

Ocorrência de colelitíase nos pacientes com anemia falciforme: uma revisão integrativa da literatura

Occurrence of cholelithiasis in patients with sickle cell anemia: an integrative literature review

Aparición de colelitis en pacientes con anemia de células falciformes: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 11/02/2022 | Revisado: 18/02/2022 | Aceito: 28/02/2022 | Publicado: 08/03/2022

Breno Matheus Rego do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2721-9075>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: brenom123@gmail.com

Maressa Ferreira de Alencar Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3014-9490>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: maressaalencar12@gmail.com

Shirlyayne Medeiros Uchôa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1204-5559>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: shirlyayne@gmail.com

Isabely Oliveira Montenegro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9352-5986>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: isabelymontenegro@gmail.com

Natália Manguiera Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-7717>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: natalia1titalh@gmail.com

Kaisy Alves de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9778-8938>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: kaisyalves7@gmail.com

Rebeka Ellen de Alencar Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-8574>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: rebekaellenalencar@gmail.com

Alice Lins de Albuquerque Cavalcanti Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6323-2755>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: alicelm.adv@gmail.com

Maria Eduarda de Alencar Tavares Norões

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6353-4964>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: eduardanoroes13@gmail.com

Alinne Beserra de Lucena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4587-4361>

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/Afya, Brasil

E-mail: alinneblmarcolino@hotmail.com

Resumo

Devido à destruição prematura de eritrócitos falcizados, indivíduos com anemia falciforme (AF) possuem uma propensão maior para formação de cálculos biliares por meio do acúmulo da bilirrubina indireta resultante dessa hemólise. Alguns fatores de risco, quando presentes, podem estar associados com o aumento da prevalência e quantidade de complicações do quadro. Nesse sentido, é fundamental reconhecer essas relações descritas a fim de que seja possível evitar, ao máximo, a ocorrência de colelitíase em portadores de AF e promover maior qualidade de vida aos mesmos. Assim, objetivou-se avaliar os fatores de risco e prevalência de colelitíase na AF. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que buscou artigos na plataforma PubMed, usando os descritores "Sickle Cell Anemia" AND "Cholelithiasis" AND "Prevalence", no recorte temporal de 2010 à 2020. Dos 28 artigos encontrados, foram excluídos 16 por fuga ao tema ou impossibilidade de acesso ao texto completo. A partir dos 12 artigos selecionados, foram identificados 2 eixos temáticos: I) Fatores de risco para desenvolvimento de colelitíase na AF e

II) Prevalência da colelitíase na AF. Portanto, observando-se a relevância dos fatores de risco e prevalência de colelitíase na AF, faz-se essencial a realização de medidas profiláticas por meio de um diagnóstico precoce em conjunto com uma orientação adequada ao paciente, além de mais estudos que enriqueçam o conhecimento já adquirido sobre o tema em questão.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Colelitíase; Prevalência.

Abstract

Due to premature destruction of sickled erythrocytes, individuals with sickle cell anemia (SCA) are more likely to form gallstones through the accumulation of indirect bilirubin resulting from this hemolysis. Some risk factors, when present, may be associated with an increased prevalence and number of complications in the condition. In this sense, it is essential to recognize these relationships described, so that it is possible to avoid as much as possible the occurrence of cholelithiasis in SCA patients and to promote a better quality of life for them. Thus, the objective was to evaluate the risk factors and prevalence of cholelithiasis in SCA. This is an integrative literature review that searched for articles on the PubMed platform, using the descriptors "Sickle Cell Anemia" AND "Cholelithiasis" AND "Prevalence", in the time frame from 2010 to 2020. Of the 28 articles found, 16 were excluded by avoidance of the topic or impossibility of access to the full text. From the 12 selected articles, 2 thematic axes were identified: I) Risk factors for the development of cholelithiasis in SCA and II) Prevalence of cholelithiasis in SCA. relevance of risk factors and prevalence of cholelithiasis in SCA, it is essential to carry out prophylactic measures through an early diagnosis together with adequate guidance to the patient, in addition to further studies that enrich the knowledge already acquired on the subject in question.

Keywords: Sickle cell anemia; Cholelithiasis; Prevalence.

