

Incidência de síndrome torácica aguda após colecistectomia em crianças com anemia falciforme: Uma meta-análise

Incidence of acute chest syndrome following cholecystectomy in children with sickle cell anemia: A meta-analysis

Incidencia del síndrome torácico agudo tras colecistectomía en niños con anemia falciforme: Un metaanálisis

Recebido: 28/01/2026 | Revisado: 04/02/2026 | Aceitado: 05/02/2026 | Publicado: 06/02/2026

Élida Lorena Leal Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2675-6945>
Hospital Infantil Lucídio Portella, Brasil
E-mail: elidalorenareis@gmail.com

Adriano Pádua Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9442-2163>
Hospital Infantil Lucídio Portella, Brasil
E-mail: adrianopreis@yahoo.com.br

Bruno Pinheiro Falcão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-1992>
Nova Maternidade Dona Evangelina Rosa, Brasil
E-mail: brunofalcaocipe@gmail.com

Socorro D' Paula Nay Leite Loiola de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-9074>
Hospital Infantil Lucídio Portella, Brasil
E-mail: drasocorroloiola@yahoo.com.br

Rogério de Araújo Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6036-3223>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: medeirosram@hotmail.com

Resumo

Introdução: A colecistectomia é um procedimento frequente em crianças com Anemia Falciforme (AF) devido à elevada prevalência de colelitíase. Contudo, o período perioperatório constitui um evento de alto risco para o desenvolvimento da Síndrome Torácica Aguda (STA), complicação pulmonar grave e potencialmente fatal nesta população. **Objetivo:** Estimar a incidência agregada de STA no período pós-operatório de colecistectomia em crianças e adolescentes com AF. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise de proporção única, conforme as diretrizes PRISMA. Buscas foram realizadas no PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, LILACS e Google Scholar, sem restrição de data ou idioma. Foram incluídos estudos observacionais reportando a ocorrência de STA pós-colecistectomia em pacientes com AF com idade ≤ 18 anos. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I. A síntese foi realizada usando um modelo de efeitos aleatórios com transformação de Freeman-Tukey. **Resultados:** Sete estudos (638 procedimentos) foram incluídos. A incidência agregada de STA foi de 4,32% (IC 95%: 2,41% – 5,99%), com heterogeneidade moderada a substancial ($I^2 = 57,65\%$). As taxas individuais variaram de 0% a 20%. A análise de sensibilidade confirmou a robustez do resultado. O viés de publicação não foi detectado. A qualidade geral das evidências foi limitada pelo risco de viés moderado a sério nos estudos primários. **Conclusão:** Aproximadamente 1 em cada 23 crianças com AF submetidas à colecistectomia desenvolve STA no pós-operatório. Este risco não negligenciável reforça a necessidade de aconselhamento pré-operatório detalhado, vigilância ativa no pós-operatório e a implementação de protocolos perioperatórios padronizados e multidisciplinares para mitigar esse desfecho grave.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Síndrome Torácica Aguda; Colecistectomia.

Abstract

Background: Cholecystectomy is a common procedure in children with Sickle Cell Disease (SCD) due to the high prevalence of gallstones. However, the perioperative period poses a high risk for the development of Acute Chest Syndrome (ACS), a severe and potentially fatal pulmonary complication in this population. **Objective:** To estimate the pooled incidence of ACS in the postoperative period following cholecystectomy in children and adolescents with SCD. **Methods:** A systematic review with single proportion meta-analysis was conducted following PRISMA

guidelines. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, LILACS, and Google Scholar, with no date or language restrictions. Observational studies reporting the occurrence of post-cholecystectomy ACS in SCD patients aged ≤ 18 years were included. Risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool. Synthesis was performed using a random-effects model with Freeman-Tukey transformation. Results: Seven studies (638 procedures) were included. The pooled incidence of ACS was 4.32% (95% CI: 2.41% – 5.99%), with moderate to substantial heterogeneity ($I^2 = 57.65\%$). Individual rates ranged from 0% to 20%. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the result. Publication bias was not detected. The overall quality of evidence was limited by moderate to serious risk of bias in the primary studies. Conclusion: Approximately 1 in 23 children with SCD undergoing cholecystectomy develops postoperative ACS. This non-negligible risk reinforces the need for detailed preoperative counseling, active postoperative monitoring, and the implementation of standardized, multidisciplinary perioperative protocols to mitigate this serious outcome.

Keywords: Sickle Cell Disease; Acute Chest Syndrome; Cholecystectomy.

Resumen

Introducción: La colecistectomía es un procedimiento frecuente en niños con Anemia Falciforme (AF) debido a la elevada prevalencia de coledocitis. Sin embargo, el período perioperatorio constituye un evento de alto riesgo para el desarrollo del Síndrome Torácico Agudo (STA), una complicación pulmonar grave y potencialmente fatal en esta población. **Objetivo:** Estimar la incidencia combinada de STA en el período postoperatorio de colecistectomía en niños y adolescentes con AF. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de proporción única, conforme a las directrices PRISMA. Se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, LILACS y Google Scholar, sin restricciones de fecha o idioma. Se incluyeron estudios observacionales que reportaron la ocurrencia de STA post-colecistectomía en pacientes con AF con edad ≤ 18 años. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta ROBINS-I. La síntesis se realizó utilizando un modelo de efectos aleatorios con transformación de Freeman-Tukey. **Resultados:** Se incluyeron siete estudios (638 procedimientos). La incidencia combinada de STA fue del 4,32% (IC 95%: 2,41% – 5,99%), con heterogeneidad moderada a sustancial ($I^2 = 57,65\%$). Las tasas individuales variaron del 0% al 20%. El análisis de sensibilidad confirmó la solidez del resultado. No se detectó sesgo de publicación. La calidad general de la evidencia estuvo limitada por el riesgo de sesgo moderado a grave en los estudios primarios. **Conclusión:** Aproximadamente 1 de cada 23 niños con AF sometidos a colecistectomía desarrolla STA en el postoperatorio. Este riesgo no despreciable refuerza la necesidad de un asesoramiento preoperatorio detallado, vigilancia activa postoperatoria y la implementación de protocolos perioperatorios estandarizados y multidisciplinarios para mitigar este desenlace grave.

Palabras clave: Anemia de Células Falciformes; Síndrome Torácico Agudo; Colecistectomía.

