

ANA PAULA DOS SANTOS GUMIERO

**LITÍASE BILIAR NA DOENÇA FALCIFORME -
DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
EM CRIANÇAS**

CAMPINAS

2008

ANA PAULA DOS SANTOS GUMIERO

**LITÍASE BILIAR NA DOENÇA FALCIFORME –
DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
EM CRIANÇAS**

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

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELIZETE APARECIDA LOMAZI DA COSTA PINTO

CAMPINAS

2008

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

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

G953I	Gumiero, Ana Paula dos Santos Litíase biliar na doença falciforme – descrição das características clínicas em crianças / Ana Paula dos Santos Gumiero. Campinas, SP: [s.n.], 2008. Orientador: Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Anemia falciforme. 2. Colelitíase. 3. Dor abdominal. 4. Criança. 5. Colecistectomia. I. Pinto, Elizete Aparecida Lomazi da Costa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Cholelithiais in sickle cell disease – clinical presentation and outcome in children

Keywords: • Sickle cell disease
• Cholelithiasis
• Abdominal pain
• Children
• Cholecystectomy

Titulação: Mestre em Pediatria

Área de concentração: Saúde da criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Profa. Dra. Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto

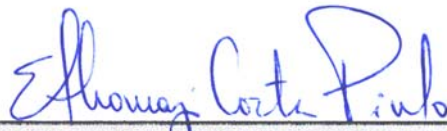
Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

Prof. Dr. Cláudio Antonio Rabello Coelho

Data da defesa: 27 - 02 - 2008

Banca Examinadora da tese de Mestrado

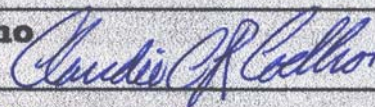
Orientadora:



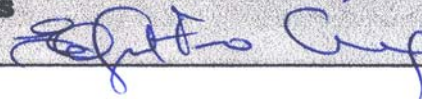
Prof(a) Dr.(a) Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto

Membros:

1. Prof. Dr. Cláudio Antonio Rabello Coelho



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: 2008

*À minha mãe
Ursula
pelo exemplo de força;
às minhas avós
Nilse e Yolanda,
que partiram quase juntas e
não puderam ver esta conquista,
mas estiveram presentes em
momentos essenciais...*

Muitas pessoas colaboraram para a conclusão desse trabalho, todas foram imprescindíveis em cada momento. Obrigada a todos que colaboraram e acreditaram.

À minha orientadora Dra Elizete Aparecida Lomazi da Costa Pinto, pela paciência e confiança. Por ter sido meu exemplo desde a graduação e uma das pessoas que me fizeram escolher pela Pediatria e Gastropediatria. Para sempre estará em meu coração.

À minha grande amiga e Co-orientadora Dra. Maria Angela Bellomo-Brandão, pelo incentivo em realizar essa tese, pelo estímulo e por me fazer acreditar que tudo foi importante e valeu a pena. Por ser minha amiga incondicional e pelo bom-humor, que é constante em sua personalidade.

A todos os professores e médicos contratados na Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, que me transmitiram os conhecimentos que hoje aplico em minha vida pessoal e profissional, em especial aos Drs. Edgard Ferro Collares, Gabriel Hessel e Fernando Ribeiro.

À Dra. Silvia Regina Brandalise por toda ajuda na elaboração desse trabalho e pelas inestimáveis sugestões.

Aos médicos e funcionários do Centro Infantil Boldrini pelo auxílio e disponibilidade dos prontuários e solução de minhas dúvidas, sempre prestativos.

Aos funcionários e professores da pós-graduação em saúde da criança e do adolescente por proporcionarem momentos tão agradáveis e por todas as orientações.

À minha família, por me proporcionar toda a estrutura emocional para encarar momentos difíceis da vida adulta, por toda a educação e apoio.

Ao meu esposo André, pessoa mais importante da minha vida e sem o qual não poderia ser feliz. Obrigada pelo amor, confiança e por realizar meus sonhos, sempre.

À Mila e Manuela, cada uma com sua personalidade distinta, pelo carinho e amor incondicionais e por me fazerem mais feliz.

*"Se eu pudesse deixar algum presente a você,
deixaria aceso o sentimento de amor
à vida dos seres humanos.*

*A consciência de aprender tudo o que
nos foi ensinado pelo tempo afora.*

*Lembraria os erros que foram cometidos,
como sinais para que
não mais se repetissem.*

*A capacidade de
escolher novos rumos.*

*Deixaria para você,
se pudesse,
o respeito àquilo
que é indispensável:
alem do pão,
o trabalho e
a ação.*

*E,
quando tudo mais faltasse,
para você eu deixaria,
se pudesse,
um segredo.
O de buscar no interior de si mesmo
a resposta para encontrar a saída."*

DALAI LAMA

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xii</i>
ABSTRACT.....	<i>xv</i>
1- INTRODUÇÃO GERAL E REVISÃO DE LITERATURA.....	17
1.1- Fisiopatologia da colelitíase no paciente falciforme.....	20
1.2- Diagnóstico da colelitíase.....	21
1.3- Tratamento da colelitíase.....	22
2- OBJETIVOS.....	26
3- PACIENTES E MÉTODOS.....	28
4- RESULTADOS.....	30
5- DISCUSSÃO.....	39
6- CONCLUSÃO.....	44
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
8- ANEXOS.....	53
9- APÊNDICES.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Anemia falciforme
DP	Desvio-padrão
SC	Doença falciforme genótipo SC
Sβ	Doença falciforme genótipo S β Talassemia
SD	Standart-deviation
SCD	Sickle Cell Disease
SS	Doença falciforme genótipo SS
UGT1A	Uridina difosfato glucuronosiltransferase 1A
NIH	National Institutes of Health
CVO	Crise vaso-oclusiva

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Freqüência geral e de acordo com o tipo de hemoglobinopatia, de diagnóstico de colelitíase estabelecido por ultrassonografia, numa população pediátrica (N=225), atendida em um centro hematológico de referência.....	31
Tabela 2 Sintomas relacionados à colelitíase, apresentados por uma população pediátrica, N=48, atendida em um centro hematológico de referência e acompanhada clinicamente.....	35

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Porcentagem de diagnóstico de colelitíase em diferentes tipos de doença falciforme, de acordo com os dados obtidos no seguimento clínico de 225 pacientes.....	32
Figura 2 Distribuição dos pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico de colelitíase (percentual <i>versus</i> faixa etária)....	33
Figura 3 Percentual acumulado de diagnóstico de colelitíase de acordo com o tipo de hemoglobinopatia.....	34
Figura 4 Fluxograma do manejo do paciente com doença falciforme, de acordo com o resultado da ultrassonografia abdominal, num período médio de 7 anos de seguimento.....	37



RESUMO

Introdução- A anemia falciforme (AF) causa hemólise crônica e acelerada que é reconhecida como um fator de risco para desenvolvimento de colelitíase. Esta complicação pode ocorrer em mais de 50% da população adulta com AF. A colecistectomia é a conduta consensual para pacientes sintomáticos, mas nos assintomáticos a sua indicação é controversa.

Objetivos- Relatar a freqüência de colelitíase em pacientes com AF e descrever a opção de conduta médica em caso de diagnóstico desta complicação, numa coorte de pacientes seguidos num centro terciário de hematologia pediátrica.

Pacientes e métodos- Estudo descritivo e retrospectivo, com revisão dos prontuários de 225 pacientes e registro dos dados relacionados à evolução clínica.

Resultados- A freqüência cumulativa de colelitíase foi de 44,9%, sendo que metade dos pacientes eram assintomáticos. As idades médias no diagnóstico de colelitíase e no momento do tratamento cirúrgico foram, respectivamente, 12,5 anos (DP = 5 anos) e 14 anos (DP = 5,4 anos). A prevalência de colelitíase foi maior nos pacientes com fenótipos SS e S β Talassemia, comparada à prevalência nos pacientes com fenótipo SC ($\chi^2 = 0,001$). Entre os pacientes sintomáticos (50%), a dor abdominal inespecífica foi o único sintoma ou o sintoma mais freqüentemente referido. Entre pacientes que realizaram colecistectomia (N = 44), 39 tiveram melhora ou resolução de seus sintomas após o procedimento. Durante o seguimento clínico dos pacientes assintomáticos e não tratados cirurgicamente (7 anos $\pm$ 4,8 anos), nenhuma criança apresentou complicação relacionada a colelitíase.

Conclusões- A freqüência de colelitíase na população estudada foi de 44,9%. Um terço dos pacientes foi diagnosticado antes dos 10 anos de idade. Pacientes com fenótipos SS e S β associaram-se à maior freqüência de litíase biliar. Os pacientes assintomáticos e não operados não apresentaram complicações num período de 7 anos de seguimento.

Descritores- Anemia Falciforme; Dor abdominal; Colelitíase; Criança; Colecistectomia.

Abreviações- DP - Desvio Padrão; χ^2 - qui-quadrado.



ABSTRACT

Background- Sick cell disease (SCD) causes chronic and recurrent hemolysis which is a recognized risk factor for cholelithiasis. This complication occurs in 50% of adults with SCD. Surgery is the consensual therapy in symptomatic patients, but the surgical approach is still controversial in asymptomatic individuals.

Aims- To describe the frequency and the outcome of children with SCD complicated with gallstones followed up in a tertiary pediatric hematology center.