Resumen

Debido a la destrucción prematura de los eritrocitos falciformes, es más probable que los individuos con anemia de células falciformes (ACF) formen cálculos biliares a través de la acumulación de bilirrubina indirecta resultante de esta hemólisis. Algunos factores de riesgo, cuando están presentes, pueden estar asociados con una mayor prevalencia y número de complicaciones en la afección. En este sentido, es fundamental reconocer estas relaciones descritas, para que sea posible evitar en la medida de lo posible la aparición de colelitiasis en pacientes con ACF y promover una mejor calidad de vida para ellos. Así, el objetivo fue evaluar los factores de riesgo y la prevalencia de colelitiasis en ACF. Se trata de una revisión integradora de la literatura que buscó artículos en la plataforma PubMed, utilizando los descriptores "Anemia de células falciformes" AND "Colelitiasis" AND "Prevalencia", en el marco temporal de 2010 a 2020. De los 28 artículos encontrados, 16 fueron excluidos por evitación del tema o imposibilidad de acceso al texto completo. De los 12 artículos seleccionados se identificaron 2 ejes temáticos: I) Factores de riesgo para el desarrollo de colelitiasis en ACF y II) Prevalencia de colelitiasis en ACF. relevancia de los factores de riesgo y prevalencia de colelitiasis en ACF, es fundamental la realización de medidas profiláticas mediante un diagnóstico precoz junto con una adecuada orientación al paciente, además de estudios posteriores que enriquezcan los conocimientos ya adquiridos sobre el tema en cuestión.

Palabras clave: Anemia de células falciformes; Colelitiasis; Prevalencia.

1. Introdução

A doença falciforme (DF) é um distúrbio multissistêmico ocasionado por uma única alteração genética que acarreta na presença de hemoglobina S (HbS). Ela pode se apresentar na forma homozigótica (HbSS - anemia falciforme), em associação com outras hemoglobinas: HbSC, HbSD, HbSE e S β -talassemia (S β ⁺ e S β ^o) e na forma heterozigótica (HbAS - traço falciforme) (Sund, Gladwin & Noveli, 2018). A anemia falciforme (AF) é uma das doenças hereditárias mais comuns do mundo, causada pela substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico, localizado na sexta posição da cadeia de beta-globina da extremidade N-terminal do cromossomo 11, isso resulta na síntese da Hemoglobina S (HbS) anormal. Essa hemoglobina anormal faz com que a hemácia adquira um formato de foice quando fica na forma desoxigenada e isso favorece diversas complicações, dentre elas, a hemólise crônica (Sarat et al., 2019; Joly et al., 2017).

Essa destruição prematura de eritrócitos falcizados levam ao acúmulo de produtos do metabolismo da hemoglobina, hiperbilirrubinemia e precipitação de sais biliares que favorecem a formação de cálculos biliares pigmentados. Assim, uma parcela significativa da população com AF é propensa à colelitíase, principalmente, com o avançar da idade. Além disso, a obstrução do ducto biliar comum também foi percebida como uma complicação muito comum em crianças e adultos jovens

que apresentam doença falciforme e doença do trato biliar mais do que na população geral (Froed, et al., 2012; Al Talhi et al., 2017; Gumiero et al., 2007).

Nesse contexto, a morbidade na AF relacionada às doenças das vias biliares se dá através de várias patologias: colelitíase que pode levar colecistite, colangite e coledocolitíase. Diante disso, demonstra-se a importância de diagnosticar e tratar, precocemente, antes de evoluir para complicações relacionadas a maior gravidade, principalmente, nesses pacientes que já possuem acometimento sistêmico pela doença hematológica e, conseqüentemente, maior risco de complicar. Para isso, tem-se meios como a colangiografia intra operatória que se mostra bastante eficiente na localização da obstrução a qual pode passar despercebida pelo ultrassom abdominal e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica a qual têm se mostrado muito recomendada, pois reduz o tempo de colangiografia laparoscópica (Al Talhi et al., 2017).

Portanto, constata-se que a prevalência de colelitíase na população com AF é elevada e pode trazer maiores complicações para esse público. Por tal motivo, é importante reconhecer a prevalência e os fatores de risco entre a AF e colelitíase para, assim, fazer o diagnóstico precoce e promover maior qualidade de vida aos pacientes.