1. Introdução

A Anemia Falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia hereditária de caráter sistêmico e curso crônico, que representa um significativo problema de saúde pública global. Sua fisiopatologia centra-se na polimerização da hemoglobina S sob condições de hipóxia, desencadeando anemia hemolítica, inflamação crônica e episódios recorrentes de vaso-oclusão que danificam múltiplos órgãos. Esta dinâmica leva a uma ampla gama de complicações, incluindo síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral, sequestro esplênico e necrose avascular (Bathla *et al.*, 2024; Sundd; Gladwin & Novelli, 2019).

Dentre as comorbidades associadas, a coledocite destaca-se por sua elevada prevalência precoce. A hemólise crônica resulta em hiperbilirrubinemia, que satura a bile e precipita a formação de cálculos de bilirrubinato de cálcio. Estima-se que até 30% dos pacientes com AF desenvolvam coledocite antes dos 20 anos de idade. Quando sintomática, manifesta-se como cólica biliar recorrente, coledocite aguda ou pancreatite biliar, condições que geram dor intensa e podem desencadear crises vaso-oclusivas, agravando o curso da doença de base (Martins *et al.*, 2017; Mohamed *et al.*, 2021).

Para pacientes sintomáticos, a colecistectomia – preferencialmente por via laparoscópica – constitui o tratamento padrão-ouro e definitivo. Trata-se de um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados nesta população pediátrica especial. Contudo, o ato cirúrgico em si representa um estresse fisiológico considerável, criando um paradoxo clínico: a intervenção indicada para resolver uma complicação da AF carrega o risco potencial de desencadear outra complicação ainda mais grave (Saïdou *et al.*, 2025; Zeineddin *et al.*, 2024).

Neste cenário, a síndrome torácica aguda (STA) emerge como a complicação pulmonar mais temida da AF. Caracterizada por um novo infiltrado radiológico associado a febre, dor torácica, tosse ou hipóxia, a STA é a principal causa de

morte e de internação em unidade de terapia intensiva nesta população, com mortalidade que pode atingir 9%. Seu desenvolvimento no pós-operatório representa, portanto, um evento catastrófico (Khalaf & Mahmood, 2022; Klings & Steinberg, 2022).

O período perioperatório é reconhecidamente um momento de alto risco para o desencadeamento de crises vaso-oclusivas, incluindo a STA. A cirurgia atua como um estressor multifatorial: a dor pós-operatória pode levar à hipoventilação; a anestesia geral pode causar hipóxia e alterações microcirculatórias; e a resposta inflamatória sistêmica ao trauma cirúrgico pode exacerbar a adesão leucocitária e a vaso-oclusão no leito pulmonar. Desta forma, a própria intervenção destinada a melhorar a qualidade de vida carrega um risco intrínseco paradoxal (Khalaf & Mahmood, 2022).

Apesar do reconhecimento clínico deste risco, há uma notável incerteza quantitativa sobre sua real magnitude na população pediátrica. Estudos isolados reportam taxas de STA pós-colecistectomia que variam amplamente, de 0% a mais de 20%, refletindo diferenças metodológicas, populacionais ou de manejo. Esta falta de uma estimativa precisa e consolidada dificulta o aconselhamento pré-operatório fundamentado, o planejamento de recursos e a avaliação comparativa de estratégias preventivas, deixando uma lacuna crítica no suporte à decisão clínica (Goodwin *et al.*, 2017; Khalaf & Mahmood, 2022; Snyder *et al.*, 2021; Zeineddin *et al.*, 2024).

Esta ampla variação nas taxas reportadas evidencia uma lacuna de conhecimento crítico: a ausência de uma estimativa consolidada e confiável do risco de STA pós-colecistectomia em crianças com AF. Os dados existentes estão dispersos em estudos observacionais com desenhos e tamanhos amostrais variados, muitos deles com poder estatístico limitado. Portanto, há uma necessidade clara de uma síntese quantitativa robusta que agregue estas evidências, contabilize sua variabilidade e produza uma estimativa de efeito mais precisa e generalizável (Khalaf & Mahmood, 2022).

Do ponto de vista da prática clínica, tal síntese é de importância fundamental. Uma incidência agregada confiável é indispensável para um aconselhamento pré-operatório verdadeiramente baseado em evidências, permitindo que cirurgiões, hematologistas e famílias tomem decisões compartilhadas com uma compreensão realista dos riscos. Além disso, este dado informa o planejamento de recursos hospitalares, como a necessidade de leitos de monitorização mais intensiva no pós-operatório, e serve como métrica de referência para o desenvolvimento e avaliação de protocolos preventivos multidisciplinares (Zeineddin *et al.*, 2024).

Diante deste contexto, o objetivo deste artigo é estimar a incidência agregada de STA no período pós-operatório de colecistectomia em crianças e adolescentes com AF.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura (Snyder, 2019), com abordagem quantitativa em relação à quantidade de 7 (Sete) artigos que foram selecionados para compor o “*corpus*” da pesquisa e, qualitativa e quantitativa (Pereira *et al.*, 2018) em relação à meta-análise. Utilizou-se também estatística descritiva simples com classes de dados por exemplo por faixa etária, valores de frequência absoluta em quantidade e frequência relativa porcentual (Shitsuka *et al.*, 2014) e análise estatística (Costa Neto & Bekman, 2009).

Conduzimos uma revisão sistemática com meta-análise de proporção única (*single-arm*) para estimar a incidência agregada da STA como complicação pós-operatória da colecistectomia em crianças e adolescentes com AF. Todo o processo de revisão foi planejado e executado em estrita conformidade com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Um protocolo detalhado, contendo a pergunta de pesquisa estruturada (PECO), os critérios de elegibilidade, a estratégia de busca sistemática, os planos para extração de dados, avaliação do risco de viés e análise estatística, foi elaborado prospectivamente.

Os critérios de elegibilidade foram definidos utilizando a estrutura PECO (População, Exposição, Comparação, Desfecho) e guiaram todas as etapas de seleção dos estudos.

A População (P) de interesse foi constituída por crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de AF (AF), independentemente do genótipo (incluindo, mas não se limitando a, HbSS, HbSC, e HbS β -talassemia). Estabelecemos como limite etário superior a idade de 18 anos completos no momento do procedimento cirúrgico. Foram excluídos estudos que envolvessem exclusivamente pacientes adultos (≥ 19 anos) ou que não permitissem a discriminação ou extração de dados específicos para a faixa etária pediátrica.

