Debray *et al.*, 1993). A ausência de alimentação enteral levando à secreção reduzida de hormônios intestinais, à redução do fluxo biliar e à estase biliar podem ser mecanismos importantes no desenvolvimento de colestase, barro biliar e colelitíase (Kelly, 1998). Agnifili *et al.* (1998) relatam a prematuridade também

como um fator de risco para o surgimento da colelitíase e afirmam que a NPP abole a estimulação do fluxo biliar desencadeada pelo alimento e que, também, pode determinar uma hepatopatia colestática que, conseqüentemente, reduz o *clearance* dos sais biliares alterando o índice litogênico em favor da formação de cálculos.

Chiu e Superina (2004) estudaram 29 crianças com trombose de veia porta (TVP) e afirmam que essa condição se associa a uma incidência aumentada de colelitíase em relação à população geral, e que o efeito da restrição do fluxo portal ao fígado na composição da bile e no sistema biliar ainda não está definido. Yamada e Hessel (2005) estudaram crianças e adultos jovens com TVP e também obtiveram maior incidência de colelitíase nesses doentes.

1.4- Etiologia e condições associadas

No passado, eram valorizadas principalmente as doenças hemolíticas (Agnifili *et al.*, 1998; Holcomb *et al.*, 1999; Ruibal *et al.*, 2001), porém alguns autores afirmam que, na maioria dos casos, a etiologia é incerta (Rescorla, 1997; Ruibal *et al.*, 2001). A anemia hemolítica pode estar associada em 15% (Ruibal *et al.*, 2001) a 50% (Pokorny *et al.*, 1984) do total de casos. Friesen e Roberts (1989), em sua revisão da literatura (693 casos), encontraram doença hemolítica em 30% e etiologia desconhecida em 8%.

O diagnóstico da colelitíase na ausência de doença hemolítica vem crescendo em pediatria e a origem parece ser multifatorial, incluindo: gestação, prematuridade, obesidade, enterocolite necrotizante, ressecção ileal, fibrose cística e NPP. Por outro lado, a doença hemolítica que, historicamente, apresentava-se como o fator de risco mais prevalente, vem diminuindo em relação ao total de casos (McEvoy e Suchy, 1996; Agnifili *et al.*, 1998; Holcomb, 1999; Waldhausen e Benjamin, 1999; Ruibal *et al.*, 2001).

Maior risco de desenvolver colelitíase também é descrito na presença de história familiar positiva (McEvoy e Suchy, 1996; Agnifili *et al.*, 1998; Miltenburg *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000), em crianças submetidas a cirurgia abdominal, cirurgia

cardíaca ou nas cardiopatas (Friesen e Roberts, 1989; Rescorla, 1997; Schweizer *et al.*, 2000), no antecedente de tratamento para câncer (McEvoy e Suchy, 1996; Holcomb *et al.*, 1999), na presença de jejum prolongado (Rescorla, 1997; Kelly, 1998) ou no uso de NPP (Pitt *et al.*, 1983; Agnifili *et al.*, 1998). Outras situações são: infecção do trato urinário (Debray *et al.*, 1993; Klar *et al.*, 2005), uso de ceftriaxone (Debray *et al.*, 1993; Agnifili *et al.*, 1998; Maccherini *et al.*, 1998; Klar *et al.*, 2005), deficiência de IgA (Klar *et al.*, 2005), transplante de medula óssea (Safford *et al.*, 2001) e síndrome de Down (Toscano *et al.*, 2001; Chen MH e Chen SJ, 2004).

A porcentagem de casos idiopáticos é bastante variável na literatura, podendo ocorrer de 8% (Friesen e Roberts, 1989) até 65% (Kumar *et al.*, 2000) dos totais.

1.5- Quadro clínico

A colelitíase pode manifestar-se por dor abdominal, principalmente em quadrante superior direito ou epigástrio, icterícia, náuseas, vômitos, anorexia, intolerância a alimentos gordurosos, pancreatite, febre e dor abdominal aguda (Friesen e Roberts, 1989; Wesdorp *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001).

Diferentemente dos adultos, as crianças, freqüentemente, têm queixas abdominais inespecíficas e não podem descrever precisamente seus sintomas (Robertson *et al.*, 1988; Bailey *et al.*, 1989; Bruch *et al.*, 2000). Os assintomáticos respondem por 17% (Wesdorp *et al.*, 2000) a 37% das crianças e adolescentes (Friesen e Roberts, 1989).

Reif *et al.* (1991), estudando 50 crianças de 0 a 20 anos, não obtiveram distribuição etária específica para as queixas de dor abdominal e vômitos, mas notaram que a maioria dos assintomáticos eram menores de 5 anos, e encontraram intolerância a alimentos gordurosos apenas em maiores de 6 anos.

A apresentação clínica clássica do adulto, como a cólica biliar, é melhor aplicada nos maiores de 15 anos (McEvoy e Suchy, 1996). Os mais jovens, especialmente os menores de 5 anos, tendem a se apresentar com sintomas inespecíficos (Robertson *et al.*,

1988; Bailey *et al.*, 1989; Reif *et al.*, 1991; Bruch *et al.*, 2000). A irritabilidade, particularmente após as refeições, poderia sugerir a possibilidade de cálculos, especialmente em prematuros ou com antecedente de NPP ou enterocolite necrotizante (Reif *et al.*, 1991; Kelly, 2001). A habilidade de localizar a dor ou de relatar os sintomas relacionados aos alimentos gordurosos, empachamento, náuseas e intolerância alimentar depende da idade (Reif *et al.*, 1991).

A icterícia pode estar relacionada à obstrução do ducto biliar comum ou à inflamação na presença de cálculos confinados à vesícula (Reif *et al.*, 1991). Apesar da colecistite aguda ser rara em crianças, nessa situação o paciente, comumente, apresenta abdome tenso, com sensibilidade aumentada em quadrante superior direito (sinal de Murphy positivo), icterícia (em 50% dos casos) e febre, particularmente quando há infecção bacteriana (Friesen e Roberts, 1989).

1.6- Diagnóstico

As provas de lesão hepática e canalicular podem mostrar aumento de aminotransferases, fosfatase alcalina e gama-glutamiltanspeptidase, bem como de bilirrubinas, se houver obstrução biliar (Kelly, 2001). Os testes laboratoriais não ajudam especificamente no diagnóstico e costumam ser normais nos assintomáticos, porém são importantes a sintomatologia e a história médica pregressa (Friesen e Roberts, 1989; McEvoy e Suchy, 1996). O vômito parece ter importância particular e sua presença aumenta o índice de suspeição de colelitíase (Friesen e Roberts, 1989).

A radiografia de abdome pode identificar cálculos radiopacos (Robertson *et al.*, 1988). A ultra-sonografia é o método mais confiável no diagnóstico de colelitíase e pode mostrar cálculos na vesícula ou na árvore biliar em 95% dos casos (Kelly, 2001). Embora os cálculos do ducto comum possam não ser vistos, ela sugere o diagnóstico com a demonstração da dilatação dos ductos biliares (Debray *et al.*, 1993). Busch e Brenbridge (1980) afirmaram que sua acurácia é de 98% para o diagnóstico de colelitíase, com 1% de falso-positivo e 1% de falso-negativo.

A cintilografia hepatobiliar tem valor nos pacientes com colecistite crônica, demonstrando uma vesícula biliar não-funcionante, e o insucesso em visualizar a vesícula, nesse exame, é sugestivo de colecistite aguda (McEvoy e Suchy, 1996). Lugo-Vicente (1997) indica o uso do *scan* hepatobiliar (DISIDA) com estimulação com colecistocinina para demonstrar uma baixa fração de ejeção na comprovação de discinesia da vesícula e indica esse exame para as crianças com sintomas biliares clássicos persistentes e ultrasonografia negativa para cálculos. A colangiografia endoscópica e a colangiressonância evidenciam obstrução biliar e cálculos no colédoco (Kelly, 2001).

1.7- Complicações

As complicações da colelitíase incluem: 1.colecistite, por infecção bacteriana ou obstrução da vesícula, ou impactação do cálculo no cístico; 2.coledocolitíase; 3.colangite; 4.abscesso hepático; 5.pancreatite; 6.perfuração da vesícula biliar; 7.cirrose biliar e 8.carcinoma da vesícula (Kelly, 2001).

Ainda há controvérsias referentes à frequência de complicações em cada faixa etária e ao momento para se recomendar a colecistectomia para evitá-las. Vários autores afirmam que colecistite aguda, coledocolitíase e perfuração são raras em crianças (Friesen e Roberts, 1989; Reif *et al.*, 1991; Waldhausen e Benjamin, 1999; Ruibal *et al.*, 2001). Por outro lado, Bruch *et al.* (2000) avaliaram 74 crianças sem doença hemolítica, sendo 33 submetidas à cirurgia, e dentre essas, todas apresentavam colecistite aguda ou crônica.

Waldhausen e Benjamin (1999) estudaram 121 pacientes pediátricos com colelitíase associada ou não à doença hemolítica e encontraram perfis diferentes de complicações ao longo de 13 anos. Notaram, nos anos mais recentes, um aumento de quase três vezes nos diagnósticos de colelitíase, menor idade ao diagnóstico, maior porcentagem de condutas cirúrgicas, e aparente aumento das complicações dos cálculos.

1.8- Tratamento

Há relatos escassos sobre o seguimento detalhado dos pacientes pediátricos tratados e os resultados a longo prazo. Não há, na literatura, protocolos diagnóstico-terapêuticos bem definidos nessa faixa etária (Bailey *et al.*, 1989). Boa parte das casuísticas apresenta dados de colelitíase de causa não-hemolítica associados aos de natureza hemolítica, sem distinguí-los.