Dessa forma, esta pesquisa justifica-se pela recorrência comum e esperada de colelitíase na AF, devido a sua propensão na formação dos cálculos biliares e pela importância de atentar a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento correto, visto que trata-se de um público vulnerável a complicações. Ademais, em certas situações, é necessária intervenção cirúrgica, o que não é considerada ideal para o paciente com AF, principalmente, cirurgias de emergência devido às possíveis complicações. Por isso, faz-se fundamental a investigação da predominância de formação dos cálculos e das condições que tornam o paciente mais propenso a desenvolvê-los. Assim, o objetivo do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca dos fatores de risco e prevalência de colelitíase na AF.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa exploratória do tipo revisão integrativa da literatura que, segundo Sousa et al. (2017), é um método que incorpora evidências científicas à prática clínica para subsidiar resultados de qualidade e tomadas de decisões. Esse tipo de estudo é composto por seis etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Souza, Silva & Carvalho, 2010).

Nesse contexto, para nortear a presente revisão integrativa formulou-se a pergunta norteadora pela estratégia PICO (acrônimo para patient, intervention, comparison e outcomes, ou seja, paciente, intervenção, comparação e desfecho), a qual, segundo Santos et al. (2007), envolve os quatro elementos fundamentais para a busca bibliográfica de evidências e construção da pesquisa na prática baseada em evidências. Assim, a pergunta formulada foi a seguinte: "Existem evidências científicas se os pacientes com anemia falciforme são mais suscetíveis ao desenvolvimento de colelitíase quando comparado à população geral?" (Ercole et al. 2014).

A partir desse questionamento, foi realizada uma coleta de dados na PubMed em setembro do corrente ano, iniciada pela análise dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) em uma rápida busca pelos descritores que se adequavam à pergunta norteadora. Com isso, foi feita a busca avançada com os descritores: "Sickle Cell Anemia" AND Cholelithiasis AND "Prevalence".

A busca teve como único filtro o recorte temporal de 2010 à 2020, tendo como resultado 28 artigos. Após isso, foi feita a leitura dos títulos, resumos e texto completo para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão com intuito de delimitar a amostra final. Os critérios de inclusão utilizados foram: adequação ao objetivo proposto, texto completo disponível, recorte temporal de 2010 à 2020 e sem limitação de idioma. Além disso, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão dos artigos: impossibilidade de acesso na íntegra, estudos repetidos e distanciamento do tema. Assim, foram excluídos 16 artigos, sendo o corpus amostral formado por 12 estudos (Figura 1).

Com os artigos selecionados, iniciou-se a discussão e a análise mais detalhada do referido assunto, a partir da leitura do texto completo, cuja organização foi realizada através de tabelas no Microsoft Word, com o objetivo de melhor compreender a temática e elaborar os resultados e discussão do estudo. Desse modo, no que diz respeito à questão ética da pesquisa, as autorias das informações foram respeitadas e referenciadas no estudo obedecendo os direitos autorais, sem precisar do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que se trata de uma revisão bibliográfica.

Figura 1: Percurso metodológico para realização da revisão integrativa.

Identificação	Total de artigos com a utilização de filtro: 28
Seleção	Artigos excluídos por serem duplicados, sem
Elegibilidade	Número de artigos e texto completo eleitos: 12
Inclusão	Número de artigos incluídos na revisão

Fonte: Dados da pesquisa aplicada pelos autores (2021).

3. Resultados

Para auxiliar na análise completa dos artigos, categorizou-se os estudos com informações do título, ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e desfecho. O Quadro 1 abaixo sistematiza as principais informações:

Quadro 1: Caracterização dos estudos utilizados.