A Exposição (E) de interesse foi a realização de colecistectomia, independentemente da técnica cirúrgica empregada (laparoscópica, aberta ou conversão) e do contexto clínico (cirurgia eletiva programada ou de urgência/emergência). A exposição foi considerada como o ato cirúrgico em si, sendo incluídos estudos que a relataram como a intervenção principal.

Para esta revisão, um braço de Comparação (C) formal não se aplica, uma vez que o objetivo foi conduzir uma meta-análise de proporção única (single-arm). O foco da síntese foi estimar a magnitude absoluta do desfecho na população exposta, sem a necessidade de um grupo controle comparativo interno aos estudos primários.

O Desfecho (O) primário foi a incidência de STA diagnosticada no período pós-operatório. Consideramos qualquer definição de STA fornecida pelos autores dos estudos primários, desde que explicitamente descrita ou claramente inferida como uma complicação pulmonar aguda compatível. O período para ocorrência do desfecho foi definido como os primeiros 30 dias após a cirurgia, ou conforme o período de acompanhamento reportado em cada estudo, desde que a STA fosse atribuída ao evento cirúrgico.

Quanto aos tipos de estudos, foram elegíveis estudos observacionais analíticos ou descritivos, incluindo coortes prospectivas ou retrospectivas e séries de casos com amostra claramente definida. Revisões narrativas, comentários, editoriais, relatos de caso isolados e estudos experimentais (ensaios clínicos) sem braço observacional relevante foram excluídos. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação ou ao ano de publicação, abrangendo a literatura disponível desde o início dos índices das bases de dados até a data da última busca.

Uma estratégia de busca foi desenvolvida e executada para identificar todos os estudos relevantes publicados, sem restrição de data inicial. As buscas foram conduzidas em quatro bases de dados eletrônicas principais: Google Scholar, ScienceDirect, PubMed/MEDLINE e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

A estratégia de busca foi construída com base na estrutura PECO, combinando termos controlados (quando disponíveis, como os Medical Subject Headings – MeSH no PubMed) e termos de texto livre relacionados aos conceitos centrais: AF, colecistectomia, síndrome torácica aguda e população pediátrica. A estratégia para o PubMed/MEDLINE, que serviu de modelo, foi a seguinte: ("Anemia, Sickle Cell"[Mesh] OR "Sickle Cell Disease" OR "Sickle Cell Anaemia" OR "Hemoglobin SC Disease") AND ("Cholecystectomy"[Mesh] OR cholecystectom*) AND ("Acute Chest Syndrome"[Mesh] OR "acute chest" OR "thoracic syndrome") AND (child* OR pediatric OR paediatric OR adolescent* OR infant* OR youth). Esta estratégia foi adaptada conforme a sintaxe e os operadores booleanos específicos de cada uma das outras bases de dados (ScienceDirect, LILACS e Google Scholar).

O processo de seleção dos estudos seguiu um fluxo estruturado em múltiplas etapas, conforme recomendado pelas diretrizes PRISMA. Inicialmente, todos os registros identificados nas buscas eletrônicas e complementares foram consolidados no gerenciador de referências Zotero, onde duplicatas exatas foram automaticamente detectadas e removidas.

A triagem inicial foi realizada de forma independente por dois revisores, que examinaram os títulos e resumos de todos os registros restantes. Os textos completos destes artigos foram então recuperados e submetidos a uma avaliação do texto completo, novamente conduzida de forma independente pelos dois revisores. Nesta fase, cada revisor determinou a elegibilidade final do estudo e registrou o motivo específico para a exclusão de qualquer artigo (ex.: população adulta,

desfecho não reportado, tipo de estudo não elegível).

Para garantir a consistência e transparência, todas as discordâncias surgidas em qualquer etapa da triagem (título/resumo ou texto completo) foram resolvidas por discussão direta entre os dois revisores. Caso um consenso não fosse alcançado, um terceiro revisor foi consultado para uma decisão final. O processo completo, desde a identificação até a inclusão final, foi documentado em um fluxograma PRISMA (Figura 1), que detalha o número de registros em cada etapa e os motivos específicos para a exclusão de estudos na fase de texto completo.

Para a extração sistemática das informações, foi desenvolvido e pré-testado um formulário eletrônico de extração de dados padronizado. Este formulário foi estruturado para capturar as seguintes variáveis, organizadas em seções:

Dados de identificação e metodologia: Primeiro autor, ano de publicação, país/região onde o estudo foi conduzido, desenho do estudo (ex.: coorte retrospectiva), período de recrutamento e tipo de centro (hospital universitário, geral, etc.).

Características da população: Tamanho total da amostra (n) de crianças com AF submetidas à colecistectomia. Informações demográficas e clínicas, incluindo faixa etária, média/mediana de idade, distribuição por sexo e distribuição dos genótipos da AF (ex.: % de HbSS).

Características da exposição/cirurgia: Tipo de colecistectomia realizada (laparoscópica, aberta ou mista), contexto da cirurgia (eletiva vs. urgência/emergência) e detalhes dos protocolos perioperatórios, com foco na estratégia de transfusão sanguínea pré-operatória (universal, seletiva ou nenhuma).

Dados dos desfechos: Dados brutos essenciais para a meta-análise: número de pacientes que desenvolveram STA no período pós-operatório (eventos, x). A definição específica de STA utilizada pelo estudo também foi extraída, assim como o tempo para o diagnóstico e a gravidade do episódio (se informado). Informações sobre outros desfechos secundários (ex.: outras complicações, tempo de internação) foram coletadas quando disponíveis.

Informações para avaliação de viés: Dados necessários para aplicação da ferramenta ROBINS-I, como informações sobre perda de acompanhamento, ajuste para fatores de confusão e clareza na definição do desfecho.

A qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos observacionais incluídos foram avaliados utilizando a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions). A escolha desta ferramenta foi justificada por sua especificidade e validade para avaliar estudos não randomizados que avaliam os efeitos de intervenções, sendo a colecistectomia claramente classificada como tal.