Patients and methods- In a retrospective and descriptive study, 225 charts were reviewed and data regarding patient's outcome were recorded.

Results- The prevalence of cholelithiasis was 44,9% and half of the patients had no symptom. The mean age diagnosis of cholelithiasis and surgical treatment were 12.5 years (SD= 5) and 14 years (SD= 5.4), respectively. The prevalence of cholelithiasis was higher in patients with SS and S β thalassemia when compared to patients with SC disease ($\chi^2 = 0.001$). In 50% of symptomatic patients, recurrent abdominal pain was the single or predominant symptom. Thirty-nine of 44 operated patients reported symptom relieve after surgical procedure. Asymptomatic non-operated individuals were followed up for 7 years (SD = 4.8), and none of them presented complications related to cholelithiasis during this period.

Conclusions- Cholelithiasis frequency in studied children was 44,9%. One-third of patients were diagnosed before 10 years of age. Patients with the SS or S β phenotype showed higher frequency of cholelithiasis. About 50% of patients with gallstones had no symptom and most of them did not undergo surgery and did not present complications during a 7-year follow-up period.

Headings- Sick Cell Disease; Cholelithiasis; Abdominal Pain; Children; Cholecystectomy.

Abbreviations- SCD: sickle cell disease; SD: standard deviation; χ^2 : chi-square test



1- INTRODUÇÃO GERAL E REVISÃO DE LITERATURA

A anemia falciforme (AF) é uma condição congênita, de caráter recessivo, onde a síntese da hemoglobina é alterada. Sua principal manifestação clínica é a anemia, secundária à hemólise, que se apresenta como crônica e recorrente. É caracterizada também por susceptibilidade a infecções, crises agudas de dor decorrentes de micro infartos e disfunção de diversos órgãos. Trata-se de uma das doenças genéticas mais freqüentes, de distribuição universal, mas em especial na região da África Equatorial, onde atinge até 3 % da população (Lane *et al.*, 1999; Di Nuzzo e Fonseca, 2004).

No Brasil, estima-se que possa acometer até 0,3 % da população negra, podendo ser mais significativa em decorrência do alto grau de miscigenação racial observado em nosso país (Di Nuzzo e Fonseca, 2004). A doença falciforme é extremamente variável na sua expressão clínica e evolução e é possível uma mudança verdadeira na sua história natural como resultado de um melhor manejo.

A hemólise persistente e acelerada, associada à múltiplas transfusões, é um fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de colelitíase. A ocorrência de colelitíase é uma das manifestações mais comuns da AF no sistema digestório (Billa *et al.*, 1991; Winter *et al.*, 1994; Walker e Serjeant, 1996; Al-Salem e Qaisruddin, 1998; Walker *et al.*, 2000).

O aumento da excreção da bilirrubina não-conjugada, precipitação da bile e a formação dos cristais de bilirrubinato são fatores determinantes para a formação dos cálculos biliares. Na maioria das vezes, esses cálculos são pigmentados e caracteristicamente ocorrem em pacientes mais jovens em comparação com os cálculos biliares formados por colesterol. A prevalência de colelitíase é alta em pacientes com AF e aumenta progressivamente com a idade (Malone e Werlin, 1988; Al-Salem e Qaisruddin, 1998; Walker *et al.*, 2000).

Estima-se que até 50% dos adultos jovens falciformes apresentem barro biliar (bile espessa) e colelitíase. Essa frequência passa a ser mais significativa a partir dos cinco anos de idade, aumentando progressivamente na adolescência e idade adulta (Schubert, 1986; Malone e Merlin, 1988; Billa *et al.*, 1991; Walker *et al.*, 2000; Papadaki *et al.*, 2003; Rocha, 2007).

A colelitíase ocorre em especial após a idade de cinco anos e é diretamente relacionada à gravidade da AF e intensidade da hemólise. Alguns pacientes com colelitíase relatam dor abdominal, embora essa complicação possa ser assintomática. O diagnóstico é confirmado por meio de exame de ultra-sonografia abdominal (Al Salem, 1998).

Alguns estudos mostram menor frequência da litíase biliar em certas populações de doentes falciformes, esse fato pode ser explicado por variabilidade dos haplótipos, miscigenação genética, atenuando ou agravando a expressão clínica das doenças e pelo fato de que, em alguns estudos, as casuísticas incluíram populações mais jovens (Nzeh e Adedoyin, 1989; Parez *et al.*, 2001; Al Salem, 2003; Costa *et al.*, 2006).

A literatura médica e os protocolos de condutas são unânimes em indicar a colecistectomia para pacientes sintomáticos (National Institutes of Health, 2002), mas permanece controvérsia à respeito do tratamento apropriado para pacientes falciformes assintomáticos ou para aqueles em que não é possível associar os sintomas inespecíficos e vagos à colelitíase. Embora alguns estudos tenham relatado baixas taxas de complicação, sugerindo conduta expectante nesses casos (Nzeh e Adedoyin, 1989; Walker *et al.*, 2000), outros propõem cirurgia eletiva devido à baixa mortalidade e baixas taxas de complicação na cirurgia eletiva, quando comparada à cirurgia de emergência ou após episódio de colecistite aguda (Al-Salem, 2003; Suell *et al.*, 2004).

1.1- Fisiopatologia da colelitíase no paciente falciforme

A hemólise crônica, característica da doença falciforme, é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de litíase biliar. A formação de cálculos biliares pigmentados se dá pela hemólise, ou seja, a destruição prematura dos eritrócitos falcizados, o que ocorre no intravascular e no extravascular, em órgãos alvo do sistema hematopoético, como fígado e baço. A hiperbilirrubinemia indireta crônica também contribui para o mesmo mecanismo fisiopatológico (Billa *et al.*, 1991; Winter *et al.*, 1994; Walker e Serjeant, 1996; Al Salem e Qaisruddin, 1998; Walker *et al.*, 2000; Bottura *et al.*, 2007). A hemólise é a principal causa de colelitíase em crianças e adolescentes (Ruibal *et al.*, 2001).

O acúmulo de precursores da bilirrubina, acima da solubilidade normal, resulta em precipitação dos cristais de bilirrubinato de cálcio. Num primeiro momento levará à formação da bile espessa (ou barro biliar) e, posteriormente, do cálculo biliar propriamente dito. As maiores concentrações de bilirrubina indireta ocorrem na anemia falciforme com os padrões eletroforéticos SS e S-Beta Talassemia, esses pacientes apresentam maior risco para desenvolvimento da litíase biliar (Honig, 1996).

Em contraponto, os pacientes com padrão SC têm menor incidência de colelitíase por apresentarem hemólise mais branda e menores níveis de bilirrubina indireta (Rocha, 2007). Os cálculos, em geral, são múltiplos e pigmentados, radiopacos e com sombra acústica posterior sendo facilmente identificáveis ao exame de ultrassom (Walker e Serjeant, 1996; Al Salem e Qaisruddin, 1998; Walker *et al.*, 2000).

A enzima uridina difosfogluconato glucoroniltransferase 1 A (UDP-UGT1A) participa do metabolismo da bilirrubina: mutações relacionadas a essa enzima vêm sendo associadas a níveis séricos de bilirrubina e ao desenvolvimento de litíase biliar sintomática (Monaghan *et al.*, 1996; Passon *et al.*, 2001; Heeney *et al.*, 2003; Fertrin *et al.*, 2003; Chaar *et al.*, 2005).

1.2- Diagnóstico da colelitíase

A colelitíase no paciente falciforme pode ser diagnosticada mesmo se assintomática e assim permanecer por longos períodos de tempo (Walker *et al.*, 2000).

Os cálculos podem ser visualizados através de radiografia simples de abdome, em especial se estiverem calcificados. A radiografia é um método simples, de baixo custo e bastante acessível, porém as informações obtidas pelo exame são limitadas, não sendo possível avaliar as características da vesícula biliar nem as vias biliares.

O método diagnóstico mais utilizado na atualidade é a ultra-sonografia abdominal, que pode ser realizada como triagem em indivíduos assintomáticos, de acordo com o protocolo de cada serviço, ou na presença de um sintoma específico. É um exame também acessível, não invasivo e de custo baixo/moderado. A acurácia do exame varia entre 95 e 98% e, embora possa não visualizar cálculos nas vias biliares, identifica a possibilidade dessa condição pela dilatação das mesmas (Bottura *et al.*, 2007). A inocuidade na execução desse exame resultou em aumento no diagnóstico de cálculos assintomáticos (Meshikhes, 2002). Mais da metade dos pacientes pode ser assintomática ao diagnóstico da colelitíase (Walker *et al.*, 2000). Através do método é possível detectar migração do cálculo, dilatação de vias biliares e complicações causadas pela litíase na vesícula biliar (exemplo: colecistite).

Walker *et al.* (2000) observaram grande porcentagem de pacientes assintomáticos num período de 25 anos de seguimento, sugerindo a investigação por meio de ultrassom e cirurgia apenas em pacientes sintomáticos, o que representou cerca de 7% da coorte avaliada no estudo.

Os sintomas mais típicos são: plenitude pós-prandial, dor abdominal em hipocôndrio direito ou epigastro, náuseas, vômitos e intolerância a alimentos com alto teor de gordura. A colecistite aguda pode apresentar, além desses sintomas,

febre, alteração do hábito intestinal e acentuação da icterícia, colúria ou acolia fecal (Honig, 1996). As complicações agudas e crônicas incluem: colecistite, dismotilidade da vesícula biliar, colangite, pancreatite, perfuração da vesícula biliar e migração do cálculo para colédoco ou vias biliares.