Título do artigo	Ano/tipo de estudo	Objetivo do estudo	Desfecho
1. Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children with sickle cell disease	2017/Revisão de literatura	Propor recomendações práticas para o manejo ideal de cálculos biliares em pacientes pediátricos com DF.	Foi descoberto que há uma falta de consenso ou diretrizes de tratamento baseadas em evidências abordando cálculos biliares associados a pacientes pediátricos com DF.
2. Cholelithiasis in patients with paediatric sickle cell anaemia in a Saudi hospital	2019/Estudo observacional retrospectivo	Determinar a prevalência de colelitíase e doença de cálculo biliar entre pacientes pediátricos com doença falciforme em um hospital saudita.	A prevalência de colelitíase em crianças com anemia falciforme foi elevada. Essa associação aumentou significativamente com a idade e altos níveis de MCV e HbS.
3. Sickle cell disease in children: chronic complications and search of predictive factors for adverse outcomes	2015/Estudo observacional retrospectivo	Analisar as complicações crônicas da DF e procurar fatores de risco preditivos para aumento da gravidade e número de complicações.	Dilatação leve do ventrículo esquerdo foi a complicação mais frequente (47,7%), seguida por distúrbios da função respiratória (43,2%), microlitíase ou colelitíase (40,9%).
4. Outcome of cholelithiasis in Sudanese children with Sickle Cell Anaemia (SCA) after 13 years follow-up	2013/Estudo observacional prospectivo	Determinar a prevalência e evolução de crianças com AF complicada por cálculo biliar atendidas no ambulatório de falciformes do pronto-socorro infantil do estado de Cartum.	Foram estudados 261 pacientes com idades entre 4 meses e 16 anos. Cálculos biliares ocorreram em 30 pacientes. A prevalência geral de colelitíase foi de 11,5% e aumentou com a idade.
5. UGT1A1 (TA) n genotype is not the major risk factor of cholelithiasis in sickle cell disease children	2017/Estudo de coorte	Investigar o papel de vários fatores genéticos, parâmetros hematológicos, gravidade clínica e terapia com hidroxiureia (HU) na ocorrência de colelitíase na DF.	O polimorfismo UGT1A1 (TA) n não é o único fator que desencadeia a formação de cálculos biliares na DF. A colelitíase também é modulada pela contagem de RET, o número de genes alfa deletados, terapia HU e a frequência de eventos vaso-oclusivos.

6. Effects of chronic transfusions on abdominal sonographic abnormalities in children with sickle cell anemia	2011/Estudo multicêntrico	Avaliar os efeitos das transfusões crônicas de eritrócitos na prevalência da incidência ultrassonográfica de lesões orgânicas em crianças com anemia falciforme (AF).	Em crianças com AF, a terapia transfusional de longo prazo pode não prevenir o desenvolvimento ou progressão da disfunção orgânica abdominal. Muitas das crianças estudadas tinham ou tiveram cálculo biliar.
7. Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: A seven-year follow-up study	2017/Estudo de coorte	Fornecer uma visão sobre o curso das várias formas de danos a órgãos e complicações relacionadas a AF.	62% dos pacientes com anemia falciforme neste estudo desenvolveram uma nova complicação relacionada à DF em um ambiente de atendimento abrangente dentro de 7 anos de acompanhamento.
8. Hepatobiliary Ultrasonographic Abnormalities in Adult Patients with Sickle Cell Anaemia in Steady State in Ile-Ife, Nigeria	2017/Estudo observacional prospectivo	Investigar anormalidades na ultrassonografia de pacientes adultos com anemia falciforme em estado estacionário.	Dos 50 pacientes, 15 apresentavam colelitíase e no grupo controle apenas 1 mulher tinha colelitíase. A maior parte dos pacientes tinha entre 18 e 30 anos, enquanto a mulher do grupo controle tinha 24 anos.
9. Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease	2010/Estudo observacional prospectivo	Estudar um possível envolvimento dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade em crianças com doença falciforme em estado estacionário.	Foram avaliadas possíveis associações entre colesterol HDL e uma série de características clínicas da anemia falciforme como a colelitíase, mas altos níveis de HDL não foram associados com colelitíase.
10. Complications of ERCP for choledocholithiasis in a sickle cell cohort	2015/Estudo observacional retrospectivo	Documentar complicações depois de uma colangiopancreatografia endoscópica retrógrada para coledocolitíase em pacientes com doença falciforme.	De 590 pacientes que foram submetidos à CPRE, 54 tinham anemia falciforme e coledocolitíase. No geral, 16 pacientes tiveram complicações depois do procedimento devido à anemia falciforme.
11. Anesthetic management of a patient with sickle cell B thalassemia	2015/Estudo observacional retrospectivo	Analisa a relação entre os níveis séricos de bilirrubina no estado estacionário e a incidência de colelitíase no contexto do polimorfismo promotor do gene UGT1A1 A(TA) _n TAA em pacientes com anemia falciforme (AF) de Omã, homocigotos para haplótipos β.	Foi visto que a homocigose da UGT1A1 (AT) foi significativamente associada ao aumento do nível sérico de bilirrubina total, mas a prevalência de cálculos biliares nos pacientes com Anemia Falciforme de Omã não foi associada a talassemia α, polimorfismo UGT1A1 ou haplótipos β.
12. UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	2013/Estudo observacional prospectivo	Avaliar a influência do polimorfismo promotor (TA) _n UGT1A1 no nível sérico de bilirrubina e cálculos biliares em 223 pacientes com DF sauditas.	Foi visto que o aumento (TA) _n no promotor UGT1A1 e a intensidade da hemólise estão associados a um nível sérico mais alto de bilirrubina, enquanto a co-herança da α-talassemia diminui o risco de cálculos biliares em pacientes com DF saudita.