A maioria das publicações refere-se a um número limitado de pacientes, e não há um consenso quanto à melhor conduta nos pacientes pediátricos (Holcomb GWJ e Holcomb GW; 1990; Debray *et al.*, 1993; Bruch *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000). Tanto o procedimento cirúrgico como a radiologia intervencionista têm sido defendidos (Bruch *et al.*, 2000; Schweizer *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001), mas também tem-se relatado a eliminação espontânea dos cálculos nos lactentes (Debray *et al.*, 1993).

A decisão entre colecistectomia e tratamento conservador depende da idade e da gravidade dos sintomas, não importando a causa. Em geral, lactentes e pacientes com nutrição parenteral foram tratados mais conservadoramente, realizando-se apenas vigilância periódica naqueles assintomáticos (Reif *et al.*, 1991).

A história natural e o manejo das crianças com cálculos e sem doenças hematológicas ainda não estão claramente definidos (Bruch *et al.*, 2000). Waldhausen e Benjamin (1999) afirmam que os pediatras e os cirurgiões têm maior tendência a recomendar a colecistectomia frente ao diagnóstico de colelitíase. McEvoy e Suchy (1996) descrevem a possibilidade do uso da drenagem percutânea por meio de uma colecistostomia transhepática nos pacientes de alto-risco agudamente enfermos.

Muitos autores (Debray *et al.*, 1993; Wesdorp *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001; Klar *et al.*, 2005) afirmam também que o manejo conservador é sugerido nos assintomáticos, desde que não apresentem sinais bioquímicos ou radiológicos de obstrução do ducto biliar comum ou lesão do trato biliar. Recomendam, ainda, o seguimento anual com ultra-sonografia, lembrando que pode haver eliminação espontânea dos cálculos (Debray *et al.*, 1993; Wesdorp *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001; Ruibal *et al.*, 2001;

Klar *et al.*, 2005). A ocasião da colecistectomia em crianças com calculose assintomática é discutível e muitos tendem a esperar pelos sintomas devido ao risco cirúrgico (Kelly, 2001). Bruch *et al.* (2000) recomendam uma dieta rica em fibras e pobre em gorduras nos assintomáticos ou com sintomas atípicos. A litotripsia por ondas de choque extra-corpóreas é mais usada em adultos e para dissolver cálculos urinários, sendo muito raro o seu emprego em pediatria (De Caluwé *et al.*, 2001; Ruibal *et al.*, 2001).

O ácido ursodeoxicólico, na dose de até 20mg/Kg/dia, pode dissolver os cálculos de colesterol (Kelly, 2001), mas há pouca experiência com seu uso em crianças (Schweizer *et al.*, 2000), onde predominam os cálculos pigmentares (Friesen *et al.*, 1989; McEvoy e Suchy, 1996), nos quais, segundo Debray *et al.* (1993) esse medicamento não é considerado efetivo.

Atualmente se preconiza a cirurgia laparoscópica como método de eleição nos sintomáticos (Bruch *et al.*, 2000; Schweizer *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001; Ruibal *et al.*, 2001). Robertson *et al.* (1988) lembram que a colecistectomia não previne a recorrência de coledocolitíase. Lugo-Vicente (1997) realizou um estudo comparativo e afirma que a colecistectomia laparoscópica é segura, eficaz e superior ao método convencional, com menor tempo cirúrgico e maior rapidez na reintrodução da dieta e na redução do uso de analgésicos. Também refere que os cálculos do ducto biliar comum podem ser removidos por papilotomia endoscópica simultânea. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) em crianças é descrita como um procedimento diagnóstico e terapêutico seguro e subutilizado (Güitron *et al.*, 1998). Nos casos de colelitíase associada à icterícia obstrutiva e pancreatite, a CPRE com a extração do cálculo, realizada antes ou depois da colecistectomia laparoscópica, é o procedimento de escolha (Rescorla, 1997).

As complicações cirúrgicas são raras e incluem: perfuração da vesícula; lesão, abertura ou granuloma da ferida cirúrgica; lesão do ducto biliar comum; necessidade de reoperação; lesão de outras vísceras na introdução da cânula; fístula biliar ou coledocolitíase retida (Holcomb *et al.*, 1999; Waldhausen e Benjamin, 1999; Ruibal *et al.*, 2001).



2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

Este estudo teve por objetivo avaliar os prováveis aspectos envolvidos na colelitíase de etiologia não-hemolítica, em crianças e adolescentes atendidos num centro de referência.

2.2- Objetivos Específicos

- Avaliar a distribuição por gênero em cada faixa etária.
- Avaliar o quadro clínico apresentado pelos pacientes em cada faixa etária.
- Avaliar o tempo decorrido desde o início dos sintomas até a conclusão diagnóstica.
- Avaliar a presença ou não de fatores de risco para colelitíase e a frequência de cada um deles por faixa etária.
- Avaliar a presença ou não de doenças associadas à colelitíase e sua distribuição por faixa etária.
- Avaliar a ocorrência de complicações da colelitíase.
- Pesquisar a existência de história familiar positiva de colelitíase, bem como de dislipidemia, obesidade e outros tipos de litíase.
- Avaliar quais as condutas terapêuticas realizadas.
- Avaliar a influência do antecedente materno positivo de colelitíase.



3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Casuística

Foram avaliados 65 pacientes de 0 a 18 anos com diagnóstico de colelitíase e sem doença hemolítica associada, atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2005. Os dados relacionados a eles foram coletados com base nos atendimentos dos Ambulatórios de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica e(ou) Cirurgia Pediátrica, e também usando-se os relatórios das colecistectomias por colelitíase realizadas pela equipe de Cirurgia de Vias Biliares. Além disso, foram convocados os pais destes para pesquisa de colelitíase nos mesmos.

Numa segunda etapa, participaram voluntariamente do estudo, como controles, 84 crianças e adolescentes sem colelitíase (pareados por sexo e idade com os doentes anteriormente analisados) e suas mães.

3.2- Métodos

3.2.1- Avaliação dos casos de colelitíase:

O estudo foi descritivo, retrospectivo e prospectivo, sendo utilizada uma ficha para a coleta de dados, dos prontuários médicos e também por meio de entrevista, constando dados relacionados a identificação, quadro clínico, tempo de sintomas até o diagnóstico e método diagnóstico utilizado, exames laboratoriais, antecedentes familiares, doenças associadas, conduta terapêutica e ultra-sonografia dos pais (apêndice 1). Após esclarecimento sobre a doença e o estudo em questão, e mediante assinatura do termo de consentimento informado (apêndice 2), os pais dos doentes foram submetidos ao exame de ultra-sonografia abdominal (aparelho Toshiba 250, transdutor setorial de 3,75-5,00MHz), no Gastrocentro, pela equipe da Gastropediatria, para pesquisa de colelitíase. A evidência de colelitíase foi baseada na imagem de material ecogênico focal intraluminal móvel, com ou sem sombra acústica.

A avaliação laboratorial das crianças e adolescentes constou de perfil hepático (aminotransferases e gama-glutamiltanspeptidase) e perfil lipídico (dosagem de colesterol total e frações e triglicérides). As aminotransferases foram dosadas pelo método cinético sem piridoxal fosfato; a gama-glutamiltanspeptidase foi dosada com o método enzimático colorimétrico Szasz e o perfil lipídico foi dosado utilizando-se o método colorimétrico enzimático. Uma provável causa hemolítica foi afastada por meio de anamnese e hemograma, com dosagem de reticulócitos e eletroforese de hemoglobina, se necessário. Para avaliar a presença de sobrepeso ou obesidade, foi usado o índice de massa corporal (IMC = peso/altura², sendo o peso em quilogramas e a altura em metros quadrados). O diagnóstico de colecistite foi baseado nos exames anátomo-patológicos das vesículas operadas.

3.2.2- Estudo de caso-controle:

Numa segunda etapa do trabalho, foi realizado um estudo de caso-controle visando avaliar a importância do antecedente familiar de colelitíase para as crianças e os adolescentes. O objetivo da pesquisa foi avaliar, especificamente, a influência da colelitíase materna na presença da mesma na infância e adolescência, comparando-se o número de mães com diagnóstico de colelitíase não-hemolítica dentre as mães dos casos (já avaliadas) e as mães dos controles.

Para cada criança e adolescente com colelitíase em que se conseguiu realizar o exame de ultra-sonografia na respectiva mãe, procurou-se controles compostos de crianças e adolescentes de mesmo gênero e idade dos casos. A proporção foi de dois controles para cada caso estudado inicialmente, conforme orientação do Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

O grupo controle foi composto de pacientes com ultra-sonografia abdominal realizada no serviço, por outros motivos, e que não apresentaram cálculos biliares. Participaram como controles, desde que não apresentassem fatores de risco para colelitíase, pacientes internados na Enfermaria de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da

UNICAMP, além de filhos de funcionários do Hospital de Clínicas e do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e crianças acompanhadas em algumas Unidades Básicas de Saúde da região de Campinas (SP), com ultra-sonografia normal (realizada no Gastrocentro). As mães desses controles também foram submetidas ao exame de ultra-sonografia abdominal no serviço. Todos esses controles e suas mães participaram voluntariamente do estudo, após esclarecimentos sobre esse e mediante assinatura dos devidos termos de consentimento informado (apêndices 3 e 4).