A dor abdominal inespecífica é um desafio diagnóstico no paciente falciforme. Além de todos os diagnósticos diferenciais de dor abdominal na infância não associados a sinais específicos, dor abdominal funcional (Dorsa *et al.*, 2007), parasitoses intestinais, constipação intestinal, doença péptica, pancreatite, apendicite aguda, intolerância ou alergia alimentar, intolerância à lactose, ainda nos deparamos com a dificuldade dos diagnósticos diferenciais inerentes à doença falciforme. Dentre esses, podemos destacar: seqüestro hepático, seqüestro esplênico, crise vaso-oclusiva abdominal (CVO abdominal) e colelitíase (Schubert, 1986; Al Salem e Qaisruddin, 1998).

1.3- Tratamento da colelitíase

Existe consenso em dizer que a colecistectomia é o tratamento de escolha para a colelitíase sintomática (Holcomb e Holcomb, 1990; Meshikhes, 2002; Rocha, 2007). A colecistite aguda, sempre que possível, deve ser tratada de maneira conservadora, com antibióticos, hidratação, correção de distúrbios eletrolíticos e medidas gerais de suporte dos sintomas. A colecistectomia é indicada logo após a fase aguda a fim de evitar aderências ao redor da vesícula inflamada (Rocha, 2007). A cirurgia de urgência está indicada nos casos de obstrução biliar.

As vias cirúrgicas utilizadas são laparotomia e laparoscopia, sendo que a maioria dos autores considera a segunda de maior segurança para o paciente falciforme (Tagge *et al.*, 1994; Meshikhes *et al.*, 1995; Al Salem e Nourallah, 1997; Leandros *et al.*, 2000), estando relacionada à menor índice de complicações, menor tempo cirúrgico e recuperação pós-operatória mais rápida.

A história natural dos cálculos biliares assintomáticos não foi estudada. A indicação de colecistectomia eletiva para colelitíase assintomática ainda é controversa (Schubert, 1986; Rocha, 2007). O manejo de cálculos descobertos acidentalmente constitui-se num dilema já que há controvérsia sobre os benefícios da colecistectomia (Meshikhes, 2002).

Walker *et al.*, 2000, observaram grande porcentagem de pacientes assintomáticos num período de 25 anos de seguimento, sugerindo a investigação e cirurgia apenas em pacientes sintomáticos. Porém, ressaltaram que a colecistectomia permitiria, prospectivamente, excluir esse diagnóstico diferencial, o que facilitaria o diagnóstico de crise vaso-oclusiva abdominal, bastante freqüente e com sintomas semelhantes.

Os autores divergem quanto à indicação de colecistectomia e conduta frente ao paciente assintomático. Alguns acreditam que o risco do desenvolvimento de sintomas é baixo, mesmo em longos períodos de seguimento e com baixa freqüência de complicações (Serjeant e Serjeant, 1993; Meshikhes, 2002; Roberts-Thomson, 2004; Bottura *et al.*, 2007). Alegam também, ser desconhecida a freqüência de migração espontânea de cálculos para o duodeno nesses pacientes (Roberts-Thomson, 2004). Há indícios, em algumas populações de pacientes assintomáticos, que podem ser conduzidos clinicamente por longo período de tempo, podendo ser indicados anti-espasmódicos e dieta hipogordurosa em caso de sintomas vagos ou ocasionais (Walker *et al.*, 2000; Rocha, 2007; Bottura *et al.*, 2007).

Nas décadas de 80 e 90, alguns estudos sugeriam a conduta expectante no paciente assintomático, tendo como justificativa a possibilidade da litíase biliar levar longo período de tempo para apresentar sintomas ou nunca fazê-lo. Alertas ocorreram para o fato de que, mesmo sendo uma cirurgia eletiva, o risco cirúrgico não é desprezível, atingindo 1% do total de procedimentos (Bond *et al.*, 1987; Rudolph *et al.*, 1992; Fendrick *et al.*, 1993; Ransohoff e Gracie, 1993; Duncan *et al.*, 2000). Para esses casos era sugerido um acompanhamento

clínico atencioso e rotineiro. Winter *et al.*, 1994 recomendam cirurgia eletiva devido ao risco de complicações relacionadas à colelitíase.

Outro argumento contrário à indicação de colecistectomia na ausência de sintomas é o fato da cirurgia expor a muitos fatores que precipitam a falcização dos eritrócitos e desencadeamento de crise hemolítica grave. Mesmo com cuidados pré-operatórios, pacientes falciformes chegam a apresentar 25% de morbidade (Schubert, 1986; Buck e Davies, 2005). As maiores complicações pós-operatórias descritas são atelectasia, pneumonite, infarto pulmonar (crise vaso-oclusiva pulmonar) e infecções (Rocha, 2007; Dias e Faraco, 2007).

A colecistectomia é associada à baixa, porém não desprezível, mortalidade. Certamente o advento da técnica laparoscópica associou-se à diminuição da morbi-mortalidade (Meshikhes, 2002).

Com o advento e propagação da cirurgia vídeo-laparoscópica, a controvérsia manteve-se, porém em razão de ser cirurgia minimamente invasiva, as indicações de colecistectomia eletiva nos pacientes assintomáticos sem dúvida aumentaram (Seguier-Lipszyc *et al.*, 2001; Hendricks-Ferguson e Nelson, 2003).

Holcomb e Holcomb, 1990, advogam a realização de colecistectomia no paciente falciforme assintomático pelo risco de complicações potencialmente fatais, da presença ou migração do cálculo, tais como a coledocolitíase, obstrução do duto biliar comum, pancreatite, perfuração, peritonite biliar e sepse. Na experiência dos autores, a morbidade e mortalidade que se seguem à colecistectomia são relativamente baixas na faixa etária pediátrica, em comparação com cirurgias realizadas em situação de urgência ou após o primeiro episódio de colecistite.

Outros autores favoráveis à colecistectomia eletiva, como Curro *et al.* (2006 e 2007) e Al Salem *et al.* (2003 e 2006), advogam que a cirurgia eletiva é padrão ouro para crianças assintomáticas, pelo potencial de prevenir complicações da colelitíase, promover menor desconforto e tempo de

permanência hospitalar e, ainda, pelo fato de que simplifica o manejo futuro em caso de dor abdominal.

Seleem *et al.* (2005) indicam cirurgia eletiva por prevenir dor abdominal recorrente, melhorar qualidade de vida e por ser procedimento seguro.

As vantagens na colecistectomia eletiva foram descritas por Suell *et al.*, 2004, que observaram maior segurança e menor tempo de internação pós-operatória no paciente assintomático e retorno mais rápido às atividades rotineiras. Não se observou, porém, nesse estudo, risco cirúrgico aumentado de complicações relacionadas ao procedimento quando comparados os grupos eletivo e de urgência.

Dado inédito obtido por Suell *et al.* (2004) foi o fato de que pacientes assintomáticos já possuem alterações histológicas na vesícula biliar, indicando que exista uma colecistite crônica assintomática.

A dor secundária à colelitíase confunde-se clínica e laboratorialmente com crise hepática ou crise vaso-oclusiva abdominal. Pela dificuldade diagnóstica da crise dolorosa abdominal no paciente falciforme, pode-se indicar a colecistectomia eletiva assim que é confirmada a presença do cálculo biliar (Dias e Faraco, 2007).

Os protocolos americanos de conduta frente a complicações de colelitíase em falciformes sugerem que cada caso seja avaliado individualmente, havendo base na literatura para optar pela conduta expectante, ou seja, seguimento clínico (National Institutes of Health, 2002).

Considerando aspectos demográficos específicos tais como variedade nos haplótipos, condições sócio-econômicas e acesso a serviços médicos, considerou-se necessário determinar a frequência de colelitíase em pacientes pediátricos brasileiros portadores de AF e relatar a evolução clínica e condutas realizadas em um serviço de referência no tratamento dessa condição clínica.



2- OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi registrar a frequência de colelitíase em crianças com AF tratadas em um centro de Hematologia Pediátrica no Brasil, selecionados de acordo com a idade e tipo de hemoglobinopatia e descrever a evolução clínica dessas crianças no período de seguimento clínico, após o diagnóstico de colelitíase.



3- PACIENTES E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo foi realizado por meio da revisão dos prontuários dos pacientes falciformes, de acordo com um questionário previamente testado, contendo as variáveis pertinentes (ANEXOS 1 e 2). Os prontuários foram revistos por um único examinador.

O número amostral foi calculado com a fórmula de Tamanho Amostral para Proporção para População Finita (Estudo Descritivo – Variável Qualitativa) baseado no número de pacientes falciformes em tratamento no Centro Infantil Boldrini e na prevalência de colelitíase na faixa etária estudada de acordo com os dados de literatura (Fonseca e Martins, 1994) - APÊNDICE. Os pacientes foram selecionados de maneira aleatória através de lista dos nomes, por ordem alfabética, fornecida pelo Departamento de Estatística do referido Hospital.

Foram considerados suficientes para confirmação dos diagnósticos, o resultado da eletroforese de hemoglobina e, pelo menos, um exame de ultra-sonografia abdominal registrado em seu prontuário médico. O programa SPSS for Windows, versão 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) foi utilizado para registro e análise dos dados.