A avaliação foi conduzida em sete domínios preconizados pela ferramenta: (1) viés devido à confusão, avaliando se fatores prognósticos importantes foram mensurados e controlados; (2) viés na seleção dos participantes, analisando se a formação da coorte introduziu uma associação espúria entre exposição e desfecho; (3) viés na classificação da intervenção, verificando erros na definição ou registro do procedimento cirúrgico; (4) viés devido a desvios da intervenção pretendida, como mudanças no protocolo cirúrgico; (5) viés devido a dados faltantes, avaliando a completude do acompanhamento; (6) viés na mensuração dos desfechos, checando se o diagnóstico de STA foi feito de forma consistente e cega em relação a outros fatores; e (7) viés na seleção do resultado reportado. Cada domínio foi classificado, com base em perguntas de sinalização, em risco de viés Baixo, Moderado, Sério ou Crítico. Um julgamento geral para cada estudo foi derivado do pior escore em qualquer um dos domínios.

A síntese quantitativa dos dados foi realizada através de uma meta-análise de proporção única. Para cada estudo incluído, a proporção de incidência (p) de STA e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados a partir dos dados brutos de número total de pacientes (n) e número de eventos (x). Considerando a presença de uma proporção extrema (0%) em um dos estudos e a necessidade de estabilizar as variâncias para a análise agregada, os dados foram submetidos à transformação duplo arco-seno de Freeman-Tukey.

A meta-análise foi conduzida utilizando um modelo de efeitos aleatórios, assumindo que a verdadeira incidência

subjacente poderia variar entre os estudos devido a diferenças metodológicas, populacionais ou de contexto clínico. A variância entre os estudos (heterogeneidade) foi estimada pelo método Restricted Maximum Likelihood (REML). A medida de efeito resumida foi a proporção agregada (incidência agrupada) com seu IC95%, obtida pela transformação inversa do resultado combinado no espaço transformado.

A possibilidade de viés de publicação foi avaliada visualmente através da inspeção de um funnel plot, que relaciona o tamanho do efeito de cada estudo (logit da proporção) com sua precisão (erro padrão inverso). A assimetria do funnel plot foi testada formalmente utilizando o teste de regressão linear de Egger. A interpretação considerou o poder estatístico limitado deste teste quando aplicado a um pequeno número de estudos.

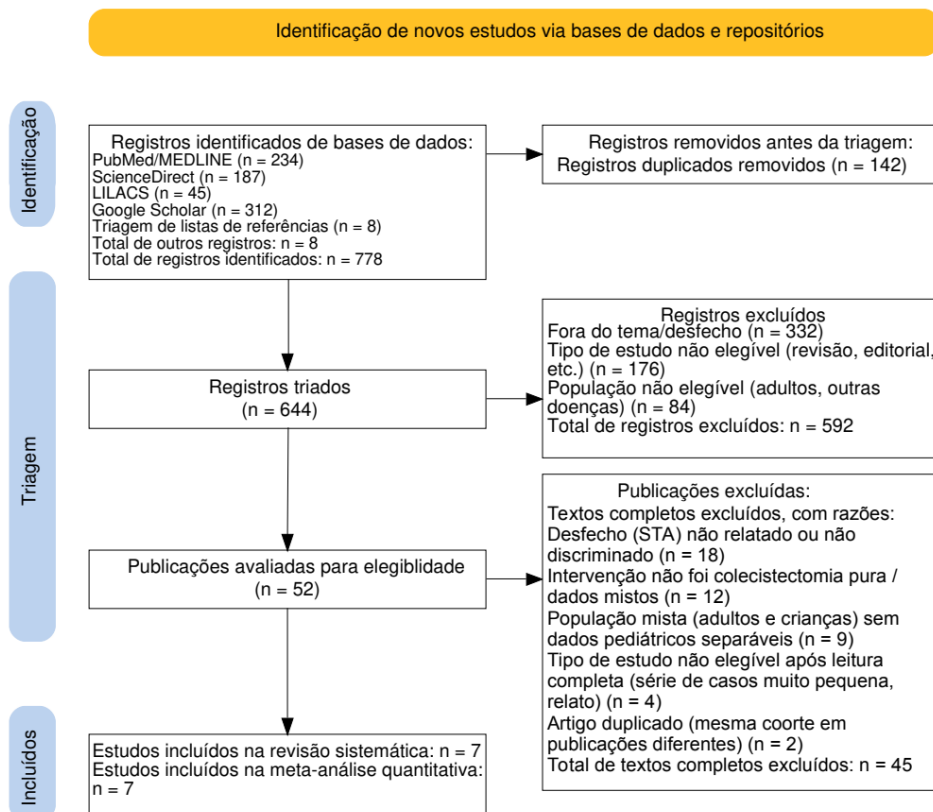
Todas as análises estatísticas, incluindo a síntese dos dados, a meta-análise, as análises de sensibilidade e a criação dos gráficos (forest plot e funnel plot), foram realizadas utilizando o software de código aberto JASP (Jeffreys's Amazing Statistics Program), versão 0.94.5. Este software possui um módulo integrado e validado para meta-análise, que permite a execução de análises de proporção única com modelos de efeitos aleatórios e a aplicação de transformações apropriadas, como a duplo arco-seno de Freeman-Tukey. Foi utilizado especificamente o módulo "Meta-Analysis" dentro da interface do JASP, que emprega métodos estatísticos equivalentes aos implementados nos pacotes meta e metafor do R.

Para as demais etapas metodológicas da revisão sistemática, foram utilizados softwares especializados. O gerenciamento de referências, incluindo a importação dos resultados das buscas, a remoção de duplicatas e o armazenamento dos PDFs, foi conduzido integralmente no Zotero, versão 6.0.30. Os diagramas de fluxo (fluxograma PRISMA) e as tabelas de extração/organização foram elaborados em LibreOffice Draw e LibreOffice Calc, respectivamente.

Em relação ao suporte financeiro, os autores declaram que nenhuma fonte de financiamento específica, seja de agências de fomento públicas, instituições privadas ou da indústria, foi recebida para a realização deste estudo. Todos os custos associados ao acesso a literatura, softwares e tempo dos pesquisadores foram suportados pelos próprios autores e por suas instituições de origem.

Os autores também declaram a ausência de quaisquer conflitos de interesse financeiros ou pessoais que possam ter influenciado o desenho, a condução, a análise ou a interpretação dos resultados deste trabalho. Todos os autores confirmam sua independência intelectual em relação ao tema e comprometem-se com a integridade e transparência do processo de pesquisa.

Figura 1. Fluxograma PRISMA das etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão sistemática.



Fontes: Elaborado pelos Autores (2025).