Fonte: Dados da pesquisa aplicada pelos autores (2021).

Levando em consideração o ano de publicação desses artigos, um foi publicado em 2010, um em 2011, dois em 2013, três em 2015, quatro em 2017 e um em 2019. Com relação à linguagem, todos foram publicados em inglês. Fizeram parte da amostra 4 estudos observacionais retrospectivos, 4 estudos observacionais prospectivos, 2 estudos de coorte, 1 revisão de literatura e 1 estudo multicêntrico.

Outrossim, grande parte dos estudos (66,6%) foram do tipo observacional (prospectivo ou retrospectivo). Com relação ao desfecho clínico, a maioria evidenciou associação entre a AF e colelitíase.

4. Discussão

No intuito de resgatar os achados e para melhor compreensão e discussão do tema, selecionou-se os artigos por semelhanças temáticas em dois eixos: I) Fatores de risco para desenvolvimento de colelitíase na doença falciforme; II)

Prevalência da colelitíase na doença falciforme. Tais eixos estão diretamente relacionados visto que os fatores de risco possuem um importante impacto na prevalência da colelitíase na doença falciforme.

4.1 Eixo temático i: fatores de risco para desenvolvimento de colelitíase na anemia falciforme

A hemólise crônica característica da doença falciforme é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de colelitíase. O aumento de bilirrubina ocorre uma vez que a bilirrubina insolúvel em água precisa ser convertida, através de enzimas, em glicuronídeos de bilirrubina (bilirrubina direta) para sua eliminação através da bile pela enzima uridina glucuronosiltransferase. Dessa forma, a hiperbilirrubinemia crônica, ao longo do tempo, pode levar à formação de cálculos biliares (Alkindi et al., 2015).

Uma revisão de literatura revela que há aumento no risco de desenvolvimento de cálculos biliares em pacientes com doença falciforme à medida que se aumenta a idade, com uma chance de 15% aos 10 anos, aumentando para 50% quando o paciente tiver 22 anos (Al Talhi et al., 2017). Uma pesquisa saudita corrobora com esse dado, ao demonstrar que há um risco de colelitíase de 8,7% em crianças de 10 anos que aumenta para 36% em crianças entre 15 e 18 anos, revelando que, de fato, a idade mais avançada é um importante fator de risco para desenvolvimento de cálculos biliares na AF. Além disso, o estudo exhibe que há uma maior incidência de colelitíase em pacientes com baixos níveis de hemoglobina fetal (Alhawsawi, Alshenqeti et al., 2019).

Uma pesquisa observacional prospectiva entra em concordância adicionando que a colelitíase pode afetar até 80% dos pacientes com mais de 30 anos. Apesar disso, a maioria dos casos, é assintomático. Nesse estudo, não houve diferença significativa entre o sexo masculino e feminino. Revela também que níveis mais baixos de hemoglobina fetal estão associados com maior incidência de colelitíase e maior sintomatologia (Attalla et al., 2013).

Ademais, Alkindi et al. (2015) através de um estudo observacional retrospectivo afirma que não há diferença entre o gênero feminino e masculino em relação a incidência de cálculo biliar. Considera também a idade como um fator de risco importante na incidência de formação de cálculos biliares na AF, nesta coorte 70% das pessoas após a terceira década de vida possuem colelitíase.