A análise descritiva foi feita por meio de medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas e tabelas de frequências para variáveis categóricas. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para verificar associação ou comparar proporções. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% (Fleiss, 1981).

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini, que dispensou o termo de consentimento para os pacientes ou seus responsáveis devido ao fato do estudo ser retrospectivo e se basear-se apenas em informações de prontuários médicos (ANEXO 3).



4- RESULTADOS

Foram revisados 225 prontuários de pacientes com doença falciforme que realizaram pelo menos um ultra-som abdominal. A amostra incluiu 120 pacientes do sexo masculino (53,3%). Os pacientes tinham em média, 3 anos de idade ao diagnóstico de doença falciforme (DP = 3,1; variação entre 1 mês a 13 anos).

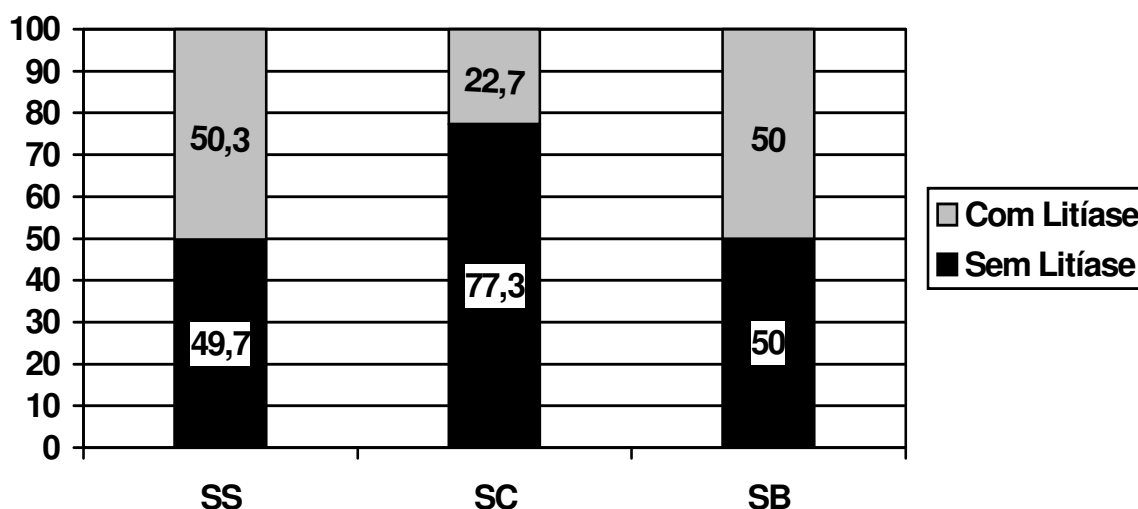
A idade média dos pacientes no momento da revisão dos prontuários foi de 16,8 anos (DP = 6,9; variando de 7 meses à 33,2 anos) e 83% (187/225) das crianças eram menores de 10 anos. A homozigose para a hemoglobina S (padrão eletroforético SS) estava presente em 143 pacientes (63,5%), fenótipo SC em 44 (19,6%) e fenótipo S-Beta Talassemia em 38 (16,9%) (Tabela 1).

Tabela 1- Frequência geral e de acordo com o tipo de hemoglobinopatia, de diagnóstico de colelitíase estabelecido por ultra-sonografia, numa população pediátrica (N=225), atendida em um centro hematológico de referência

Tipo de Hemoglobina	N	%	Diagnóstico de Colelitíase (N)	%
SS	143	63,6	72	50,3
Sβ	38	16,9	19	50
SC	44	19,6	10	22,7
Total	225	100	101	44,9

Hb SS = anemia falciforme; Hb Sβ = SB talassemia; Hb SC = doença SC.

A freqüência geral de colelitíase foi 44,9% (101/225), sendo maior nos pacientes com fenótipos SS e S β (Tabela 1). Considerando cada tipo de hemoglobinopatia isoladamente, a freqüência de colelitíase foi maior em pacientes SS quando comparados com pacientes com doença falciforme do tipo SC ou S β ($p=0,004$). Os pacientes SS e S β , quando considerados como um único grupo, apresentaram maior prevalência de colelitíase que o grupo com doença SC ($p=0,001$) (Figura 1).

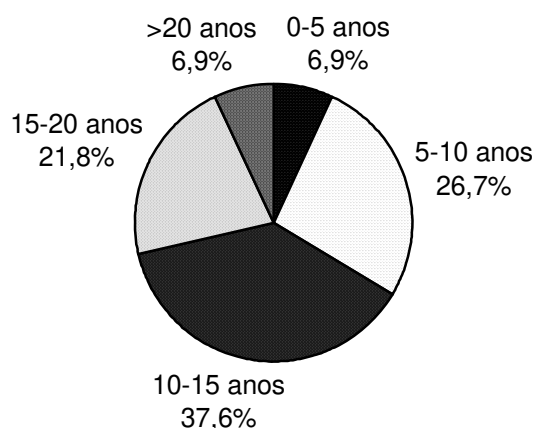


Hb SS = anemia falciforme; Hb SB = SB talassemia; Hb SC = doença SC.

Figura 1- Porcentagem de diagnóstico de colelitíase em diferentes tipos de doença falciforme, de acordo com os dados obtidos no seguimento clínico de 225 pacientes

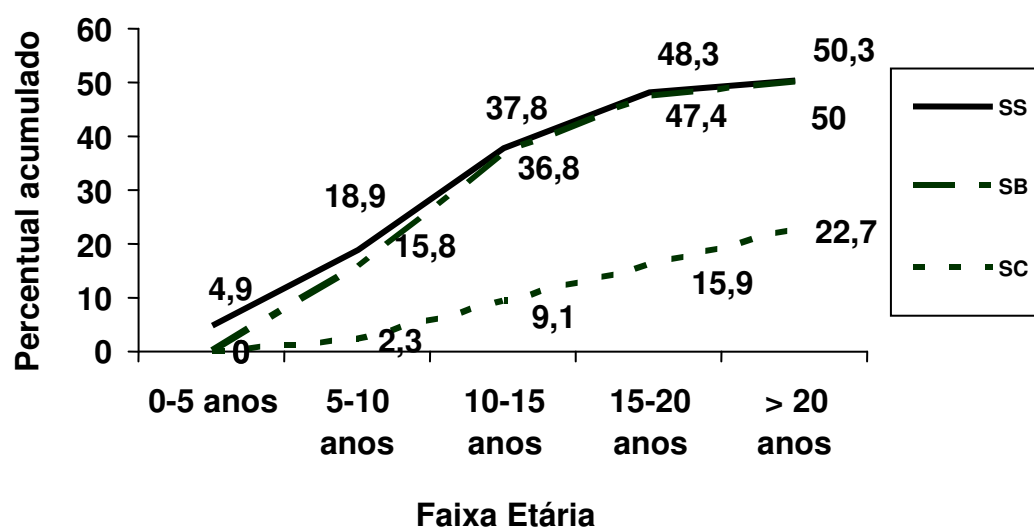
A idade média ao diagnóstico de colelitíase foi de 12,5 anos (DP = 5, variando entre 4 e 30 anos), sem diferença significativa entre os sexos ($p=0,191$) ou em relação à idade ao diagnóstico de doença falciforme ($p=0,24$). Dentre 101 pacientes com colelitíase, 88 tinham múltiplos cálculos e 12 tinham um único cálculo.

A frequência de colelitíase aumentou com a idade, sendo diagnosticada antes dos cinco anos de idade em 6,9% dos casos, entre 5 e 10 anos em 26,7%, entre 10 e 15 anos em 37,6%, entre 15 e 20 anos em 21,8%, e depois dos 20 anos em 6,9% (Figura 2). Todos os pacientes diagnosticados antes dos 5 anos de idade eram portadores do fenótipo SS. Considerando a distribuição da porcentagem cumulativa de diagnóstico de colelitíase, o aumento da frequência ocorreu após os 10 anos de idade, estabilizando-se por volta dos 20 anos de idade (Figura 3).



Faixas etárias: 0-5 anos (N=7); 5-10 anos (N=27); 10-15 anos (N=38); 15-20 anos (N=22); >20 anos (N=7). Total (N = 101)

Figura 2- Distribuição dos pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico de colelitíase (percentual *versus* faixa etária)



Hb SS = anemia falciforme; Hb SB = SB talassemia; Hb SC = doença SC.

Figura 3- Percentual acumulado de diagnóstico de colelitíase de acordo com o tipo de hemoglobinopatia

Num total de 48 pacientes, 14 eram sintomáticos ao diagnóstico de colelitíase e 34 tornaram-se sintomáticos durante o seguimento. Os sintomas incluíam dor abdominal inespecífica, dor abdominal em hipocôndrio direito, intolerância a alimentos gordurosos, náuseas e vômitos pós-alimentares, piora da icterícia ou colúria e febre. Um quarto dos pacientes com colelitíase apresentava-se com dor abdominal inespecífica ou difusa e o diagnóstico diferencial clínico com crise vaso-oclusiva abdominal não foi possível (Tabela 2).

Quanto à localização da dor abdominal (N=45), 16 pacientes referiam dor em hipocôndrio direito (35,2%), para 11 pacientes não era possível definir o local da dor (difusa) (24%), 8 referiam dor em epigastro (18,5%), 2 referiam dor peri-umbilical (3,9%) e 8 referiam dor em outras localizações (18,4%).