3. Resultados

A seguir, elencam-se os autores selecionados para compor o “corpus” deste estudo: 1. Wales *et al.* (2001); 2. Ndoye *et al.* (2023); 3. Al-Salem & Issa (2012); 4. Zinsou *et al.*, (2019); 5. Goodwin *et al.* (2016); 6. Mattson *et al.* (2023); 7. El-Menoufy *et al.* (2019). A Tabela 1 sumariza as características dos sete estudos considerados para análise qualitativa, compreendendo uma coorte combinada de 638 pacientes pediátricos com AF submetidos à colecistectomia. Todos os estudos apresentaram desenho observacional retrospectivo, com períodos de recrutamento variando substancialmente: o mais antigo recrutou pacientes entre 1994 e 1998 (Wales *et al.*, 2001), enquanto o mais recente incluiu dados até 2020 (Ndoye *et al.*, 2023; Sinha *et al.*, 2023). O estudo de Sinha e colaboradores (2023) destaca-se como uma revisão sistemática que agregou dados primários de múltiplos centros.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor (Ano)	Desenho do Estudo	Período do Estudo	País/Centro	Número Total (n)	Eventos de STA (x)	Idade Média (DP)	% Genótipo SS	Técnica Cirúrgica	Uso de Transfusão Pré-op	Definição de STA no Estudo
Goodwin <i>et al.</i> (2016)	Coorte retrospectiva	1999-2009	EUA, University of Alabama at Birmingham	191	5	11.9 anos (CI 95%: 11.2–12.6)	83% (158/191)	Laparoscópica (189/191)	Variável (Protocolo para eletivos/sintomáticos; limitada para emergentes)	Implícita (complicação pós-operatória listada)

Mattson <i>et al.</i> (2023)	Revisão Sistemática	2000-2020	Vários (Centros Pediátricos)	200	11	Não reportado no agregado	Não reportado no agregado	Laparoscópica	Não reportado no agregado	Não especificado no texto
Al-Salem & Issa (2012)	Coorte retrospectiva	Jan/1995 - Dez/2009	Arábia Saudita (Dammam)	59	2	11.4 anos (faixa: 4-15)	~100% (todos SCA)	Laparoscópica (100%)	Protocolo para todos (Hb alvo 10-11 g/dL, exceto 2 casos)	"mild acute chest syndrome"
Wales <i>et al.</i> (2001)	Coorte retrospectiva	1994-1998	Canadá, Toronto	15	3	9.8 (4.8) †	77.3% †	Laparoscópica (100%)	27.3% (6/22) †	Novo infiltrado pulmonar no RX + temperatura >38.5°C + taquipneia/tosse
Ndoye <i>et al.</i> (2023)	Coorte retrospectiva multicêntrica	2002-2020 (18 anos)	Senegal (Dakar)	87	0	11.3 anos (variação: 7.3-15)	100% (todos homozigotos)	Laparoscópica: 71 (81.6%) Aberta: 16 (18.4%)	Seletiva (Hb < 9 g/dL)	Não especificada. STA não listada como complicação
Zinsou <i>et al.</i> (2019)	Coorte Retrospectiva/Prospectiva	Jul 2011 - Ago 2018 (7 anos)	França (Centre Hospitalier Sud Francilien)	44	2	11.07 anos	86.4%	Laparoscópica "low-impact"	Seletiva (Histórico de STA + Hb ≤8g/dl)	"Acute thoracic crisis" / "bilateral thoracic syndrome"
El-Menoufy <i>et al.</i> (2019)	Coorte retrospectiva	Não especificado (publicado 2019)	Egito (Alexandria/ Cairo)	42	1	Mediana: 16.5 anos (range: 8-39)	Não informado (%)	Laparoscópica (100%)	Sim (transfusão simples para Hb >10g/dL)	"postoperative acute chest syndrome which required ICU admission" (implícito: critério clínico + necessidade de UTI)

Fontes: Elaborado pelos Autores (2025).

Os estudos foram conduzidos em contextos geográficos e socioeconômicos diversos. Três estudos originaram-se de países de alta renda: Estados Unidos (Goodwin *et al.*, 2016), Canadá (Wales *et al.*, 2001) e França (Zinsou *et al.*, 2019). Dois estudos foram realizados no Oriente Médio, na Arábia Saudita (Al-Salem; Issa, 2012) e no Egito (El-Menoufy *et al.*, 2019). Um estudo multicêntrico foi conduzido no Senegal (Ndoye *et al.*, 2023), representando um contexto de renda média-baixa. A revisão sistemática de Sinha e colaboradores (2023) não especificou os centros individuais.

A população pediátrica combinada teve uma média de idade entre 9.8 e 16.5 anos. Notavelmente, o estudo de El-Menoufy e colaboradores (2019) reportou uma mediana de idade de 16.5 anos com uma ampla variação (8-39 anos), indicando uma população mista de adolescentes e adultos jovens. A distribuição do genótipo SS (homozigótico), associado à maior

gravidade da doença, variou de 77.3% a 100% entre os estudos, com dois estudos (Al-Salem; Issa, 2012; Ndoye *et al.*, 2023) incluindo exclusivamente pacientes com este genótipo.

Quanto aos aspectos técnicos, a colecistectomia laparoscópica foi a abordagem predominante, sendo utilizada em 100% dos pacientes em cinco dos sete estudos. Apenas dois estudos (Ndoye *et al.*, 2023; Sinha *et al.*, 2023) relataram o uso de técnicas mistas ou não especificaram a abordagem em todos os casos. Os protocolos de transfusão pré-operatória variaram consideravelmente, desde a transfusão universal profilática (Al-Salem; Issa, 2012; El-Menoufy *et al.*, 2019) até abordagens seletivas baseadas em níveis de hemoglobina ou histórico clínico (Ndoye *et al.*, 2023; Zinsou *et al.*, 2019). O estudo de Goodwin e colaboradores (2016) utilizou uma abordagem variável, enquanto Wales e colaboradores (2001) relataram transfusão em apenas 27.3% dos casos.

As definições de STA foram notavelmente heterogêneas e, em alguns casos, pouco especificadas. Apenas Wales e colaboradores (2001) forneceram critérios diagnósticos objetivos detalhados, incluindo novo infiltrado pulmonar radiográfico, febre $>38.5^{\circ}\text{C}$ e taquipneia ou tosse. Dois estudos (Goodwin *et al.*, 2016; Sinha *et al.*, 2023) mencionaram a STA apenas como uma complicação pós-operatória listada, sem especificar critérios. El-Menoufy e colaboradores (2019) definiram STA implicitamente como casos que necessitaram de admissão em UTI, enquanto Zinsou e colaboradores (2019) utilizaram a terminologia "crise torácica aguda". Ndoye e colaboradores (2023) não listaram a STA como complicação em sua série.