3.2.3- Critérios de inclusão:

Participaram do estudo todos os pacientes de 0 a 18 anos atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP, com diagnóstico de colelitíase, na ausência de doença hemolítica associada, e que aceitaram (ou seus familiares) responder às questões da ficha de coleta de dados. Os pais dos doentes foram incluídos no estudo mediante realização da ultra-sonografia abdominal no Gastrocentro após a assinatura do termo de consentimento informado (apêndice 2).

Foram incluídos como controles os indivíduos que preencheram todas as seguintes características:

- ter mesma idade e gênero de um doente com mãe já investigada quanto à presença ou não de colelitíase.
- ser ou não paciente do Hospital de Clínicas, desde que aceitasse realizar o exame de ultra-sonografia abdominal (laudo excluindo a presença de cálculo biliar), ou que já apresentasse ultra-sonografia do serviço sem constar colelitíase.

3.2.4- Critérios de exclusão:

- Qualquer paciente ou familiar que se recusasse a responder às questões da ficha de coleta de dados.
- Qualquer adolescente doente ou controle e(ou) familiar que se recusasse a assinar os respectivos termos de consentimento informado.
- Qualquer paciente que, na conferência dos exames, apresentasse evidência de doença hemolítica associada.
- Qualquer pai (de doente) ou mãe (de doente ou de controle), sem o diagnóstico prévio confirmado de colelitíase, que se recusasse a assinar o termo de consentimento informado e a ser submetido ao exame de ultra-sonografia abdominal no serviço para pesquisá-la.
- Qualquer controle que, não tendo um exame de ultra-sonografia do serviço (sem colelitíase) se recusasse a realizá-lo, ou não obtivesse autorização de um familiar para sua realização.
- Qualquer controle ou responsável que apresentasse o diagnóstico de doença hemolítica.



4- RESULTADOS

Foram avaliados os dados de 65 pacientes acompanhados no HC-UNICAMP, sendo 46 do sexo feminino (70,77%) e 19 do sexo masculino (29,23%). Para melhor comparar os dados com a literatura, em relação a forma de apresentação, doenças associadas, fatores de risco e etiologia da colelitíase, os pacientes foram divididos em quatro grupos: de 0 a 6 anos (19 crianças); 7 a 10 anos (11); 11 a 14 anos (21); e 15 a 18 anos (14).

Nos grupos de 11 a 14 anos e de 15 a 18 anos houve predomínio estatisticamente significativo do sexo feminino (90,48% e 78,57%, respectivamente; $p=0,0204$, teste de Fisher). A distribuição por sexo em cada grupo etário pode ser vista abaixo (figuras 1 a 4).

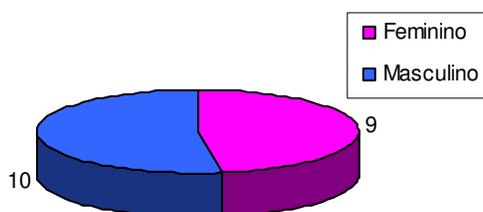


Figura 1- Distribuição por sexo no grupo 1 (0 a 6 anos).

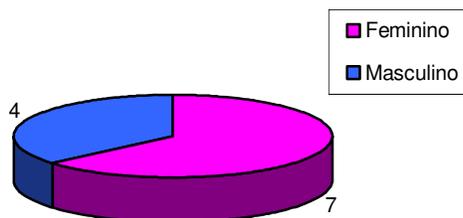


Figura 2- Distribuição por sexo no grupo 2 (7 a 10 anos).

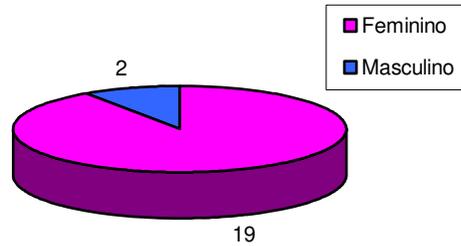


Figura 3- Distribuição por sexo no grupo 3 (11 a 14 anos).

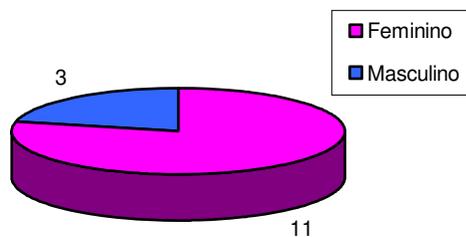


Figura 4- Distribuição por sexo no grupo 4 (15 a 18 anos).

Quanto à cor, 45 pacientes eram brancos (69,23%) e 20 não-brancos (30,77%) e não houve diferença significativa entre os quatro grupos etários ($p= 0,5697$; teste exato de Fisher). A idade ao diagnóstico variou de 1 mês a 18 anos, com média de 9 anos e 10 meses e mediana de 11 anos.

Todos os pacientes haviam sido submetidos à ultra-sonografia abdominal diagnóstica. Vinte deles (30,77%) eram assintomáticos e 45 (69,23%) eram sintomáticos. A partir dos 7 anos de idade predominaram os pacientes sintomáticos. Dos 7 aos 10 anos, esses representaram 72,73% dos casos (8/11), dos 11 aos 14 anos eram 76,19% (16/21), e dos 15 aos 18 anos eram sintomáticos 78,57% dos pacientes (11/14). Houve maior número relativo de queixas entre os escolares e adolescentes, porém essas diferenças entre as faixas etárias não foram estatisticamente significativas ($p= 0,3606$; teste exato de Fisher). O percentual de pacientes sintomáticos ou não em cada grupo etário é apresentado na figura 5.

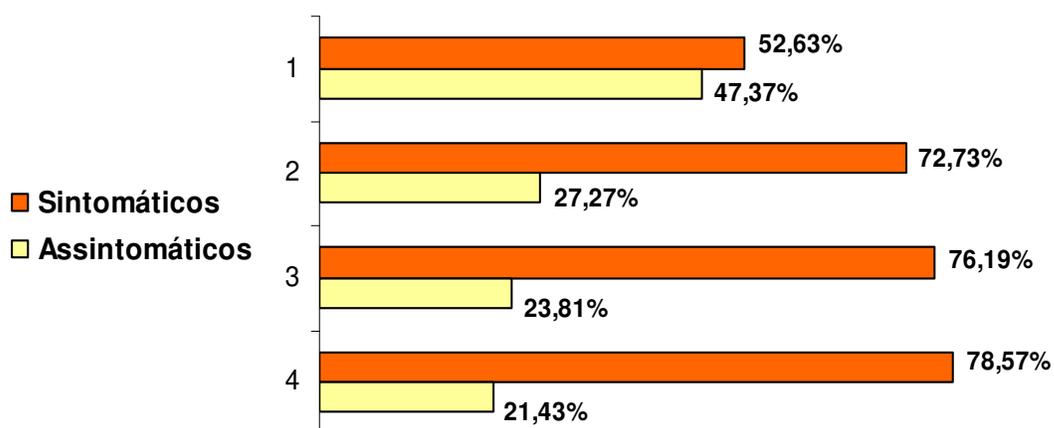


Figura 5- Percentual de sintomáticos em cada grupo etário: grupo 1 (0 a 6 anos), grupo 2 (7 a 10 anos), grupo 3 (11 a 14 anos) e grupo 4 (15 a 18 anos).

Dentre os 45 pacientes sintomáticos, as manifestações referidas foram: dor abdominal (45= 100%, sendo em quadrante superior direito em 32 deles), vômitos (27= 60%), náuseas (22= 48,88%), empachamento pós-prandial (16= 35,55%) e icterícia (12= 26,66%). Outras queixas estiveram presentes em 20 pacientes (44,44% dos sintomáticos) e incluíram: intolerância a alimentos gordurosos (9= 20%), epigastria (6= 13,33%), febre (2= 4,44%), colúria (1= 2,22%), tontura e palidez (1= 2,22%) e dor irradiada para dorso (1= 2,22%).

Quarenta e três dos 65 pacientes (66,15%) apresentaram doenças ou fatores de risco associados à presença de colelitíase. Nos 33,85% restantes não foram identificadas condições relacionadas, seja por análise de prontuário, ou entrevista, ou avaliação laboratorial. A frequência da presença de doenças e fatores de risco associados foi menor no grupo dos 15 aos 18 anos (6= 42,86% dos pacientes), em relação aos outros três grupos (14= 73,68% nos de 0 a 6 anos; 8= 72,73% nos de 7 a 10 anos, e 15= 71,43% nos de 11 a 14 anos), porém pelo teste exato de Fisher essa diferença entre os grupos etários não foi estatisticamente significativa ($p= 0,2657$). Esses valores estão demonstrados na figura 6.

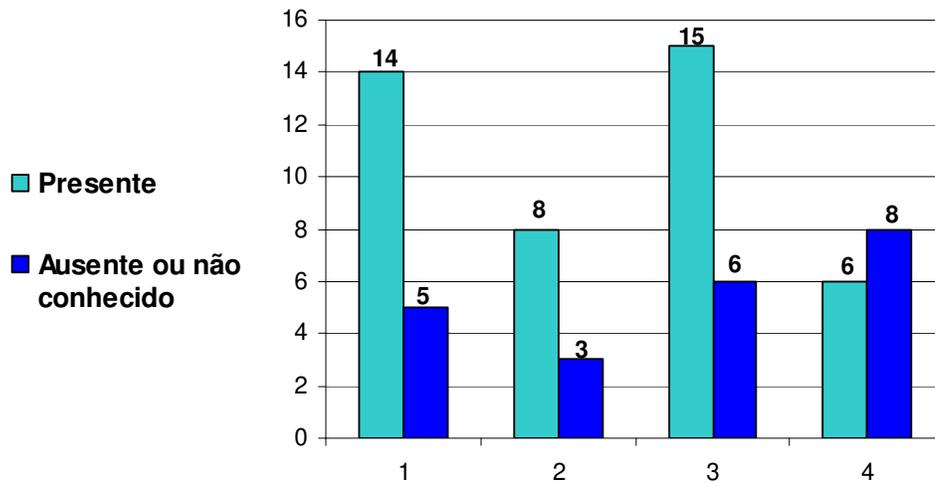


Figura 6- Frequência de pacientes com doenças e fatores de risco associados distribuídos por grupo etário: grupo 1 (0 a 6 anos), grupo 2 (7 a 10 anos), grupo 3 (11 a 14 anos) e grupo 4 (15 a 18 anos).