Com relação ao tipo de dor abdominal (N=45), para 13 pacientes a dor se caracterizava como cólica (28,8%), em queimação para 2 (4,5%), em pontada para 1 paciente (2,2%) e inespecífica ou não descrita nos prontuários em 64,5% dos casos (N=29).

Tabela 2- Sintomas relacionados à colelitíase, apresentados por uma população pediátrica, N = 48 , atendida num centro hematológico de referência e acompanhada clinicamente

Sintoma (N = 48)	N	%
Dor Abdominal	45	93,1
Vômitos	16	32,7
Náusea	10	20,7
Acentuação da icterícia	8	17,2
Febre	3	5,2
Plenitude pós-prandial	2	3,5
Outros	5	10,3

A Figura 4 resume os dados relacionados ao manejo dos pacientes com diagnóstico de colelitíase. Cinquenta e cinco pacientes (54,5%) realizaram colecistectomia em uma idade média de 14,2 anos (DP = 5,3; variando de 4 a 30 anos; coeficiente de variância = 0,37). O intervalo médio de tempo entre o diagnóstico de colelitíase e tratamento cirúrgico foi de 1,8 anos (DP= 2,4 anos; coeficiente de variância = 1,3). Dentre os pacientes colecistectomizados, 44 eram sintomáticos (80%) e os sintomas resolveram-se após o procedimento em 39 pacientes.

A queixa principal nesses casos era a dor abdominal, mas para três pacientes não houve resolução dos sintomas após a colecistectomia, indicando que o cálculo biliar não era o responsável por eles. Os dados de dois pacientes não estavam disponíveis, pois não mais retornaram ao serviço após a cirurgia.

Onze (20,7%) dos 53 pacientes assintomáticos realizaram colecistectomia, comparado com 91,6% (44/48) dos pacientes sintomáticos. Pacientes assintomáticos e não submetidos à cirurgia (N=42) foram seguidos após o diagnóstico de colelitíase por um período de sete anos (DP = 4,8 anos) e nenhum deles desenvolveu sintomas associados à colelitíase durante esse período.

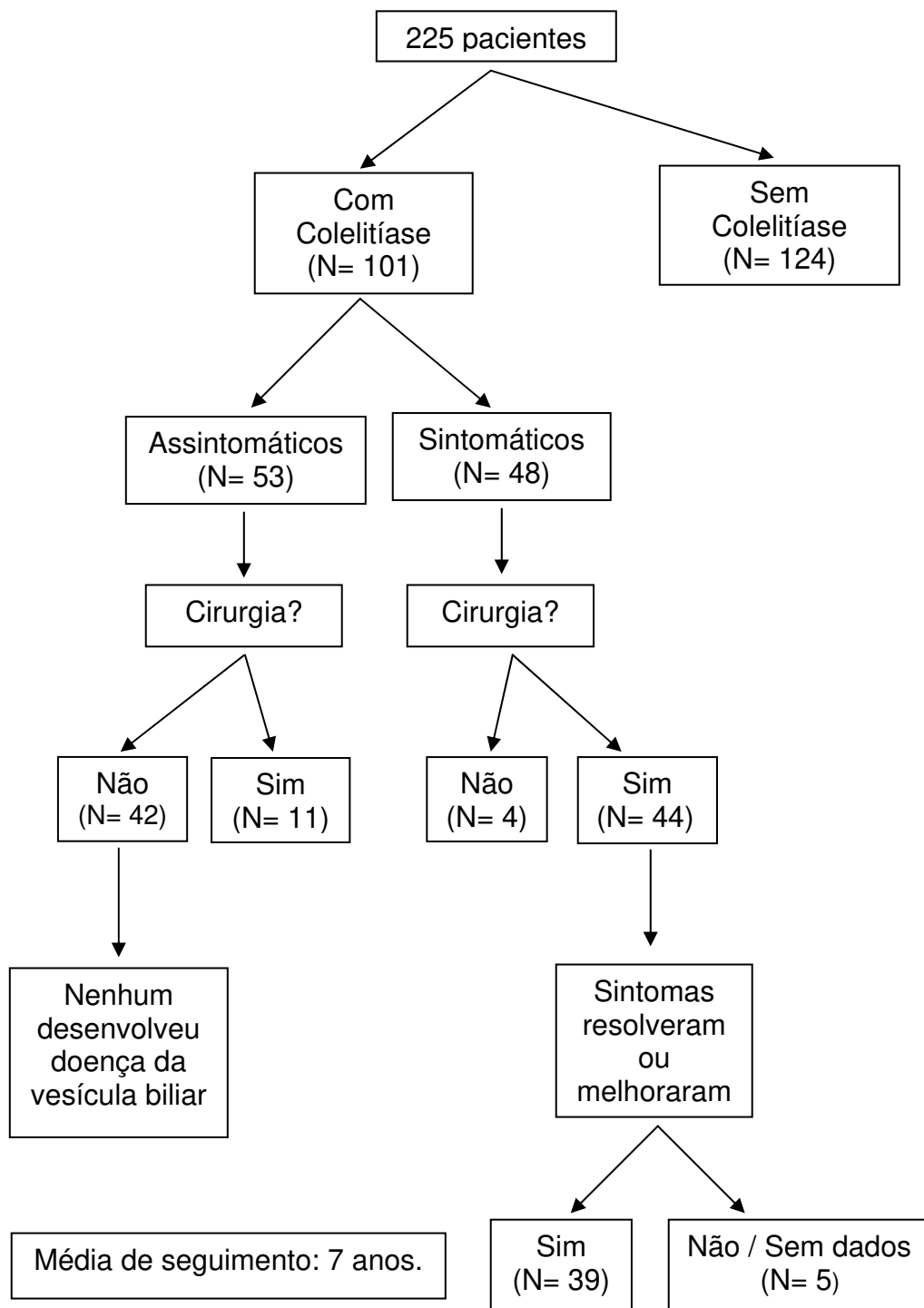


Figura 4- Fluxograma do manejo do paciente com doença falciforme, de acordo com o resultado da ultrassonografia abdominal, num período médio de 7 anos de seguimento

A técnica cirúrgica mais utilizada foi a laparoscópica (74,5%) e apenas 12 pacientes realizaram laparotomia. Os dados pós-operatórios foram obtidos de 50 pacientes.

Dentre 46 pacientes submetidos à cirurgia eletiva, complicações pós-operatórias ocorreram em 9 (19,5%) e dentre 4 pacientes submetidos à cirurgia em situação de urgência 2 evoluíram com complicações (50%).

Não houve nenhum caso de óbito, mas a taxa de morbidade foi de 22% (11 pacientes), incluindo complicações como ruptura da vesícula biliar (N=5), pneumonia (N=4), sangramento intra-abdominal (N=1), fístula biliar (N=1), acolia pós-operatória (N=1), atelectasia (N=1) e deiscência de sutura abdominal (N=1).



5- DISCUSSÃO

O Centro Infantil Boldrini é um hospital de referência para doenças onco-hematológicas em pediatria. Localiza-se no distrito de Barão Geraldo, município de Campinas, estado de São Paulo. Proporciona cuidados abrangentes (diagnóstico neonatal, seguimento médico especializado e multidisciplinar, suporte psicológico e social) de pacientes com doença onco-hematológicas diversas e é referência para encaminhamento estadual de pacientes portadores de doença falciforme. De maneira pioneira em nosso país, há 20 anos o Centro Boldrini, fundou o primeiro Centro Abrangente de Atenção ao Falcêmico, na cidade de Campinas, propiciando a integralidade das ações médico-psicosociais a estes enfermos.

A população portadora de doença falciforme seguida no serviço é bastante heterogênea no aspecto genético, representando bem a população brasileira, que apresenta grande miscigenação racial. Atende tanto pacientes pelo Sistema Único de Saúde como pacientes que possuem seguro médico privado. No serviço não há protocolo fixo de conduta para os pacientes falciformes portadores de colelitíase assintomática, explicando com isso o grande número de pacientes seguidos de maneira conservadora, embora atualmente haja uma tendência no serviço à indicação da colecistectomia eletiva, tão logo seja feito o diagnóstico.

A metodologia retrospectiva e descritiva foi a melhor maneira encontrada de obter dados clínicos evolutivos de crianças não-colecistectomizadas, em longo prazo, embora tenham ocorrido dificuldades inerentes ao tipo de estudo, tais como a problemática da leitura de prontuários muitas vezes antigos e falta de dados disponíveis.

A frequência de colelitíase em pacientes com doença falciforme varia nos diferentes estudos (Malone e Werlin, 1988; Nzeh e Adenoyin, 1989; Billa *et al.*, 1991; Winter *et al.*, 1994; Al-Salem e Qaisruddin, 1998; Walker *et al.*, 2000; Perez *et al.*, 2001; Al-Salem, 2003; Papadaki *et al.*, 2003). A seleção de populações distintas, diferentes faixas etárias e a inclusão predominante de pacientes sintomáticos podem explicar algumas diferenças,

contudo a maioria dos autores relata altas prevalências, até mesmo superiores a 50%.