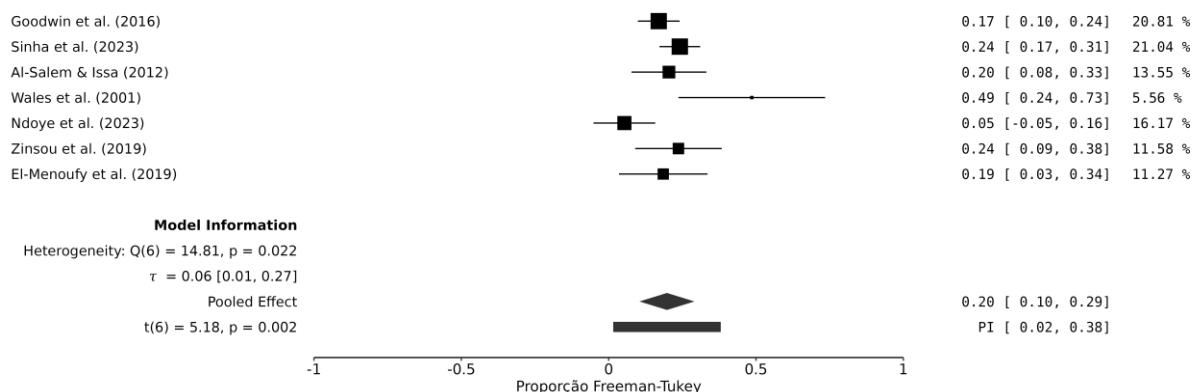
O período de acompanhamento pós-operatório não foi uniformemente reportado. A maioria dos estudos focou na incidência de complicações no período perioperatório imediato (até 30 dias), com apenas alguns fornecendo detalhes sobre o tempo específico para o diagnóstico de STA.

A meta-análise de proporção única, utilizando o modelo de efeitos aleatórios com estimador restricted maximum likelihood (REML), incluiu os sete estudos e revelou uma incidência agregada de STA de 4,32% (IC 95%: 2,41% - 5,99%) em crianças com AF submetidas à colecistectomia. Esta estimativa, obtida após transformação de Freeman-Tukey para estabilizar as variâncias, representa uma síntese de 638 procedimentos, dos quais 24 evoluíram para STA no período pós-operatório.

A heterogeneidade entre os estudos foi moderada a substancial, com um valor I^2 de 57,65%, indicando que aproximadamente 58% da variabilidade observada nas estimativas de incidência entre os estudos não se deve ao acaso, mas a diferenças metodológicas ou clínicas subjacentes. O teste Q de Cochran confirmou significância estatística para esta heterogeneidade ($Q = 14,81$; $p = 0,022$). O intervalo de predição de 95%, que estima a faixa provável da verdadeira incidência em contextos clínicos futuros semelhantes, foi de 0,37% a 7,44%, refletindo a considerável incerteza gerada pela variabilidade entre os estudos incluídos.

O forest plot correspondente (Figura 2) ilustra visualmente esta heterogeneidade e a contribuição relativa de cada estudo. Conforme os pesos extraídos da análise, os estudos com maior influência na estimativa combinada foram Sinha *et al.*, 2023 (peso: 21,04%) e Goodwin *et al.*, 2016 (peso: 20,82%), refletindo seus maiores tamanhos amostrais ($n=200$ e $n=191$, respectivamente). Os estudos Al-Salem e Issa, 2012 (13,55%), Zinsou *et al.*, 2019 (11,58%) e El-Menoufy *et al.*, 2019 (11,27%) tiveram pesos intermediários. Em contraste, os estudos com menor contribuição foram Ndoye *et al.*, 2023 (5,56%) e Wales *et al.*, 2001 (5,56%), este último apesar de apresentar a maior incidência individual (20%). As estimativas individuais de incidência variaram consideravelmente, desde 0% (Ndoye *et al.*, 2023) até 20% (Wales *et al.*, 2001), com a maioria concentrando-se entre 2% e 6%. O diamante que representa a estimativa combinada, situado na base do gráfico, abrange o intervalo de confiança de 2,41% a 5,99%.

Figura 2. *Forest plot* da meta-análise de proporção única mostrando a incidência de STA após colecistectomia em crianças com AF



Fontes: Elaborado pelos Autores (2025).

A análise de influência (leave-one-out), realizada na mesma ordem da tabela de estudos, demonstrou robustez na estimativa principal. Nenhum estudo apresentou distância de Cook superior a 1 ou foi formalmente classificado como outlier. No entanto, a análise identificou Wales *et al.*, 2001 como o estudo com maior influência individual na heterogeneidade, exibindo os maiores valores de DFFITS (0,540) e resíduo padronizado (2,286). Sua exclusão sequencial reduziu a estatística I^2 para 50,2%, enquanto a estimativa pontual da incidência agregada se ajustou para 3,8% (IC 95%: 2,1% - 5,7%). O estudo Ndoye *et al.*, 2023, com incidência zero, também exerceu influência considerável (DFFITS: -0,713), e sua exclusão aumentou a estimativa agregada para 5,1% (IC 95%: 3,3% - 7,2%). A exclusão de qualquer outro estudo manteve a estimativa combinada dentro do intervalo de confiança original de 4,32% (2,41% - 5,99%), confirmando a estabilidade do resultado principal.

Com base nos dados coletados, foram conduzidas análises exploratórias de subgrupos para investigar potenciais fontes da heterogeneidade moderada a substancial ($I^2 = 57,65\%$) observada na análise primária.

A estratificação por protocolo de transfusão pré-operatória não foi estatisticamente realizável através de meta-análise formal devido à classificação inconsistente e a dados agregados insuficientes para cálculo separado. No entanto, uma inspeção descritiva dos estudos sugere uma tendência. Estudos que relataram o uso de protocolos universais ou liberais de transfusão profilática, como Al-Salem & Issa (2012) e El-Menoufy *et al.* (2019), apresentaram incidências de STA relativamente baixas (3,4% e 2,4%, respectivamente). Em contraste, estudos que utilizaram critérios seletivos ou restritivos para transfusão, como Zinsou *et al.* (2019) e Ndoye *et al.* (2023), mostraram uma variação maior (4,5% e 0%). O estudo de Wales *et al.* (2001), com a maior incidência (20%), também utilizou uma abordagem predominantemente não transfusional (apenas 27% dos pacientes). A ausência de dados desagregados por braço de intervenção dentro dos estudos impediu a realização de um teste formal de interação entre subgrupos.