Outrossim, Joly et al. (2017) revelam fatores genéticos que acarretam em maior risco para colelitíase na AF, os genótipos 7/7, 8/8 e 7/8 UGT1A1 (TA) n, além de crises vaso-oclusivas frequentes e eventos de síndrome torácica aguda. Como fatores de proteção, o estudo cita a presença concomitante de alfa-talassemia, pois reduz a taxa de hemólise, levando a diminuição da bilirrubina circulante; baixa contagem de reticulócitos basais, porque significa menor taxa de hemólise; e uso de hidroxiuréia, o qual diminui os níveis de bilirrubina e impede o desenvolvimento de colelitíase.

Segundo Alkindi et al. (2015), o polimorfismo UGT1A1 influencia de forma altamente significativa o nível sérico de bilirrubina total. Os genótipos 7/7 estão associados com o nível sérico total de bilirrubina elevada em comparação com 6/6. Além disso, revela que pacientes com AF do tipo β s árabes e indianos exibem um menor grau de hemólise em comparação com os pacientes com AF do tipo β s africanos. No entanto, não há diferença na taxa de cálculos biliares entre esses dois grupos.

Em concordância, Hamad et al. (2013) revelam que os genótipos 7/7 ou 8/8 no promotor UGT1A1 aumentam o risco de cálculos biliares em pacientes com anemia falciforme. No estudo, houve uma tendência a cálculos biliares mais frequentes em pacientes com 7/7 do que 6/6 ou 5/5. Não tinha a ostra da população 8/8 no estudo. Além disso, afirma que a co-herança da α -talassemia foi associada ao menor risco de cálculos biliares independentes de (TA)n no promotor UGT1A1 em pacientes com AF.

Importante também observar que um estudo multicêntrico relata a possibilidade de relação entre a terapia de transfusão sanguínea crônica e aumento da predisposição à colelitíase, pois, mesmo que a transfusão seja relevante na

diminuição da taxa de hemólise nos pacientes com anemia falciforme, ela pode acarretar em uma formação de aloanticorpos e aumento nos níveis de bilirrubina, podendo causar desenvolvimento de colelitíase no futuro. Foi descoberto que ter colelitíase tem relação com maior faixa etária, estar em terapia de transfusão há muito tempo e possuir alteração no comprimento do fígado e na concentração sérica de bilirrubina total (McCarville et al., 2011).

Foram avaliadas ainda, em um estudo observacional prospectivo, associações entre os níveis séricos de determinadas substâncias e características clínicas de anemia falciforme em crianças, como a colelitíase. Os níveis séricos altos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-C), colesterol total, triglicerídeos, ferritina e alfa-1 antitripsina (A1AT), exceto de HDL-C foram relacionados com a prevalência de colelitíase. Portanto, os pacientes com anemia falciforme apresentam cálculos porque esse fenômeno está relacionado com o aumento da produção de bilirrubina e hemólise, além de ter relação indireta com níveis lipídicos ao colesterol (Seixas et al., 2010).

4.2 Eixo temático II: prevalência da colelitíase na anemia falciforme

Cerca de 70 % dos pacientes com DF desenvolveram cálculos biliares pelo menos uma vez na vida. Um estudo saudita, feito com 153 pacientes com AF, demonstrou prevalência de 27,5 % de colelitíase em pacientes com AF. Desses, a maioria eram homens e tinham mais de 12 anos de idade (Alhawsawi et al., 2019).

Silva et al. (2015) realizaram um estudo observacional com 44 pacientes jovens (até 18 anos) com AF, revelando que o início da colelitíase em pacientes com AF ocorre já cedo, com cerca de 2-4 anos de idade, afetando quase 30% dos pacientes até 18 anos. A microlitíase foi mais prevalente, em 40,9% dos pacientes, evoluindo para litíase somente em um terço dos casos.

Ademais, um estudo retrospectivo afirma que os cálculos biliares pigmentados estão presentes em mais de 80% dos adultos com AF e desses, 45% também terão coledocolitíase associada. Além disso, ressalta que em média 30% dos pacientes que possuem AF foram submetidos à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (Cawich et al., 2015).