Uma das pacientes havia sido submetida à ressecção de hepatoblastoma oito anos antes do diagnóstico de colelitíase. Outra apresentou quadro clínico clássico de colelitíase durante o terceiro ciclo de quimioterapia para um neuroblastoma, que foi tratado em outro serviço, não podendo assim serem recuperadas as medicações utilizadas. Antecedente pessoal de urolitíase foi observado em 5 crianças (7,69%, sendo 4 do sexo feminino), embora não tenha sido encontrada, na literatura, qualquer correlação evidente entre cálculo biliar e cálculo urinário.

A tabela 1 apresenta as principais doenças e fatores de risco associados encontrados e sua distribuição por grupo etário e total. Foram encontradas 75 doenças e fatores de risco associados nos 43 pacientes, representando uma média de 1 a 2 (1,74) doenças e fatores de risco associados por paciente.

Tabela 1- Doenças e fatores de risco associados à colelitíase: distribuição por grupos etários.

Doenças e fatores de risco associados (número de pacientes em cada grupo)	0 a 6 anos (19)	7 a 10 anos (11)	11 a 14 anos (21)	15 a 18 anos (14)	Totais
Alteração do perfil lipídico	6	2	4	2	14
Antibioticoterapia parenteral prolongada	5	2	1	-	8
Cirurgia abdominal	2	4	1	-	7
Prematuridade	5	-	2	-	7
Hipertensão portal	2*	1**	2*	1***	6
Nutrição parenteral prolongada	3	2	1	-	6
Obesidade	-	-	4	-	4
Sobrepeso	-	2	2	-	4
Hepatite auto-imune	-	-	1	2	3
Hepatopatia a esclarecer	2	-	-	1	3
Cardiopatia	2	1	-	-	3
Hepatite aguda (1 por vírus A)	-	-	2	-	2
Cirurgia cardíaca	2	-	-	-	2
Síndrome de Down	2	-	-	-	2
Fibrose cística	-	1	-	-	1
Quimioterapia	-	-	1	-	1
Pequeno para a idade gestacional	-	1	-	-	1
Gestação	-	-	-	1	1
Totais	31	16	21	7	75

* = trombose de veia porta; ** = cirrose hepática; *** = esclerose hepatoportal.

Nos 45 pacientes sintomáticos, o tempo de início dos sintomas até se confirmar o diagnóstico variou de 1 dia a 9 anos, com mediana de 6 meses e média de 1 ano e 47 dias. O caso que supostamente demorou 9 anos para o diagnóstico corresponde a uma adolescente com história de dor abdominal inespecífica e intolerância alimentar desde os 5 anos de vida.

A tabela 2 mostra a distribuição, por grupos etários, da duração do quadro clínico até ser feito o diagnóstico da colelitíase.

Tabela 2- Tempo decorrido do início do quadro clínico até o diagnóstico da colelitíase (variação e mediana de tempo por grupo etário).

Grupo etário	Tempo até o diagnóstico	Mediana
0 a 6 anos	4 dias – 2 anos	4 meses
7 a 10 anos	4 meses – 3 anos	1 ano
11 a 14 anos	7 dias – 9 anos	6 meses
15 a 18 anos	1 dia – 3 anos	6 meses

Com relação aos exames laboratoriais, aminotransferases foram colhidas em 43 de 65 pacientes (66,15%), com alteração em 21 deles (48,84% dos 43). A alteração do perfil lipídico foi observada em 14 de 49 pacientes (28,57%), sendo discreta em 13 deles.

Os resultados das dosagens laboratoriais dos perfis hepático e lipídico se encontram nas tabelas 3 e 4, respectivamente. Comparando-se os diferentes grupos etários, usando o teste exato de Fisher, não houve diferença para nenhum dos valores do perfil hepático e nem do perfil lipídico. A análise estatística dos dados laboratoriais pode ser vista no anexo 1.

Tabela 3- Resultados das dosagens do perfil hepático.

Exame (total de pacientes)	Valores dentro da normalidade	Entre 1 e 2 vezes o limite superior	Acima de 2 vezes o limite superior
AST (43)	22	12	9
ALT (43)	28	6	9
GGT (41)	27	6	8

AST= aspartato aminotransferase (normal < 37mg/dL), ALT= alanina aminotransferase (normal ≤ 40mg/dL),

GGT= gama-glutamiltanspeptidase (normal ≤ 40mg/dL).

Tabela 4- Resultados das dosagens do perfil lipídico.

Exame (total de pacientes)	Valores normais	Valores alterados
Colesterol total (49)	48	1
HDL-colesterol (43)	36	7
LDL-colesterol (43)	32	11
Triglicérides (49)	45	4

Colesterol total (normal ≤ 200mg/dL), HDL-colesterol (normal ≥ 40mg/dL), LDL-colesterol (normal < 100mg/dL)

Triglicérides (normal ≤ 150mg/dL).

Em relação às complicações da colelitíase, foram documentados: colecistite em 26 (96,30%) de 27 vesículas que foram submetidas a estudo anátomo-patológico; coledocolitíase em 8 pacientes (12,31% dos 65); pancreatite em 3 casos (4,62% do total); e colangite em 1 (1,54%). Com relação às colecistites diagnosticadas, 24 eram crônicas e ocorreram em 19 pacientes do sexo feminino e 5 do sexo masculino. Além disso, uma adolescente de 11 anos apresentou colecistite crônica agudizada e outra de 17 anos possuía colecistite aguda úlcero-flegmosa, com cultura da bile positiva para *Enterobacter cloacae*.

Do total de 65 casos, 51 (78,46%) foram submetidos à colecistectomia, sendo por via videolaparoscópica em 45 casos (88,23%), e a maioria eletiva (43 casos). Cinco pacientes (9,80%) foram submetidos à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e à papilotomia endoscópica previamente à colecistectomia, e 3 pacientes (5,88%) foram submetidos à colangiografia intra-operatória. A cirurgia foi eletiva em 47 casos (92,16%) e de urgência em 4 casos (7,84%). Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de cirurgias entre cada grupo etário ($p= 0,08$; teste exato de Fisher). Foram realizadas 4 cirurgias abertas eletivas, uma delas concomitantemente à retirada de um cálculo renal, e 2 cirurgias abertas de urgência. Nenhum paciente apresentou complicações cirúrgicas. A paciente de 17 anos com diagnóstico de colelitíase na gestação foi submetida à colecistectomia apenas após o parto, quando então começou a apresentar sintomas (cólicas abdominais e náuseas).

Em 14 pacientes (21,54%) o tratamento foi conservador e 4 deles apresentavam doenças associadas. Desses 14, 11 eram assintomáticos (6 meninas e 5 meninos) e uma menina apresentava sintomas intermitentes e inespecíficos. Um paciente assintomático apresentava hipertensão portal grave, além do antecedente de obstrução biliar aguda há 3 anos (com resolução espontânea antes da procura por este serviço), mas faleceu antes da colecistectomia. Em outro paciente, a colelitíase presente em duas ultra-sonografias apresentou resolução espontânea, com seguimento ultra-sonográfico de três anos sem recidiva. A colecistectomia foi contra-indicada em uma adolescente com hipertensão portal grave, em outra adolescente assintomática com obesidade mórbida (IMC=38), em uma menina com antecedente de múltiplas laparotomias e ausência de sintomas e em um menino assintomático com cálculo grande (sem risco de migração). Nos demais doentes, o motivo da conduta expectante foi a ausência de queixas.

Com relação aos antecedentes familiares, os dados não puderam ser obtidos de todos os casos. Apresentavam história positiva de colelitíase em um ou mais familiares (pais, irmãos, tios de primeiro grau ou avós) 36 de 57 pacientes (63,16%). A colelitíase familiar ocorreu, principalmente, no grupo dos 7 aos 10 anos, estando presente em 90% desses ($p= 0,0157$; teste exato de Fischer). A história de familiares com dislipidemia foi positiva em 31 de 54 pacientes pesquisados (57,41%), também não apresentando

distribuição específica para um grupo etário ($p= 0,6177$; teste do qui-quadrado). A obesidade nos familiares esteve presente em 26 de 54 pacientes (48,15%) e não apresentou distribuição etária específica ($p= 0,0554$; teste do qui-quadrado). O antecedente familiar de urolitíase foi encontrado em 29 de 54 pacientes (53,70%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,2715$; teste do qui-quadrado).

A ultra-sonografia abdominal foi realizada em 41 mães e 40 pais de doentes, diagnosticando colelitíase em apenas 3 mães (7,32%), sendo uma sintomática. Havia história prévia de colelitíase em outras 7 mães, sendo que todas já haviam sido submetidas à colecistectomia, totalizando assim 10 pacientes com antecedente materno positivo de colelitíase (10 em 48 = 20,83%). A positividade desse antecedente não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,4340$; teste exato de Fisher).