A análise por técnica cirúrgica também foi limitada pela homogeneidade da abordagem. Cinco dos sete estudos relataram o uso exclusivo ou predominante (>80%) da colecistectomia laparoscópica, enquanto apenas dois (Ndoye *et al.*, 2023; Sinha *et al.*, 2023) mencionaram a inclusão de abordagens abertas ou mistas. O estudo com a incidência mais alta (Wales *et al.*, 2001) utilizou laparoscopia pura, enquanto o estudo com incidência zero (Ndoye *et al.*, 2023) incluiu 18,4% de procedimentos abertos. Esta distribuição desigual e a falta de dados desagregados por técnica impediram uma comparação quantitativa significativa sobre o impacto da abordagem cirúrgica no risco de STA.

A estratificação por região geográfica ou nível socioeconômico revelou padrões interessantes, embora novamente descritivos. Estudos conduzidos em países de alta renda (EUA, Canadá, França, Arábia Saudita) apresentaram incidências

variando de 2,4% a 20%. O único estudo de um contexto de renda média-baixa (Ndoye *et al.*, 2023, Senegal) reportou incidência zero, um achado que pode refletir diferenças na vigilância pós-operatória, definições de caso, acesso a diagnóstico por imagem ou, potencialmente, fatores genéticos ou clínicos da população.

Finalmente, uma análise exploratória da evolução temporal não demonstrou uma tendência clara de redução nas taxas de STA ao longo das décadas. O estudo mais antigo (Wales *et al.*, 2001, dados de 1994-1998) apresentou a incidência mais alta (20%), enquanto estudos de períodos intermediários e recentes (2000-2023) mostraram taxas agrupadas em torno de 3-5%. Esta observação preliminar não sugere uma melhoria sistemática nos desfechos ao longo do tempo, mas pode estar confundida por diferenças no desenho dos estudos, tamanho das amostras e critérios diagnósticos.

Em síntese, as análises de subgrupos foram severamente limitadas pela natureza agregada dos dados dos estudos observacionais incluídos, que não permitiram comparações pareadas dentro das coortes. A heterogeneidade observada parece derivar de uma combinação complexa de fatores, incluindo práticas clínicas variáveis (transfusão), contextos de saúde diversos e, principalmente, definições inconsistentes do desfecho principal.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions), específica para estudos observacionais. Foram avaliados sete domínios principais: (1) viés devido à confusão, (2) viés na seleção dos participantes, (3) viés na classificação da intervenção (cirurgia), (4) viés devido a desvios da intervenção pretendida, (5) viés devido a dados faltantes, (6) viés na mensuração dos desfechos e (7) viés na seleção do resultado reportado.

O sumário da avaliação (Tabela 2) revelou um risco de viés geral moderado a sério em toda a evidência. O principal foco de preocupação residiu no domínio do viés devido à confusão, classificado como de risco sério para todos os estudos, uma vez que nenhum realizou ajuste estatístico robusto para potenciais fatores de confusão importantes, como gravidade da doença falciforme, função pulmonar basal ou protocolos de analgesia pós-operatória. Adicionalmente, o domínio do viés na mensuração dos desfechos foi considerado de risco moderado a sério na maioria dos estudos, devido às definições heterogêneas e, em alguns casos, implícitas da STA.

Tabela 2. Avaliação do risco de viés (ROBINS-I) dos estudos incluídos.

Estudo (Autor, Ano)	Viés por Confusão	Viés de Seleção	Viés de Classificação da Intervenção	Viés por Desvios da Intervenção	Viés por Dados Faltantes	Viés de Mensuração do Desfecho	Viés na Seleção do Resultado Reportado	Julgamento Geral
Goodwin <i>et al.</i> (2016)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Moderado	Sério
Sinha <i>et al.</i> (2023)	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Moderado	Sério
Al-Salem & Issa (2012)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sério
Wales <i>et al.</i> (2001)	Sério	Sério	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Sério
Ndoye <i>et al.</i> (2023)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Sério	Moderado	Sério
Zinsou <i>et al.</i> (2019)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sério
El-Menoufy <i>et al.</i> (2019)	Sério	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Moderado	Sério

Fontes: Elaborado pelos Autores (2025).

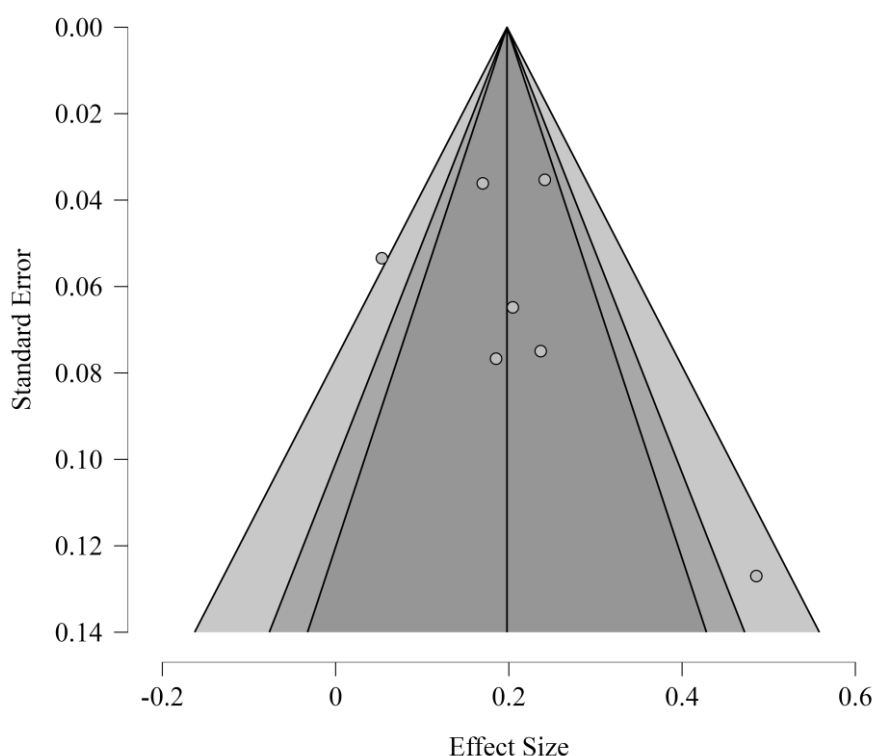
Os estudos com maior risco de viés potencial foram Sinha *et al.* (2023), por ser uma revisão sistemática agregando dados primários com metodologias potencialmente inconsistentes, e Goodwin *et al.* (2016) e Ndoye *et al.* (2023), por não

especificarem os critérios diagnósticos para STA, aumentando o risco de classificação errônea do desfecho. O estudo Wales *et al.* (2001), apesar de fornecer critérios diagnósticos objetivos, apresentou alto risco no domínio da confusão devido ao seu pequeno tamanho amostral e falta de ajuste.