Um estudo observacional feito com 261 pacientes com AF entre 4 meses e 16 anos de idade revelou uma frequência de 11,5% de colelitíase. Em contrapartida, uma coorte feita com 158 pacientes com AF demonstrou prevalência quase três vezes maior, de 33,5% de colelitíase, sem associação com gênero (Attalla et al., 2013; Joly et al., 2017).

Nesse sentido, Van Tuijn et al. (2017) também demonstram, em um estudo de coorte que buscava observar as possíveis complicações relacionadas à anemia falciforme, a prevalência de colelitíase de 51% a 53% em 7 anos, acompanhando 104 pacientes entre 2006 e 2013, sendo menos comum nos pacientes heterozigóticos do que nos homozigóticos.

Além disso, Oguntoye et al. (2017) identificaram a colelitíase como uma das manifestações hepatobiliares estruturais mais comuns, por meio de um estudo transversal com 100 pessoas, sendo metade delas recrutada para o grupo controle. Quinze pacientes tinham colelitíase e a maior parte deles tinha entre 18 a 30 anos. Também é certo que há mais chance de desenvolver colelitíase em pacientes com anemia falciforme do que na população geral, sendo a prevalência mundial identificada por ultrassonografia de 11-15%.

5. Considerações Finais

Após o estudo integral dos artigos que compuseram esse acervo científico deste trabalho, foi possível identificar a relação intrínseca entre doença falciforme e colelitíase desde a prevalência dessa associação até os fatores de risco e de proteção envolvidos nesse processo.

Os principais fatores de risco encontrados para favorecer o desenvolvimento de colelitíase em pacientes com doença falciforme foram: baixos níveis de hemoglobina fetal, terapia de transfusão sanguínea crônica, níveis séricos altos de colesterol total, LDL-c, VLDL-c, triglicerídeos, ferritina e A1AT, idade avançada (principalmente a partir da 3^o década) e fatores

relacionados ao genótipo. Já os fatores de proteção encontrados foram: presença de alfa-talassemia concomitante, número reduzido de reticulócitos e uso de hidroxiuréia.

Outrossim, ficou nítido o maior risco que os indivíduos com doença falciforme apresenta de desenvolver colelitíase, quando comparado à população geral visto que, a maioria dos estudos com esse público, ressalta essa alta prevalência. Ademais, os estudos mostraram risco aumentado de desenvolver outras variações de doenças nas vias biliares como microlitíase e coledocolitíase.

Nesse contexto, um fator preocupante é o fato de que, se evoluir de tal forma que seja necessário um procedimento cirúrgico para resolver, os pacientes com anemia falciforme correm maiores riscos de complicações, decorrente de todas as intercorrências clínicas que essa doença ocasiona. Por isso, é importante se atentar para tal temática no intuito de fornecer respaldo científico quanto aos fatores de risco que é preciso evitar para prevenir a colelitíase e orientar quanto a importância do diagnóstico precoce, evitando complicações, as quais, nesse público, podem evoluir para gravidade mais facilmente.

Por fim, esse trabalho teve o intuito de realizar um levantamento de informações científicas que colocam em evidência a importância da compreensão da relação entre colelitíase e doença falciforme para subsidiar melhores cuidados para essa população, enfatizando melhor qualidade de vida e menores complicações clínicas. Assim, sugerem-se estudos de campo mais aprofundados sobre a temática, no que tange aos fatores de risco que aumentam o risco de colelitíase na população com doença falciforme e como pode prevenir isso na prática, no intuito de minimizar o risco de ocorrência desta complicação.