Na segunda etapa do trabalho, foi realizado um estudo de caso-controle envolvendo 42 doentes e suas respectivas mães e 84 controles e suas mães. Dentre o grupo de casos, 9 mães apresentaram colelitíase ($9/42=21,43\%$) e dentre os controles, apenas 5 mães possuíam essa doença ($5/84=5,95\%$). A análise estatística por regressão logística condicional indicou que a ocorrência de colelitíase materna não influenciou a presença dessa doença no filho (parâmetro estimado= 0,40957; erro padrão= 0,38432; $p= 0,2866$; risco= 1,506; IC95%= 0,709 a 3,199).



5- DISCUSSÃO

Sabe-se que as doenças hemolíticas são consideradas importante fator de risco para a colelitíase (Waldhausen e Benjamin, 1999; Wesdorp *et al.*, 2000; Ruibal *et al.*, 2001) e que o número de diagnósticos de colelitíase na população pediátrica vem aumentando (Halpern *et al.*, 1996; Bruch *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000). No entanto, as colelitíases sem doença hemolítica associada ainda são pouco estudadas, apesar do crescente número de fatores predisponentes e doenças associadas. Os autores do presente estudo acreditam que o número encontrado de pacientes com colelitíase não-hemolítica em 13 anos de avaliação pode ser considerado alto, tendo em vista as casuísticas menores relatadas em grande parte da literatura estudada (Robertson *et al.*, 1988; Bailey *et al.*, 1989; Reif *et al.*, 1991; Debray *et al.*, 1993; Wesdorp *et al.*, 2000; De Caluwé *et al.*, 2001; Stringer *et al.*, 2003).

A igual distribuição entre os gêneros nos lactentes e pré-escolares deste estudo foi semelhante à descrita por Wesdorp *et al.* (2000), em seu estudo com 82 crianças. Friesen e Roberts (1989) e Reif *et al.* (1991) também relataram igual distribuição entre os gêneros nos lactentes.

O predomínio do sexo feminino, com 70% dos casos estudados, e principalmente concentrado nos adolescentes (onde 30 em 35 eram do sexo feminino), também está de acordo com a literatura, que aponta nítido predomínio das meninas sobre os meninos a partir desta idade (Pokorny *et al.*, 1984; Friesen e Roberts, 1989; Agnifili *et al.*, 1998; Schweizer *et al.*, 2000; Wesdorp *et al.*, 2000). Nas adolescentes, alterações no metabolismo do estrógeno podem resultar em litogenicidade aumentada da bile e na formação de cálculos de colesterol (Schweizer *et al.*, 2000).

De Caluwé *et al.* (2001) estudaram 18 pacientes operados por colelitíase, com idade menor ou igual a 15 anos e obtiveram uma mediana de 8,5 anos, pouco menor do que a apresentada neste estudo (9,85 anos). Wesdorp *et al.* (2000) estudaram 82 pacientes de 0 a 18 anos com colelitíase, sendo 39% deles com doença hemolítica, e obtiveram uma mediana de 10,5 anos de idade.

Quanto ao quadro clínico, houve maior número de queixas nos escolares e adolescentes, dados semelhantes aos de Schweizer *et al.* (2000). Esse achado já era esperado, uma vez que eles possuem melhor capacidade de explicar seus sintomas (como por exemplo: localização características da dor, empachamento, náuseas e intolerância a alimentos gordurosos). McEvoy e Suchy (1996) descrevem que as crianças maiores, freqüentemente, têm uma história familiar de colelitíase e maior probabilidade de desenvolver sintomas semelhantes aos dos adultos. No presente estudo, 20 casos (30,77% do total) eram assintomáticos; um dado difícil de se comparar com a literatura, que com freqüência descreve casuísticas pequenas e inclui nelas pacientes com doenças hemolíticas associadas. Considerando-se os trabalhos com maiores casuísticas, os assintomáticos respondem por 17 a 37% dos casos.

Na presente casuística, apesar de mais sintomáticos, não houve maior rapidez no diagnóstico dos pacientes acima de 7 anos de idade. A demora no diagnóstico poderia ser secundária à menor freqüência de consultas médicas de rotina nas crianças maiores ou à limitada investigação de dor abdominal na rotina dos serviços básicos de saúde. Adolescentes tendem a subestimar seus sintomas e, além disso, escolares e adolescentes, algumas vezes, não ficam tempo suficiente junto dos pais para que esses notem e valorizem suas queixas.

Friesen e Roberts (1989) apresentaram um levantamento da literatura, de 1968 a 1987, num total de 693 casos de colelitíase na infância, e descreveram resultados comparáveis aos do presente estudo: 1. Freqüência de 66% de meninas, com predomínio dessas na adolescência; 2. Vômitos predominando nas adolescentes (77,7%); 3. Dor abdominal muito freqüente nos escolares (77,8%) e adolescentes (93,2%); 4. Icterícia principalmente nos lactentes (incluindo casos com doenças hemolíticas associadas); 5. Uso de nutrição parenteral total em 29% dos menores de 1 ano; 6. Dois picos de incidência de colelitíase: lactentes e adolescentes.

Cerca de um terço dos pacientes (22/65=33,85%) da presente casuística não apresentaram fatores de risco ou doenças relacionadas à colelitíase. Resultado semelhante foi encontrado por Schweizer *et al.* (2000), que relataram etiologia idiopática em 42 de 111 crianças com colelitíase sintomática (37,8%). Wesdorp *et al.* (2000) relataram que o grupo

idiopático consistiu principalmente de garotas adolescentes, sugerindo uma influência da puberdade. No presente estudo, 14 dos 22 casos idiopáticos estavam dentre os 35 maiores de 10 anos, porém não foi encontrada diferença etária estatisticamente significativa ($p= 0,08$; teste exato de Fisher).

Quanto à nutrição parenteral prolongada (NPP), quatro dos seis pacientes receberam-na nos primeiros meses de vida, porém não há dados sobre a sua duração. Cerca de metade dos pacientes com cálculos após o nascimento tem algum fator predisponente, como nutrição parenteral e, além disso, a maioria desses regride com a suspensão dessa forma de nutrição (Jacir *et al.*, 1986; St Vil *et al.*, 1992). Debray *et al.* (1992) lembram que pode ocorrer eliminação ou resolução espontâneas dos cálculos nos neonatos e lactentes jovens, provavelmente devido à migração do cálculo através do ducto biliar principal.

A colelitíase tem sido associada com grande variedade de causas de disfunção intestinal, incluindo ressecção de delgado, síndrome do intestino curto, diarréia grave, doença de Crohn e fibrose cística. Nessas, presume-se que a litíase resulte de uma alteração na circulação enterohepática de ácido biliar provocando redução do seu estoque (Pokorny *et al.*, 1984; Friesen e Roberts, 1989; Holzbach, 1989; Reif *et al.*, 1991; Agnifili *et al.*, 1998; Kelly, 2001). No presente estudo, foram encontrados sete casos (10,77% dos 65) com antecedente de cirurgia abdominal, incluindo ressecções intestinais e colectomia extensa.

Dentre as doenças associadas, encontrou-se quatro casos com TVP (4/65= 6,15%). Em publicação recente, também deste serviço, foi demonstrado que, na TVP, há menor contratilidade da vesícula biliar, o que poderia ser um possível mecanismo de formação de cálculos, devido à estase biliar. Esse estudo encontrou colelitíase em 3 de 21 crianças e adultos jovens com TVP (14,29%) (Yamada e Hessel, 2005).

A síndrome de Down é citada por Lugo-Vicente (1997) como doença associada à colelitíase e foi encontrada em 6% da sua casuística de colelitíases na infância (2/35). Toscano *et al.* (2001) e Chen e Chen (2004) afirmaram em suas pesquisas que ela é um fator de risco para a colelitíase. No presente estudo, dois pacientes (3,1%) tinham síndrome de Down, no entanto, o menino de 1 ano apresentava também alteração do perfil lipídico, e a menina de 4 anos era cardiopata, hipotireoidea e havia sido submetida a uma cirurgia cardíaca previamente. Portanto, ambos apresentavam fatores de risco para colelitíase, não se podendo correlacioná-la diretamente à síndrome.

A fibrose cística encontrada em um dos pacientes desta casuística, é descrita por alguns autores (Friesen e Roberts, 1989; Miltenburg *et al.*, 2000) como fator de risco para colelitíase, e sabe-se que, nessa doença, pode haver menor absorção dos sais biliares, podendo assim levar à supersaturação de colesterol na bile. No entanto, a fisiopatologia da colelitíase na fibrose cística ainda não está claramente estabelecida.

Cinco dos 65 doentes avaliados (7,69%) apresentavam história de urolitíase. Não foi encontrada na literatura qualquer associação de cálculo biliar com cálculo urinário. Stringer *et al.* (2003) descreveram cálculos biliares compostos de carbonato de cálcio em 7 de 20 pacientes com idade de 3 meses e 13,9 anos, geralmente associados com o uso de nutrição parenteral prolongada ou obstrução do ducto cístico. Infelizmente, por tratar-se de um estudo predominantemente retrospectivo, não foi possível analisar a composição dos cálculos na presente casuística para se tentar investigar a presença de cálculos de cálcio (renal e biliar) no mesmo paciente. Também foi encontrada, nesse estudo, alta porcentagem de história familiar positiva para urolitíase (29/54= 53,70%).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 1 dia a 9 anos, com mediana de 6 meses, demonstrando relativa demora no diagnóstico. Em alguns dos pacientes desse estudo, onde havia quadro clínico sugestivo e história familiar de litíase biliar, a indicação da ultra-sonografia foi tardia e poderia ter contribuído para um tratamento mais precoce e a redução dos riscos potenciais de complicações.