No presente estudo, a frequência de pacientes com colelitíase foi 45%, o que justifica a preocupação referente ao diagnóstico e complicações da colelitíase na população com doença falciforme. Supomos que os pacientes seguidos no Centro Infantil Boldrini sejam pacientes de maior gravidade clínica e com taxas de hemólise mais significativas, justificando a alta frequência na população estudada. A frequência encontrada foi similar à relatada por Walker *et al.* (2000) que encontraram uma prevalência de colelitíase de 52,7% em pacientes com fenótipo SS e de 20% em pacientes com doença SC, na idade de 23 anos; no entanto, esse estudo não incluiu pacientes com Sβ Talassemia. Malone *et al.* (1988) identificaram frequência de 40% de colelitíase em adolescentes com doença falciforme, desses, 75% eram sintomáticos. Nzeh *et al.* (1989) relataram uma prevalência de 4,2%, inferior às demais casuísticas, mas a média de idade da população estudada foi diferente do presente estudo, tendo sido incluídos pacientes com idades entre 2 meses e 16 anos, o paciente mais jovem foi diagnosticado aos 10 anos.

A idade ao diagnóstico de colelitíase neste estudo foi diferente do observado por Walker *et al.* (2000) e Suell *et al.* (2004), onde 15% dos pacientes foram diagnosticados antes dos 10 anos de idade. No presente estudo, 1/3 dos pacientes foram diagnosticados na faixa etária entre 5 e 10 anos, sendo 7% diagnosticados antes da idade de cinco anos e 27% entre 5 e 10 anos de idade. No estudo de Nzeh *et al.* (1989), o paciente mais jovem diagnosticado com colelitíase tinha dez anos de idade e o portador de barro biliar mais jovem, cinco anos ao diagnóstico.

Os dados disponíveis na literatura indicam a necessidade de estudo prospectivo para avaliar a utilidade de um programa de ultrassonografia rotineiro para as crianças falciformes, em especial acima da idade de cinco anos. Existe possibilidade do diagnóstico de colelitíase em crianças mesmo abaixo dos dez anos de idade, especialmente se sintomas sugestivos estão presentes ou em

uma população com alta prevalência de homozigose para a hemoglobina S. Fatores dietéticos e ambientais, além de fatores relacionados ao haplótipo e formas graves de doença falciforme podem explicar a alta incidência nas faixas etárias mais jovens.

Passon *et al.* (2001) observaram que mutações relacionadas a uridina difosfato (UDP)-glucuronosiltransferase 1A (UGT1A) estão relacionadas ao desenvolvimento de cálculos biliares em pacientes com doença falciforme (Passon *et al.*, 2001). Infelizmente, não foi possível determinar a presença do genótipo da UGT1A em nosso estudo. Os polimorfismos podem explicar diferenças encontradas na literatura.

No presente estudo, a porcentagem de pacientes assintomáticos alcançou 51%, em concordância com Parez *et al.* (2001), que relataram 54% dos pacientes sem sintomas. A controvérsia envolvendo a história natural da colelitíase em pacientes pediátricos, especialmente naqueles com doença falciforme ainda é pertinente.

Walker *et al.* (2000) seguiram pacientes por um período de 25 anos, onde a colecistectomia só foi realizada na presença de sintomas, e, em apenas 7% dos pacientes houve indicação cirúrgica.

Por outro lado, Parez *et al.* (2001) relataram 14% de portadores de colelitíase na faixa etária entre zero e dezoito anos e 46% de pacientes sintomáticos, sendo que todos foram submetidos a colecistectomia devido aos sintomas ou profilaticamente, para evitar complicações.

O National Institutes of Health (2002) afirma que há base suficiente em literatura médica para se indicar a conduta expectante para os pacientes assintomáticos.

Suell *et al.* (2004) avaliaram, retrospectivamente, 146 pacientes, 83 portadores de colelitíase e 25 assintomáticos. No grupo assintomático, a cirurgia foi indicada em 60% dos casos contra 67% no grupo sintomático.

No entanto, no grupo originalmente “sintomático”, 25% dos pacientes relataram melhora dos sintomas antes da cirurgia ou de qualquer outro tratamento.

A atribuição de sintomas clínicos à colelitíase é bastante difícil, especialmente em pacientes com doença falciforme. Desde que a dor abdominal é o sintoma mais freqüente, deve-se considerar o grande número de diagnósticos diferenciais, incluindo aqueles intrínsecos à doença hemolítica, tais como crises vaso-oclusivas, seqüestro esplênico, pancreatite e outros, não diretamente associados à doença falciforme, tais como doenças funcionais (Dorsa *et al.*, 2007), parasitose intestinal, infecção urinária, doença péptica e constipação intestinal. No presente estudo, a dor abdominal recorrente foi o sintoma mais freqüente, ocorrendo em cerca de 25% dos pacientes. Após a colecistectomia, três pacientes permaneceram com dor abdominal, indicando que a colelitíase não era a causadora do sintoma.

Pacientes portadores do genótipo SS e Sβ Talassemia são reconhecidos pela gravidade clínica e intensidade da hemólise. Antes da implantação do programa de triagem neonatal para pesquisa de hemoglobinopatias, pacientes com doença SC eram diagnosticados mais tardiamente em relação aos pacientes SS e Sβ, em razão do curso clínico mais brando. A freqüência de colelitíase, maior nos pacientes SS e Sβ, quando comparados a pacientes com doença SC, está relacionada à gravidade da doença e conseqüente hemólise.

De acordo com os dados obtidos no presente estudo, considera-se necessária a realização de estudo prospectivo para avaliar a idade de surgimento da colelitíase nos pacientes falciformes, de maneira mais precoce possível, por meio de ultra-sonografia abdominal rotineira, a fim de estabelecer protocolos de investigação da condição.



6- CONCLUSÃO

A frequência de colelitíase em crianças brasileiras com doença falciforme, seguidas num centro terciário de hematologia pediátrica foi de 44,9%; a metade desses pacientes era assintomática e a dor abdominal foi a queixa mais relatada nas crianças com sintomas (93%). A melhora clínica após a colecistectomia foi observada em 39 de 44 pacientes (88%).

Pacientes com doença falciforme fenótipos SS ou Sβ apresentaram maior frequência de colelitíase, quando comparados a pacientes SC.

Um terço dos pacientes foram diagnosticados antes dos dez anos de idade.

Pacientes com colelitíase foram seguidos clinicamente por um período médio de 7 anos ($DP \pm 4,8$ anos) sem apresentar intercorrência clinicamente atribuível à doença biliar.



7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Salem AH. Should Cholecystectomy be performed concomitantly with splenectomy in children with sickle cell disease? *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 71-4.

Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg* 2006; 41(11): 1909-15.

Al Salem AH, Nourallah H. Sequential endoscopic / laparoscopic management of cholelithiasis and choledocholithiasis in children who have sickle cell disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32(10): 1432-5.

Al-Salem AH, Qaisruddin S. The significance of biliary sludge in children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1): 14-6.

Billa RF, Biwde MS, Juimo AG, Bejanga BI, Blackett K. Gallstone disease in African patients with sickle cell anemia: a preliminary report from Yaounde, Cameroon. *Gut* 1991; 32: 539-41.

Bond LR, Hatty SR, Horn ME, Dick M, Meire HB, Bellingham AJ. Gall stones in sickle cell disease in the United Kingdom. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 234-6.

Bottura AC, Hessel G, De Tommaso AMA. Colelitíase não hemolítica na infância e na adolescência. *Rev Paul Pediatría* 2007; 25(1): 90-7.

Buck J, Davies SC. Surgery in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(5): 897-902.

Chaar V, Keclard L, Diara JP, Leturdu C, Elion J, Krishnamoorthy R, Clayton J, Romana M. Association of UGT1A polymorphisms with prevalence and age at onset of cholelithiasis in sickle cell anemia. *Haematologica* 2005; 90(2): 188-99.

Costa PJMS, Vilela RQB, Cipolotti R, Figueiredo MS. Diversidade clínica e laboratorial no haplótipo bantu da anemia falciforme. Revista Brás Hematol Hemoter [on-line] 2006 Jan-Mar; 28(1). [acesso em: 15 de jun 2007]. Disponível em: URL: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842006000100010&SCRIPT=sci_arttext.

Curro G, Iapichino G, Lorenzini C, Palmieri R, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in children with chronic hemolytic anemia. Is the outcome related to the timing of procedure? Surg Endosc 2006; 20(2): 252-5.

Curro G, Meo A, Ippolito D, Pusiolo A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? Ann Surg 2007; 245(1): 126-9.

Dias AG, Faraco JP. Condutas no paciente com anemia falciforme. Hemonline [on line] [acesso em 15 de jun de 2007]. Disponível em: URL: http://www.hemonline.com.br/a_falc.htm.

Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. J Pediatr (Rio J) 2004; 80: 357-64.

Dorsa TK, Hessel G, V. Neto MC, Pinto EALC. Estudo prospectivo de pacientes pediátricos com dor abdominal crônica. Rev Paul Pediatr 2007; 25(3): 247-53.

Duncan ND, McDonald AH, Mitchell DI. Cholecystectomy in Jamaican children with homozygous sickle-cell disease. Trop Doct 2000; 30(4): 214-6.

Fendrick AM, Gleeson SP, Cabana MD, Schwartz JS. Asymptomatic gallstones revisited. Is there a role for laparoscopic cholecystectomy? Arch Fam Med 1993; 2: 959-68.

Fertrin KY, Melo MB, Assis AM, Saad STO, Costa FF. UDP-glucuronosyltransferase 1 gene promoter polymorphisms is associated with increased serum bilirubin levels and cholecystectomy in patients with sickle cell anemia. Clin Genetics 2003; 64(2): 160.