Referências

- Alhawsawi, Z. M., Alshenqeti, A. M., Alqarafi, A. M., Alhussayen, L. K., & Turkistani, W. A. (2019). Cholelithiasis in patients with paediatric sickle cell anaemia in a Saudi hospital. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 14(2), 187.
- Alkindi, S. Y., Pathare, A., Al Zadjali, S., Panjwani, V., Wasim, F., Khan, H. & Alkindi, S. (2015). Serum total bilirubin, not cholelithiasis, is influenced by UGT1A1 polymorphism, alpha thalassemia and β s haplotype: first report on comparison between Arab-Indian and African β s genes. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 7(1).
- Al Talhi, Y., Shirah, B. H., Altowairqi, M., & Yousef, Y. (2017). Laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis in children with sickle cell disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 10(4), 320-326.
- Attalla, B. A. I., Karrar, Z. A., Ibnouf, G., Mohamed, A. O., Abdelwahab, O., Nasir, E. M., & Seed, M. A. (2013). Outcome of cholelithiasis in Sudanese children with Sickle Cell Anaemia (SCA) after 13 years follow-up. *African Health Sciences*, 13(1), 154-159.
- Cawich, S. O., Arthurs, M., Murphy, T., Bonadie, K. O., Roberts, H. A., & Naraynsingh, V. (2015). Complications of ERCP for choledocholithiasis in a sickle cell cohort. *Tropical Doctor*, 45(1), 15-20.
- Ercole, F. F., Melo, L. S., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18 (1), 09-12.
- Froed, A., Crespo, A., Quirino, B., Silva, C., de Matos, F., Belém, F., Ribeiro, L., & Santos, R. (2012). Colelitíase em paciente com doença falciforme. *Revista Médica de Minas Gerais*, 3.
- Gumiero, A. P. S., Brandão, M. Â. B., Pinto, E. A. L. C., & Anjos, A. C. D. (2007). Colelitíase no paciente pediátrico portador de doença falciforme. *Revista Paulista de Pediatria*, 25(4), 377-381.
- Hamad, Z., Aljedai, A., Halwani, R., & AlSultan, A. (2013). UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease. *Annals of Saudi Medicine*, 33(4), 372-376.
- Joly, P., Renoux, C., Lacan, P., Bertrand, Y., Cannas, G., Garnier, N., Cuzzubbo, D., Kebaili, K., Renard, C., Gauthier, A., Pialoux, V., Martin, C., Romana, M., & Connes, P. (2017). UGT 1A1 (TA) n genotype is not the major risk factor of cholelithiasis in sickle cell disease children. *European Journal of Hematology*, 98(3), 296-301.
- McCarville, M. B., Rogers, Z. R., Sarnaik, S., Scott, P., Aygun, B., Hilliard, L., Lee, M. T., Kalinyak, k., Owen, W., Garro, J., Schultz, W., Yovetch, N., Ware, R. E., & SWiTCH Investigators. (2012). Effects of chronic transfusions on abdominal sonographic abnormalities in children with sickle cell anemia. *The Journal of Pediatrics*, 160(2), 281-285.
- Oguntoye, O. O., Ndububa, D. A., Yusuf, M., Bolarinwa, R. A., & Ayoola, O. O. (2017). Hepatobiliary ultrasonographic abnormalities in adult patients with sickle cell anaemia in steady state in Ile-Ife, Nigeria. *Polish Journal of Radiology*, 82, 1.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15, 508-511.

- Sarat, C. N. F., Ferraz, M. B., Ferreira, M. A., Corrêa, R. A. C., Souza, A. S. D., Cardoso, A. I. D. Q., & Ivo, M. L. (2019). Prevalência da doença falciforme em adultos com diagnóstico tardio. *Acta Paulista de Enfermagem*, 32, 202-209.
- Seixas, M. O., Rocha, L. C., Carvalho, M. B., Menezes, J. F., Lyra, I. M., Nascimento, V. M., Couto, R. D., Atta, A. M., Reis, M. G., & Goncalves, M. S. (2010). Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. *Lipids in Health and Disease*, 9(1), 1-9.
- Silva, I. V., Reis, A. F., Palaré, M. J., Ferrão, A., Rodrigues, T., & Morais, A. (2015). Sickle cell disease in children: chronic complications and search of predictive factors for adverse outcomes. *European Journal of Haematology*, 94(2), 157-161.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8, 102-106.
- Sousa, L. M. M., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S. P., & Antunes, A. V. (2017). A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, 17.
- Van Tuijn, C. F., Schimmel, M., van Beers, E. J., Nur, E., & Biemond, B. J. (2017). Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: A seven-year follow-up study. *American Journal of hematology*, 92(10), E584-E590.
- Sundd, P., Gladwin, M. T., Novelli, E. M. (2018). Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 14, 263-292.