A ultra-sonografia poderia, também, orientar o diagnóstico de colelitíase nos demais familiares, como ocorreu nesse trabalho. A história familiar de colelitíase pode ser útil para o diagnóstico das crianças acometidas, sendo o inverso também verdadeiro, pois neste estudo o diagnóstico do cálculo foi feito em três mães das crianças com colelitíase. Também foi importante o número de pacientes com antecedente familiar de dislipidemia (36 em 57) e de obesidade (26 em 54), embora não haja relato na literatura de que esses antecedentes possam ser fatores de risco para a colelitíase na infância e adolescência.

Wesdorp *et al.* (2000) afirmam que nem sempre há correlação entre enzimas hepáticas elevadas, quadro clínico, ou indicação de cirurgia. Isso também se verificou no presente estudo, onde as aminotransferases encontravam-se alteradas em 21 de 43

pacientes. Em grande parte dos casos, essas alterações podiam estar associadas não especificamente à colelitíase, mas ao elevado número de pacientes com hepatopatia (14) incluídos no estudo, que pode ser explicado pela realização freqüente de ultra-sonografia abdominal nos pacientes acompanhados pela equipe no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica. Além disso, alguns adolescentes que não eram acompanhados nesse ambulatório e que apresentavam alterações discretas ou mais importantes do perfil hepático antes da colecistectomia, não foram submetidos a novas dosagens no serviço para se confirmar a normalização das enzimas após a cirurgia.

Com relação aos 14 de 49 pacientes com alterações no perfil lipídico, os valores anormais encontrados, geralmente, estavam próximos aos limites superiores dos valores de referência, havendo importante dislipidemia em apenas uma menina com síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica há vários anos. É possível que a dislipidemia possa ser um fator de risco com maior representatividade e relevância em pacientes mais velhos, onde ela é mais freqüente.

As complicações ou o surgimento de sintomas nos previamente assintomáticos parecem ser raros entre as crianças e adolescentes, porém há poucos estudos e pequeno número de casos avaliados sob este aspecto. Neste estudo, quatro casos tornaram-se sintomáticos após o diagnóstico. Wesdorp *et al.* (2000) acompanharam 16 crianças sem cirurgia por uma média de 4,6 anos após o diagnóstico e apenas 1 paciente assintomático desenvolveu tardiamente dor abdominal recorrente em quadrante superior direito. Bruch *et al.* (2000) acompanharam 8 pacientes assintomáticos com uma dieta rica em fibras e pobre em gorduras e, em 23 meses, nenhum deles apresentou sintomas.

No presente trabalho, a colecistite foi encontrada em quase todas as vesículas estudadas (26 em 27), sendo crônica na maioria (24). Friesen e Roberts (1989) encontraram colecistite aguda em apenas 9% da sua revisão, não parecendo variar com a idade. A colecistite crônica foi vista por eles em 80% dos maiores de 10 anos, e menos da metade (40%) dos menores de 10 anos. Também encontraram cálculo no ducto biliar comum em menos de 10%, sendo mais freqüente nos lactentes. Debray *et al.* (1993) relataram que a colecistite é uma rara complicação em lactentes, e em seu estudo de 40 menores de um ano com colelitíase esta não foi encontrada, embora relatassem 34 casos com obstrução do ducto biliar.

A coledocolitíase ocorreu em oito pacientes (12,31%) no presente estudo, sendo um menino com 3 meses de vida e os outros todos adolescentes (5 meninas e 2 meninos). Tal resultado diferiu muito do encontrado por Kumar *et al.* (2000), em seu estudo com 102 crianças da Austrália, no qual encontraram 18% de coledocolitíase, com maior incidência em meninas e em menores de 5 anos ($p < 0,01$). Friesen e Roberts (1989) e Debray *et al.* (1993) também relataram coledocolitíase relativamente mais freqüente nos lactentes.

A colangiografia intra-operatória e a CPRE foram pouco realizadas na presente casuística. Holcomb *et al.* (1999) afirmam que ainda não há uma definição clara, na literatura, sobre o papel exato da colangiografia de rotina e da CPRE, e que a indicação primária da colangiografia nas cirurgias eletivas estaria reservada para a identificação correta dos ductos cístico e comum. Afirmam, também, que sua experiência com 100 pacientes permitiu concluir que não é necessário cateterizar a vesícula durante a colecistectomia.

Pancreatite foi encontrada em três adolescentes (4,62%), sendo uma delas resolvida em outro serviço, antes do encaminhamento para colecistectomia. McEvoy e Suchy (1996) afirmaram que a pancreatite ocorre em 5 a 10% dos pacientes. No estudo de Ruibal *et al.* (2001), a mesma ocorreu em 7 dos 123 pacientes (5,69%) e colecistite em 5 (4,06%).

Não há um consenso, na literatura, quanto à melhor conduta nos pacientes pediátricos com colelitíase, mesmo quando são classificados por idade, presença ou não de sintomas, avaliação de enzimas hepáticas e presença ou não de doença associada (Bruch *et al.*, 2000). Neste trabalho, a maioria dos casos (45) foi submetida à colecistectomia laparoscópica, que é a conduta mais recomendada na literatura (McEvoy e Suchy, 1996; Agnifili *et al.*, 1998; Kelly, 2001). No entanto, a indicação de cirurgia ou de conduta expectante não foi especificamente dirigida pelo quadro clínico, como recomenda parte dos autores. De Caluwè *et al.* (2001) afirmam que o manejo conservador é sugerido nos casos assintomáticos, desde que não apresentem sinais bioquímicos ou radiológicos de obstrução do ducto biliar comum. Recomendam, ainda, o seguimento anual com ultrasonografia, o que não foi realizado, sistematicamente, em nossos pacientes não submetidos à cirurgia, mas apenas naqueles que puderam ser acompanhados no Ambulatório de Hepatologia Pediátrica.

A conduta cirúrgica, segundo Schirmer *et al.* (1989), é recomendada para os pacientes sintomáticos e aqueles com cálculos calcificados porque são improváveis de se resolverem espontaneamente. A alta porcentagem de condutas cirúrgicas no presente trabalho também pode ser explicada porque boa parte dos pacientes era acompanhada apenas nos ambulatórios de Cirurgia de Vias Biliares ou de Cirurgia Pediátrica.

Na presente casuística não foram constatadas complicações decorrentes da cirurgia e essas costumam ser raras em pediatria (Waldhausen e Benjamin, 1999; Ruibal *et al.*, 2001). Miltenburg *et al.* (2000) encontraram complicações cirúrgicas em 9% dos seus 128 procedimentos, sendo apenas 6% no grupo eletivo e 16% no de emergência. Encontraram, também, 3 casos de óbito, todos após cirurgias de urgência em pacientes com cardiopatia congênita.

Dos 14 pacientes com tratamento conservador (expectante), três possuíam condições médicas associadas que foram contra-indicações à cirurgia (obesidade excessiva, múltiplas laparotomias e hipertensão portal grave) e onze eram assintomáticos.

Uma relação entre presença ou não do cálculo na mãe e doença na criança e no adolescente não foi encontrada em revisão da literatura. Para os adultos, a história familiar de colelitíase (tal como o sexo feminino), já foi identificada como um fator de risco relevante, sugerindo um papel ainda não conhecido da genética na patogênese da formação do cálculo. Estudos em adultos mostram um risco relativo de cerca de 2:1 para familiares de primeiro grau (Nakeeb *et al.*, 2002).

Ainda não se sabe o quanto essa história familiar é relevante na infância, e sugere-se que tenha alguma representatividade na adolescência (McEvoy e Suchy, 1996). Em estudo com 40 menores de 1 ano com colelitíase sem doença hemolítica associada, Debray *et al.* (1993) encontraram apenas dois casos com história familiar de colelitíase. Miltenburg *et al.* (2000) descreveram história familiar de colelitíase em apenas 3 das 122 colecistectomias por cálculos estudadas. No presente estudo, apesar de haver maior número de mães com colelitíase entre os doentes em relação aos controles (21,43% contra apenas 5,95%), a avaliação estatística não permitiu afirmar que a história materna influencie na presença da doença no filho.

Os dados do presente estudo evidenciam que para o diagnóstico e a conduta da colelitíase em crianças e adolescentes devem ser valorizados a sintomatologia e a história médica pregressa (a apresentação clínica, a positividade dos fatores de risco e doenças relacionadas, além da história familiar positiva para colelitíase).



6- CONCLUSÕES

Os resultados da presente casuística de colelitíase não-hemolítica permitem concluir que:

1. O sexo feminino predominou, progressivamente, a partir do grupo de pacientes de 7 a 10 anos;
2. A dor abdominal estava presente em todos os sintomáticos e também foram freqüentes as queixas de vômitos, náuseas e empachamento pós-prandial;
3. O diagnóstico dos casos sintomáticos foi tardio;
4. Os pacientes acima de 7 anos foram os mais sintomáticos e os menores de 14 anos apresentaram maior positividade para doenças e fatores de risco associados;
5. Os fatores de risco mais relevantes foram: uso de antibioticoterapia parenteral e de NPP, cirurgia abdominal, hipertensão portal e prematuridade (freqüente nos menores de 6 anos);
6. Foi freqüente o antecedente pessoal de hepatopatia, bem como a presença de perfil hepático alterado;
7. A obesidade e a dislipidemia grave não foram freqüentes;
8. Coledocolitíase e pancreatite biliar foram complicações raras, mas predominaram nos adolescentes;
9. A conduta terapêutica mais freqüente foi colecistectomia laparoscópica;
10. A maioria dos pacientes apresentava história médica sugestiva e(ou) antecedente familiar positivo para colelitíase;
11. Antecedente familiar de dislipidemia, obesidade e urolitíase foi positivo em cerca de metade dos casos;
12. Não se comprovou influência do antecedente materno de colelitíase na sua freqüência em crianças e adolescentes.