Heeney MM, Howard TA, Zimmerman AS, Ware RE. UGT1 A promoter polymorphisms influence bilirubin response to hydroxyurea therapy in sickle cell anemia. J Lab Clin Med 2003; 141(4): 279-82.

Hendricks-Ferguson V, Nelson MA. Treatment of cholelithiasis in children with sickle cell disease. AORN J 2003; 77(6): 1185-8.

Holcomb GW Jr, Holcomb GW 3rd. Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. Pediatr Rev 1990; 11(9): 268-74.

Honig GR. Hemoglobin Disorders. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1396-1400.

Lane PA, Nuss R, Ambruso DR. Hematologic Disorders. In: Hay Jr WW, Hayward AR, Levin MJ, Sondheimer JM, editors. Current pediatric diagnosis & treatment. 14th ed. London : Prentice-Hall International Inc; 1999. p. 739-41.

Leandros E, Kymionis GD, Konstadoulakis MM, Albanopoulos K, Dimitrakakis K, Gomatos I, Androulakis G. Laparoscopic or open cholecystectomy in patients with sickle cell disease: which approach is superior? Eur J Surg 2000; 166(11): 859-61.

Malone BS, Werlin SL. Cholecystectomy and cholelithiasis in sickle cell anemia. AJDC 1988; 142: 799-800.

Meshikhes AW. Asymptomatic gallstones in the laparoscopic era. J R Coll Surg Edinb 2002; 47(6): 742-8.

Meshikhes AN, Al-Dhuraïs SA, Al-Jama A, Al-Faraj AA, Al-Khatir NS, Al-Abkar H. Laparoscopic cholecystectomy in patients with sickle cell disease. J R Coll Surg Edinb 1995; 40(6): 383-5.

Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. Lancet 1996; 347: 557-8.

National Institutes of Health [on-line] The Management of Sickle Cell Disease. NIH publication n. 022117, 4 th ed., revised June 2002 [acesso em: 25 de jun de 2005]. Disponível em: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm>.

Nzeh DA, Adedoyin M A. Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anemia. Pediatr Radiol 1989; 19: 290-92.

Papadaki MG, Kattamis AC, Papadaki IG, Megas DG, Georgakopoulou TP, Mavrommati-Metaxotou A, Kattamis CA. Abdominal ultrasonographic findings in patients with sickle cell anemia and thalassaemia intermedia. Pediatr Radiol 2003; 33: 515-21.

Parez N, Quinet B, Batut S, Grimpel E, Larroquet M, Audry G, Begue P. Cholelithiasis in children with sickle cell disease: experience of a French pediatric hospital. Arch Pediatr 2001; 8(10): 1045-49.

Passon RG, Howard TA, Zimmerman SA, Schultz WH, Ware RE. Influence of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A promoter polymorphisms on serum bilirubin levels and cholelithiasis in children with sickle cell anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 448-51.

Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. Ann Intern Med 1993; 119: 606-19.

Roberts-Thomson IC. The management of bile duct stones. Indian Journal of Gastroenterology 2004; 23(3): 102-6.

Rocha HHAG. Manual de Anemia Falciforme. FG Laboratório [on-line] [acesso em: 15 de jun de 2007]. Disponível em: URL: http://www.fglaboratorio.com.br/artigo_02.htm.

Rudolph R, Williams JS. Cholecystectomy in patients with sickle cell disease: experience at a regional hospital in southeast Geórgia. J Natl Med Assoc 1992; 84(8): 692-6.

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

Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. Gastroenterology 1986; 90(6): 2013-21.

Seguier-Lipszyc E, DE Lagausie P, Benkerrou M, DI Napoli S, Aigrain Y. Elective laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2001; 15(3): 301-4.

Seleem MI, Al-Hashemy AM, Meshref SS. Mini-laparoscopic cholecystectomy in children under 10 years of age with sickle cell disease. ANZ J Surg 2005; 75(7): 562-5.

Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. Blood Rev 1993; 7(3): 137-45.

Suell MN, Horton TM, Dishop MK, Mahoney-JR DH, Oluyka OO, Mueller BU. Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease. J Pediatr 2004; 145: 617-21.

Tagge EP, Othersen HB JR, Jackson SM, Smith CD, Gayoso AJ, Abboud MR, Laver JL, Adams DB. Impact of laparoscopic cholecystectomy on the management of cholelithiasis in children with sickle cell disease. J Pediatr Surg 1994; 29(2): 209-12.

Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: Observations from the Jamaican Cohort Study. J Pediatr 2000; 136(1): 80-5.

Walker TM, Serjeant GR. Biliary sludge in sickle cell disease. J Pediatr 1996; 129(3): 443-5.

Winter SS, Kinney TR, Ware RE. Gallbladder sludge in children with sickle cell disease. Am Surg 1995; 61(2): 169-71.



8- ANEXOS

Questionário para Coleta de Dados

Data: ____/____/____

PREVALÊNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA LITÍASE BILIAR EM PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS FALCIFORMES

- 1) Identificação: _____
- 2) Prontuário: _____
- 3) Data de nascimento: ____/____/____
- 4) Sexo: _____
- 5) Idade atual: _____
- 6) Data de diagnóstico/início do tto da dça falciforme: _____
- 7) Diagnóstico de litíase? (S ou N) _____
- 8) Data do diagn. de litíase: _____
- 9) Sintomática? _____
- 10) Se sim, qual sintoma: _____
- 11) Tipo de hemoglobinopatia: _____
- 12) Períodos com transfusão regular? (S /N ou Ign) _____
- 13) História familiar de litíase ? (S/N/Ign) _____
- 14) Cálculo único/ múltiplo(U/M/Ign) : _____
- 15) Conduta cirúrgica? (S/N) _____
- 16) Motivo da cirurgia: _____
- 17) Tipo de cirurgia: _____
- 18) Melhora sintomas após cirurgia? (S/N/Ign) _____

Ficha Clínica para Coleta de Dados Complementares

FICHA CLÍNICA – PACIENTES COM LITÍASE

- 1) Identificação: _____ 2) No pront. _____
- 3) Data nascimento: _____ 4) Data Atual: _____
- 5) Data 1ª cons. _____ 6) Data 1º USG: _____
- 7) Cálculo 1º USG? _____ (8) Data 1º USG c/ litíase: _____
- 9) Sintomático ao diag? _____
- 10) Sintomas: _____
- 11) Data descr. 1º sintoma: _____
- 12) Sintoma no seguimento? _____
- 13) Tempo entre diagn/sintoma: _____
- 14) Descrição dos sintomas na evolução: _____
- _____
- 15) Cirurgia? _____ (16) Data cir: _____
- 17) Tipo de cirurgia: _____
- 18) Sintoma na época da cir? _____
- 19) Complicações cirurgia? _____
- 20) Descr. Complic. _____

- 21) Cirurgia eletiva/urg? _____
- 22) Cirurgia em assintomático? _____
- 23) Motivo da cir em assintom.(comorbidade/esplene) _____
- 24) Resolveu sintomas após cir. ? _____
- 25) Óbito? _____
- 26) Número de USG realizados: _____
- 27) Descrição dos USG: _____
- 28) Data última consulta: _____
- 29) Hemoglobinas fetais: data e %: _____
- 30) Tipo de HB: _____
- 31) Tempo total de seguimento: _____
- 32) Número de transfusões: _____
- 33) Número de dias internação: _____



**CENTRO INFANTIL DE INVESTIGAÇÕES HEMATOLÓGICAS
DR. DOMINGOS A. BOLDRINI**

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Barão Geraldo - Campinas/SP - CEP 13083-210
Fone: (19) 3787-5000 - Fax: (19) 3289-3571 - www.boldrini.org.br

Campinas, 30 de Setembro de 2004.

Ilma. Sra.

Dra. Ana Paula dos Santos Gumiero
Rua Boa Morte, 194 - apto 53 - Centro
13.480-180 - Limeira/SP

Prezada Senhora,

Informamos que seu projeto intitulado "**ESTUDO RETROSPECTIVO DA INCIDÊNCIA DA LITÍASE BILIAR EM PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS FALCIFORMES ACOMPANHADOS NO CENTRO INFANTIL BOLDRINI**" foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini (CEP/Boldrini) de 30/09/2004.

Com base em sua manifestação em carta datada de 13/09/04, sobre a impossibilidade de aplicação do TCLE, encaminhamos em anexo um "Termo de Compromisso", onde V.Sa. compromete-se a garantir a confiabilidade - tanto neste trabalho, como em publicações futuras - dos dados pessoais dos pacientes analisados na pesquisa.

Solicitamos que o formulário anexo seja assinado e devolvido à secretaria do CEP/Boldrini antes do início da pesquisa.

Solicitamos que, após a conclusão do estudo, o mesmo seja encaminhado à Secretaria do CEP/Boldrini.

Desejando-lhe sucesso, subscrevemo-nos.

Cordialmente,


Prof. Dr. Anibal Eugênio Vercesi
Coordenador do CEP / Boldrini

Luceli
04/10/04
Amiao

P.S.: Pedimos a gentileza de acusar o recebimento desta.