***7- ANÁLISE
ESTATÍSTICA***

A metodologia estatística empregada foi escolhida segundo orientação do serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas. Os dados foram disponibilizados, em sua maioria, no programa SPSS versão 13.0 for Windows.

Foi realizada a análise descritiva através de medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequências para variáveis categóricas.

Para verificar associação ou comparar proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário (Fleiss, 1981). Para verificar a influência do cálculo materno na doença da criança foi utilizada a análise de regressão logística condicional (Hosmer e Lemeshow, 1989).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.



8- ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo visa contribuir para melhor compreensão dos aspectos envolvidos na etiologia, apresentação clínica e evolução de crianças e adolescentes portadores de colelitíase de etiologia não hemolítica. Além disso, compara o número de mães com colelitíase não-hemolítica dentre os pacientes com e sem essa doença, tentando estabelecer qual a relação do antecedente materno de colelitíase com este mesmo diagnóstico em crianças e adolescentes.

Por tratar-se de método indolor e não-invasivo, a ultra-sonografia abdominal dos pacientes, dos controles e de todos os pais não implicou prejuízos à saúde dos mesmos. A coleta de amostra de sangue para avaliação do lipidograma e enzimas hepáticas, apesar de invasivo, não trouxe malefício à saúde dos doentes e baseou-se na já conhecida correlação entre dislipidemias e colelitíase na população adulta e nos transtornos causados pela presença do cálculo na árvore biliar (colecistite, coledocolitíase, pancreatite, colangite). Todos os exames são feitos de rotina no hospital, não havendo ônus aos pais e pacientes.

Os pais e pacientes adolescentes assinaram um de termo de consentimento informado autorizando a participação no estudo e a realização dos procedimentos.

O estudo foi encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, e aprovado sob o número 362/2003 (anexo 2). Foram cumpridos neste trabalho os princípios enunciados na Declaração de Helsinki II de 20/08/1947.



***9- REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

Agnifili A, Gola P, Marino M, Carducci G, Mancini E, Verzano R, *et al.* La litiasi biliar en età pediàtrica – un espectre de patologies amb divers significat clínic en la vida fetal, en el lactant, en l'infància i en l'adolescència. *Minerva Pediatr* 1998; 50(4):127-36.

Bailey PV, Connors RH, Tracy Jr TF, Sotelo-Avila C, Lewis JE, Weber TR. Changing spectrum of cholelithiasis and cholecystitis in infants and children. *Am J Surg* 1989; 158(6):585-8.

Bruch SW, Ein SH, Rocchi C, Kim PCW. The management of nonpigmented gallstones in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35(5): 729-32.

Busch AJ, Brenbridge ANA. Sonographic diagnosis of cholelithiasis in childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134:575-6.

Chen MH, Chen SJ. Cholelithiasis in Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan* 2004;45(5):269-71.

Chiu B, Superina R. Extrahepatic portal vein thrombosis is associated with an increased incidence of cholelithiasis. *J Pediatr Surg* 2004; 39(7):1059-61.

Debray D, Pariente D, Gauthier F, Myara A, Bernard O. Cholelithiasis in infancy: a study of 40 cases. *J Pediatr* 1993;122(3): 385-91.

De Caluwé D, Akl U, Corbally M. Cholecystectomy versus cholecystolithotomy for cholelithiasis in childhood: long-term outcome. *J Pediatr Surg* 2001; 36(10):1518-21.

Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2^a. ed. Nova Iorque. John Wiley & Sons Inc. 1981.

Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis: clinical characteristics in children – case analysis and literature review. *Clin Pediatr* 1989; 28(7); 294-8.

Güitrón A, Adalid R, Barinagarrementería R, Nares J, Mena G, Gutiérrez JA. Colangiopancreatografía endoscópica (CPE) en pacientes pediàtrics. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63(4):211-6.

Halpern Z, Vinograd Z, Laufer H, Gilat T, Moskowitz M, Bujanover Y. Characteristics of gallbladder bile of infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996; 23: 147-50.

Holcomb GWJ, Holcomb GW. Cholelithiasis in infants, children and adolescents. *Pediatr Rev* 1990;11:268-74.

Holcomb GW III, Morgan WM III, Neblett WW III, Pietsch JB, O'Neill Jr JA, Shyr Y. Laparoscopic cholecystectomy in children: lessons learned from the first 100 patients. *J Pediatr Surg* 1999; 34(8):1236-1240.

Holzbach RT. Pathogenesis and medical treatment of gallstones. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 4th ed: WB Saunders Company; 1989. p1668-91.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Nova Iorque. John Wiley & Sons Inc. 1989.

Jacir NN, Anderson KD, Eichelberger M, Guzzetta PC. Cholelithiasis in infancy: resolution of gallstones in three of four infants. *J Pediatr Surg* 1986; 21:567-9.

Klar A, Branski D, Akerman Y, Nadjari M, Berkun Y, Moise J, *et al*. Sludge ball, pseudolithiasis, cholelithiasis and choledocholithiasis from intrauterine life to 2 years: a 13-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(4):477-80.

Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition – epidemiology. *Nutrition* 1998; 14:153-7.

Kelly DA. Doenças cirúrgicas do fígado e dos ductos biliares. In: Kelly DA. *Doenças hepáticas e das vias biliares em crianças*. São Paulo. 1st. ed. Editora Santos 2001; 263-4.

Kumar R, Nguyen K, Shun A. Gallstones and common bile duct calculi in infancy and childhood. *Aust N Z J Surg* 2000; 70(3):188-91.

Leung JWC, Sung JY, Costerton JW. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones. *J Clin Microbiol* 1989; 27:915-21.

Lugo-Vicente HL. Trends in management of gallbladder disorders in children. *Pediatr Surg Int* 1997;12(5-6):348-52.

Maccherini M, Borlini G, Branchi M, Barbonetti C, Moretti P, Bonora G. Colelitiasi da ceftriaxone. *Pediatr Med Chir* 1998; 20(5):341-3.

McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43(1): 75-98.

Miltenburg DM, Shaffer R III, Breslin T, Brandt ML. Changing indications for pediatric cholecystectomy. *Pediatrics* 2000; 105(6): 1250-3.

Mowat AP. Afecções das vias biliares. In: Mowat AP. *Doenças Hepáticas em Pediatria*. Rio de Janeiro, 2^a. ed. Revinter, 1991; cap. 20:377-97.

Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, *et al.* Gallstone – genetics versus environment. *Ann Surg* 2002; 235(6):842-9.

Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, *et al.* Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1988; 128:598-605.

Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, Velardi A, Tardi S, Baldassarre G, *et al.* Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989; 84(11):1378-82.

Pitt HA, King W, Mann LL. Increased risk of cholelithiasis with prolonged parenteral nutrition. *Am J Surg* 1983; 145:106-112.

Pokorny WJ, Saleem M, O’Gorman RB, McGill CW, Harberg FJ. Cholelithiasis and cholecystitis in childhood. *Am J Surg* 1984; 148 (6):742-4.

Reif S, Sloven DG, Lebenthal E. Gallstones in children. Characterization by age, etiology and outcome. *Am J Dis Child* 1991; 145:105-8.

Rescorla FJ. Cholelithiasis, cholecystitis, and common bile duct stones. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9 (3):276-82.

Robertson JFR, Carachi R, Sweet EM, Raine PAM. Cholelithiasis in childhood: a follow-up study. *J Pediatr Surg* 1988; 23(3): 246-9

Roslyn JJ, Pitt HA, Mann L, Fonkalsrud EW, DenBesten L. Parenteral nutrition-induced gallbladder disease: a reason for early cholecystectomy. *Am J Surg* 1984; 148(1):58-63.

Schirmer WJ, Grisoni ER, Gauderer MWL. The spectrum of cholelithiasis in the first year of life. *J Pediatr Surg* 1989; 24:1064-7.

Ruibal FJ, Aleo LE, Alvarez MA, Pinero ME, Gómez CR. Colelitiasis en la infância. Análisis de 24 pacientes y revisión de 123 casos publicados en España. *An Esp Pediatr* 2001; 54(2):120-5.

Safford SD, Safford KM, Martin P, Rice H, Kurtzberg J, Skinner MA. Management of cholelithiasis in pediatric patients who undergo bone marrow transplantation. *J Pediatr Surg* 2001; 36(1):86-90.

Schirmer WJ, Grisoni ER, Gauderer MWL. The spectrum of cholelithiasis in the first year of life. *J Pediatr Surg* 1989; 24:1064-7.

Schweizer P, Lenz MP, Kirschner HJ. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. *Dig Surg*, 2000; 17: 459-67.

Soloway RD, Trotman BW, Maddrey WC, Nakayama F. Pigment gallstone composition in patients with hemolysis or infection/stasis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 454-60.

Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different? *J Pediatrics* 2003; 435-40.

St-Vil D, Yazbeck S, Luks FI, Hancock BJ, Filiatrault D, Youssef S. Cholelithiasis in newborns and infants. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1305-7.

Toscano E, Trivellini V, Andria G. Cholelithiasis in Down's syndrome. Arch Dis Child 2001; 85(3); 242-3.

Trotman BW, Ostrow JD, Soloway RD. Pigment vs. cholesterol cholelithiasis: comparison of stone and bile composition. Am J Dig Dis 1974; 19:585-90.

Waldhausen JHT, Benjamin DR. Cholecystectomy is becoming an increasingly common operation in children. Am J Surg 1999; 177(5):364-8.

Wendtland-Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D. Prevalence of gallstones in the neonatal period. Ultraschall Med 1997; 18:80-3.

Wesdorp I, Bosman D, De Graaff A, Aronson D, Van der Blij F, Taminiou J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(4):411-7.

Yamada RM, Hessel G. Ultrasonographic assessment of the gallbladder in 21 children with portal vein thrombosis. Pediatr Radiol 2005; 35: 290-4.



10- ANEXOS

10.1- Descrição da análise estatística dos perfis hepático e lipídico:

PERFIL HEPÁTICO

AST/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	7	3	8	4	22
Alterado	7	3	5	6	21
Total	14	6	13	10	43

$p= 0,8057$ (teste exato de Fisher)

ALT/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	10	4	9	5	28
Alterado	4	2	4	5	15
Total	14	6	13	10	43

$p= 0,7642$ (teste exato de Fisher)

GGT/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	11	4	7	5	27
Alterado	3	2	7	2	14
Total	14	6	14	7	41

$p= 0,4578$ (teste exato de Fisher)

PERFIL LIPÍDICO

Col. total/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	7	3	8	4	22
Alterado	7	3	5	6	21
Total	14	6	13	10	43

$p=$ não realizado

HDL/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	11	7	12	6	36
Alterado	3	1	2	1	7
Total	14	8	14	7	

43

$p= 1,0000$ (teste exato de Fisher)

LDL/Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	12	4	10	4	32
Alterado	2	2	5	2	11
Total	14	6	15	6	43

$p= 0,6530$ (teste exato de Fisher)

TRIG./Grupo	0 a 6 anos	7 a 10 anos	11 a 14 anos	15 a 18 anos	Total
Normal	14	10	14	7	45
Alterado	0	0	4	0	4
Total	14	10	18	7	49

$p= 0,0887$ (teste exato de Fisher)

10.2- Aprovação do Comitê de Ética Médica:



CEP, 21/10/03.
(Grupo III)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

PARECER PROJETO: Nº 362/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "LITÍASE BILIAR NÃO-HEMOLÍTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - CASUÍSTICA DE 10 ANOS"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Adriana Maria Alves de Tommaso

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/08/2003

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/10/04

II - OBJETIVOS

Este estudo tem por objetivo avaliar os prováveis aspectos envolvidos na litíase biliar, de etiologia não hemolítica, em crianças e adolescentes atendidos num centro de referência, na tentativa de esclarecer aspectos relacionados a fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, bem como a presença de doenças associadas e as condutas terapêuticas realizadas.

III - SUMÁRIO

Serão avaliadas crianças e adolescentes acompanhados nos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica e Cirurgia Pediátrica do HC/UNICAMP, com diagnóstico de litíase biliar de etiologia não-hemolítica, no período de janeiro de 1993 a julho de 2003.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após recebimento do projeto com as devidas respostas e correções às pendências apresentadas, encaminhado ao CEP a aprovação do mesmo, para que a pesquisa possa ser iniciada o mais rapidamente possível.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de outubro de 2003.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 19/10/04
(PARECER PROJETO 362/2003)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “COLELITÍASE BILIAR NÃO-HEMOLÍTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA - CASUÍSTICA DE 10 ANOS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Adriana Maria Alves de Tommaso

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou a alteração do título da pesquisa que passa a ser “**COLELITÍASE NÃO HEMOLÍTICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA**” e inclusão de controles, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



11- APÊNDICES

11.1- Apêndice 1 – Ficha de coleta de dados

1) Paciente: _____ D.N.: _____

2) HC : _____

3) Sexo: _____ Cor: () Branca () Negra () Não-branca

4) Idade ao diagnóstico: _____

5) Método diagnóstico: () Ultra-sonografia () Outro: _____

() no HC-Unicamp ou () de fora

6) Assintomática ()

ou () Sintomática: colocar (A) se for aguda ou (C) se for crônica

() dor em quadrante superior direito () icterícia

() dor abdominal difusa () empachamento

() vômitos () náuseas

() outros: _____

7) Tempo de início dos sintomas até se confirmar o diagnóstico: _____

8) Presença de história familiar de: (colocar qual é o familiar)

() litíase biliar () não há esta referência no prontuário

() obesidade () não há esta referência no prontuário

() dislipidemia () não há esta referência no prontuário

() outras litíases () não há esta referência no prontuário

9) Doenças associadas: Colocar S= sim N= não NP = não pesquisada

Anemia hemolítica () Qual? _____

Dislipidemia () Obesidade ()

Sobrepeso () Uso de NPP () Período e duração: _____

Uso de drogas () Quais? _____

Outros diagnósticos associados (hepatopatias, fibrose cística, etc): _____

10) Presença de colecistite: () sim () não

Se sim, () aguda () crônica

11) Conduta:

Cirurgia () Aberta () ou laparoscópica ()

Eletiva () ou de urgência ()

Colangiopancreatografia prévia ()

Colangiografia intra-operatória ()

Papilotomia ()

12) Exames:

12.a) Hemograma: data = _____ Hb = _____ Htc = _____ VCM = _____

Plaquetas = _____ Leucócitos = _____

Observações: _____

12.b) Reticulócitos = _____ (número absoluto e porcentagem)

12.c) LDL=_____ VLDL =___ HDL =_____ Triglicérides =_____ Colest.total =_

12.d) AST = _____ ALT = _____ Gama- GT = _____

12.e) Ultra-sonografia dos pais e data:

Mãe = _____

Pai = _____

12.f) Outros exames que possam ter relação com a litíase biliar: _____

11.2- Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO I

Pesquisadores: Dra. Ana Cláudia Bottura, Dra. Adriana M. A. De Tommaso;
Dr. Gabriel Hessel.

Paciente:

HC:

Grau de parentesco:

Idade:

Eu,, responsável pelo(a) menor, estou ciente de que meu filho(a) apresenta colelitíase (presença de pedras na vesícula) necessitando retirada das mesmas. Fui informado(a) que ainda não há causas estabelecidas de colelitíase na infância, mas pode haver incidência familiar. Para investigar essa possibilidade, aceito ser submetido(a) ao exame de ultra-som abdominal (no Gastrocentro, pelos médicos da Gastropediatria) para pesquisa de colelitíase. Fui informado que esse exame não acarretará danos à minha saúde nem gasto monetário à minha pessoa. Foi assegurado que o resultado me será fornecido imediatamente após realização do exame, bem como me foi garantido sigilo quanto às informações. Poderei suspender minha participação no estudo se assim desejar, sendo que meu(minha) filho(a) continuará sendo atendido, normalmente, pelos profissionais responsáveis.

Campinas, de de 200....

Responsável

Pesquisador

Telefone Dra. Ana Cláudia: (0XX19) 9135-4927

Telefone Dra. Adriana: (0XX19) 9710-8644

Telefone Comitê de Ética: (0XX19) 3788-8936

11.3- Apêndice 3

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO II

Projeto: COLELITÍASE NÃO-HEMOLÍTICA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Pesquisadores: Dra. Ana Cláudia Bottura, Dra. Adriana M. A. De Tommaso, Dr Gabriel Hessel.

Paciente: _____ HC: _____

Data de nascimento e idade: _____ Telefone: () _____

Grau de parentesco do responsável: _____ RG: _____

Eu,, declaro por livre e espontânea vontade, permitir a participação de nesse estudo. Fui informado de que há vários fatores relacionados ao surgimento da colelitíase (pedra na vesícula) na infância e adolescência, e também da importância da história de colelitíase nos familiares, e de que muitos casos são assintomáticos.

O exame de ultra-sonografia abdominal não causa dano físico ou moral ao paciente, que será sempre informado do resultado. Os dados obtidos nessa pesquisa poderão ser apresentados em publicações ou congressos, porém a identidade de cada paciente será mantida em sigilo absoluto.

Informaram-me que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo.

Campinas, de de 200__.

De acordo,

Responsável

Pesquisador

Telefones: Dra. Ana Cláudia: (019) 9135-4927

Comitê de Ética: (019) 3788-8936

11.4- Apêndice 4

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO III

Projeto: COLELITÍASE NÃO-HEMOLÍTICA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Pesquisadores: Dra. Ana Cláudia Bottura, Dra. Adriana M. A. De Tommaso, Dr Gabriel Hessel.

Familiar: _____ HC: _____

Paciente: _____ HC: _____

Data de nascimento e idade: _____ Telefone: () _____

Grau de parentesco com a criança: _____ RG: _____

Eu,, declaro por livre e espontânea vontade, que aceito ser submetido ao exame de ultra-sonografia abdominal para pesquisa de colelitíase (pedra na vesícula). Fui informado de que há vários fatores relacionados ao surgimento dessa doença, e também da importância da história de colelitíase nos familiares, e de que muitos casos são assintomáticos.

O exame de ultra-sonografia abdominal não causa dano físico ou moral ao paciente, que será sempre informado do resultado. Os dados obtidos nessa pesquisa poderão ser apresentados em publicações ou congressos, porém a identidade de cada paciente será mantida em sigilo absoluto.

Informaram-me que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo.

Campinas, de de 200__.

De acordo,

Responsável

Pesquisador

Telefones: Dra. Ana Cláudia: (019) 9135-4927

Comitê de Ética: (019) 3788-8936