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967
Registro no CNSS nº 23.002.000.591/84-0

Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018
Inscr. Estadual - Isento

Util. Públ. Federal Dec. nº 88.747
CNPJ: 50.046.887/0001-27



**CENTRO INFANTIL DE INVESTIGAÇÕES HEMATOLÓGICAS
DR. DOMINGOS A. BOLDRINI**

Rua Dr. Gabriel Porto, 1270 - Cid. Universitária - Barão Geraldo - Campinas/SP - CEP 13083-210
Fone: (19) 3787-5000 - Fax: (19) 3289-3571 - www.boldrini.org.br

TERMO DE SIGILO

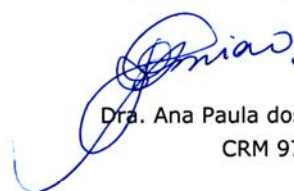
O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini (CEP/Boldrini), com o objetivo de garantir a veracidade das informações obtidas em nosso serviço e de preservar a integridade dos pacientes, vem por meio deste termo, esclarecer que fica vetado a todo e qualquer indivíduo, quer seja ele acadêmico ou profissional, de publicar e divulgar por qualquer meio ou veículo, informações sobre a identidade do(s) paciente(s).


Prof. Dr. Anibal Eugênio Vercesi
Coordenador do CEP/Boldrini

Eu, abaixo assinado, declaro estar ciente das exigências supra citadas e me comprometo a segui-las, sabendo que qualquer veiculação / publicação de informação não autorizada acarretar-me-á punições legais.

Diante disso garanto a confidenciabilidade – tanto neste trabalho, como em publicações futuras – sobre os dados pessoais dos pacientes analisados na pesquisa intitulada “**ESTUDO RETROSPECTIVO DA INCIDÊNCIA DA LITÍASE BILIAR EM PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS FALCIFORMES ACOMPANHADOS NO CENTRO INFANTIL BOLDRINI**”.

Campinas, 30 de Setembro de 2004.


Dra. Ana Paula dos Santos Gumiero
CRM 97.102

Util. Públ. Municipal Lei nº 4967
Registro no CNSS nº 23.002.000.591/84-0

Util. Públ. Estadual Dec. nº 22.018
Inscr. Estadual - Isento

Util. Públ. Federal Dec. nº 88.747
CNPJ: 50.046.887/0001-27



9- APÊNDICES

De: Câmara de Pesquisa - Estatística / FCM
 Para: Maria Ângela B.Brandão - Pediatria
 Data: 17/Dez/2004

PREVALÊNCIA DE LITÍASE BILIAR EM PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS FALCIFORMES ACOMPANHADOS NO CENTRO INFANTIL BOLDRINI

Objetivos

Caracterizar o grupo estudado.
 Caracterizar os pacientes com litíase biliar.
 Verificar associação entre algumas variáveis e diagnóstico de litíase biliar.

Metodologia Estatística

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

Resultados

Quadro 1 - Análise descritiva.

Sexo				Idade ao diagnóstico de doença falciforme (meses)						
SEXO	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Variável	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo
Masculino	120	53.33	120	IDADEIA	225	35.02	38.09	1.00	19.00	156.00
Feminino	105	46.67	225							
Idade atual (meses)				Diagnóstico de litíase						
Variável	n	média	dp	minimo	mediana	máximo	DIAGLITI	Frequency	Percent	Cumulative Frequency
IDAEAT	223	201.98	83.59	7.00	200.00	399.00	não	124	55.11	124
							sim	101	44.89	225
Idade no diagnóstico de litíase (meses)				Presença ou não de sintomas (nos pacientes com litíase)						
Variável	n	média	dp	minimo	mediana	máximo	SINTOMA	Frequency	Percent	Cumulative Frequency
IDADELIT	101	150.80	61.64	48.00	155.00	358.00	não	53	52.48	53
							sim	48	47.52	101
Qual sintoma				Tipo de hemoglobinopatia						
1 -icterícia, dor abdominal, colúria, acolia (colangite, colecistite)				TIPOHB				Frequency	Percent	Cumulative Frequency
2 -dor abdominal recorrente/ vômitos/náuseas pós-prandiais				SS				143	63.56	143
QUALSINT	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	SB				38	16.89	181
1	12	25.00	12	SC				44	19.56	225
2	36	75.00	48							
Presença ou não de períodos de transfusão sanguínea regular				Presença ou não de história familiar de litíase biliar						
PERTRANS	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	HISTFAM	Frequency	Percent	Cumulative Frequency			
não	138	62.16	138	não	96	97.96	96			
sim	84	37.84	222	sim	2	2.04	98			
Frequency Missing = 3				Frequency Missing = 127						

Relatório Estatístico - 1

Se houver diagnóstico de litíase, a característica do cálculo biliar				Se diagnóstico de litíase, se o paciente foi ou não operado			
CARACCAL	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	CIRURG	Frequency	Percent	Cumulative Frequency
único	12	12.00	12	não	46	45.54	46
múltiplo	88	88.00	100	sim	55	54.46	101
Frequency Missing = 1							
Qual(is) motivos para realizar a cirurgia				Tipo de colecistectomia realizada			
1 Pelos sintomas, colecistite 2 dor abdominal recorrente 3 colédoco e/ou coledocolitíase (c/ ou s/ dilat. do colédoco) 4 profilática/prevenção de complicações dos cálculos 5 iteratividade (junto c/ esplenectomia ou herniorrafia ou apendicectomia) 6 cálculo impactado em grandes vias biliares 7 Comorbidade (AVC, cardiopatia)				TIPOCIR			
				Frequency			
				Percent			
				Cumulative Frequency			
				laparoscópica			
				41			
				77.36			
				41			
				aberta			
				12			
				22.64			
				53			
				Frequency Missing = 2			

Quadro 2 - Cruzamentos de interesse.

Tipo de falciforme					Períodos de transfusão sanguínea regulares				
TIPOHB	DIAGLITI	p-valor=0.0044 (Qui-quadrado)			PERTRANS	DIAGLITI	p-valor=0.0001 (Qui-quadrado)		
Frequency					Frequency				
Percent					Percent				
Row Pct					Row Pct				
Col Pct	não	sim	Total		Col Pct	não	sim	Total	
SS	71	72	143		não	91	47	138	
	31.56	32.00	63.56			40.99	21.17	62.16	
	49.65	50.35				65.94	34.06		
	57.26	71.29				73.39	47.96		
SB	19	19	38		sim	33	51	84	
	8.44	8.44	16.89			14.86	22.97	37.84	
	50.00	50.00				39.29	60.71		
	15.32	18.81				26.61	52.04		
SC	34	10	44		Total	124	98	222	
	15.11	4.44	19.56			55.86	44.14	100.00	
	77.27	22.73			Frequency Missing = 3				
	27.42	9.90							
Total	124	101	225						
	55.11	44.89	100.00						

Relatório Estatístico - 2

História familiar				Idade ao diagnóstico de doença falciforme			
HISTFAM DIAGLITI				idfal DIAGLITI p-valor=0.2441 (Fisher)			
Frequency				Frequency			
Percent				Percent			
Row Pct				Row Pct			
Col Pct	não	sim	Total	Col Pct	não	sim	Total
-----+-----+-----+-----+-----				-----+-----+-----+-----+-----			
não	55	41	96	<=12	49	43	92
	56.12	41.84	97.96		21.78	19.11	40.89
	57.29	42.71			53.26	46.74	
	96.49	100.00			39.52	42.57	
-----+-----+-----+-----+-----				-----+-----+-----+-----+-----			
sim	2	0	2	13-24	28	21	49
	2.04	0.00	2.04		12.44	9.33	21.78
	100.00	0.00			57.14	42.86	
	3.51	0.00			22.58	20.79	
-----+-----+-----+-----+-----				-----+-----+-----+-----+-----			
Total	57	41	98	25-36	10	13	23
	58.16	41.84	100.00		4.44	5.78	10.22
					43.48	56.52	
					8.06	12.87	
-----+-----+-----+-----+-----				-----+-----+-----+-----+-----			
Frequency Missing = 127				37-48	6	3	9
					2.67	1.33	4.00
					66.67	33.33	
					4.84	2.97	
				-----+-----+-----+-----+-----			
				49-60	4	4	8
					1.78	1.78	3.56
					50.00	50.00	
					3.23	3.96	
				-----+-----+-----+-----+-----			
				61-120	25	11	36
					11.11	4.89	16.00
					69.44	30.56	
					20.16	10.89	
				-----+-----+-----+-----+-----			
				121-180	2	6	8
					0.89	2.67	3.56
					25.00	75.00	
					1.61	5.94	
				-----+-----+-----+-----+-----			
				Total	124	101	225
					55.11	44.89	100.00

Idade ao diagnóstico de doença falciforme entre presença ou não de cálculo							
Diagliti	n	média	dp	mínimo	mediana	máximo	p-valor (Mann-Whitney)
não	124	34.67	35.70	1.00	19.50	144.00	
sim	101	35.46	41.00	1.00	18.00	156.00	0.9581

Referências Bibliográficas

Fleiss, J.L. (1981). *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2ª ed. John Wiley & Sons Inc. Nova Iorque.

Programa Computacional

SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.2. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.



Tamanho Amostral para Proporção para População Finita (Estudo Descritivo - Variável Qualitativa)

Fixar:

N = tamanho da população alvo

p = proporção de indivíduos com a característica de interesse na população

d = diferença desejada entre proporção amostral e proporção populacional (erro amostral)

α = nível de significância (bilateral)

N	500	500
p	0,463	0,463
d	0,050	0,060
α	0,05	0,05

n	217	174
-----	-----	-----

Referência:

Fonseca, J.S. & Martins, G.A. (1994), 'Curso de Estatística', São Paulo: Atlas, 5 ed., pp177-179.