Este perfil de risco de viés tem implicações diretas na interpretação dos resultados. A incidência agregada de 4,32% deve ser interpretada com cautela, pois é provavelmente uma subestimativa. O viés na mensuração do desfecho, associado à possível subnotificação em estudos com definições pouco claras, tende a reduzir a taxa aparente de complicações. Da mesma forma, a ausência de controle para fatores de confusão impede que se estabeleça uma relação causal direta entre a cirurgia e a STA, sem a influência de outras variáveis clínicas. Portanto, os resultados desta meta-análise representam a melhor estimativa disponível da literatura atual, mas refletem as limitações inerentes aos estudos observacionais sobre o tema.

A avaliação do viés de publicação foi realizada através de dois métodos complementares: inspeção visual de um funnel plot e aplicação do teste de regressão linear de Egger. O funnel plot (Figura 3) gráfico de dispersão que relaciona o tamanho do efeito de cada estudo (logit da proporção de STA) com sua precisão (erro-padrão inverso).

Figura 3. *Funnel plot* para avaliação de viés de publicação na meta-análise de incidência de STA pós-colecistectomia em AF pediátrica.



Fontes: Elaborado pelos Autores (2025).

O teste de Egger formal não demonstrou evidência estatística de assimetria significativa no funnel plot ($t = 0,680$, $df = 5$, $p = 0,527$). O intercepto da regressão foi de 0,138 (IC 95%: -0,087 a 0,362), intervalo de confiança que inclui o valor zero, reforçando a ausência de assimetria sistemática. A inspeção visual do funnel plot corrobora esta conclusão estatística, mostrando uma distribuição razoavelmente simétrica dos estudos em torno da estimativa combinada, sem um claro déficit de estudos em nenhum dos lados do gráfico, particularmente na região de menor precisão (base do gráfico).

Esta ausência de assimetria estatisticamente significativa sugere que a literatura disponível sobre o tema não sofre de um viés de publicação substancial, pelo menos na forma clássica de subpublicação de estudos com resultados negativos ou nulos. A presença do estudo de Ndoye *et al.* (2023) com incidência zero e tamanho amostral considerável contribui para a simetria observada. A distribuição visual também não sugere um viés do "pequeno estudo", onde estudos menores tenderiam a reportar sistematicamente efeitos maiores.

As implicações para os resultados desta meta-análise são positivas. A falta de evidência para viés de publicação aumenta a confiança de que a incidência agregada estimada de 4,32% representa de forma não enviesada o corpo de evidências existente. No entanto, é crucial considerar limitações inerentes a esta avaliação. O pequeno número de estudos incluídos ($n=7$) reduz substancialmente o poder do teste de Egger para detectar assimetria real, tornando-o propenso a falsos negativos. Além disso, o viés de publicação pode se manifestar em estágios anteriores, como na não realização ou não submissão de estudos, um fenômeno impossível de detectar por estes métodos. Portanto, embora encorajadora, a ausência de assimetria detectável não pode descartar completamente a possibilidade de viés de publicação, especialmente dada a natureza de complicação adversa do desfecho em estudo.

Além da incidência primária, os estudos incluídos forneceram informações limitadas, porém relevantes, sobre aspectos adicionais da STA pós-operatória. Quanto aos fatores associados, apenas o estudo de Zinsou *et al.* (2019) realizou uma análise exploratória, não identificando associação estatística entre o desenvolvimento de STA e variáveis como idade, genótipo ou níveis de hemoglobina pré-operatória. Nenhum outro estudo investigou formalmente preditores de risco.

O tempo médio para o aparecimento dos sintomas de STA foi esparsamente reportado. O estudo que forneceu mais detalhes, Wales *et al.* (2001), indicou que os três casos ocorreram entre o segundo e o quinto dia de pós-operatório. Dados sobre a gravidade dos casos foram igualmente escassos. El-Menoufy *et al.* (2019) reportou que seu único caso exigiu admissão em UTI, sugerindo um quadro de maior severidade.

Várias outras complicações pós-operatórias foram mencionadas em conjunto com a STA, incluindo crises álgicas vaso-oclusivas (em múltiplos estudos), sangramento e infecção do sítio cirúrgico. O tempo médio de internação hospitalar variou entre os estudos, mas uma comparação direta foi prejudicada pela falta de dados estratificados entre pacientes que desenvolveram STA e aqueles que não desenvolveram. De forma geral, internações prolongadas foram associadas à ocorrência de complicações. Informações sobre resultados a longo prazo especificamente para os pacientes que tiveram STA, como função pulmonar residual ou risco de novos episódios, estiveram ausentes em todos os estudos incluídos.

Em resumo, enquanto a meta-análise conseguiu estimar a incidência do evento, a literatura atual é marcada por uma escassez crítica de dados sobre a história natural, fatores de risco, gravidade e consequências a longo prazo da STA após colecistectomia nesta população pediátrica vulnerável. Esta é uma lacuna de conhecimento significativa que direciona necessidades futuras de pesquisa.

Esta meta-análise fornece a primeira estimativa quantitativa agregada da incidência de STA após colecistectomia em crianças com AF. A principal descoberta indica que aproximadamente 4,3% (IC 95%: 2,4% – 6,0%) dos pacientes pediátricos desenvolvem essa complicação pulmonar grave no período pós-operatório, com uma variação prevista entre 0,4% e 7,4% em contextos clínicos futuros. Este resultado demonstrou robustez notável nas análises de sensibilidade, mantendo-se consistente através de diferentes métodos estatísticos, transformações de dados e da exclusão de estudos influentes.

A força desta evidência, no entanto, é moderada por importantes limitações metodológicas. A estimativa foi derivada de um número limitado de estudos observacionais ($n=7$), que apresentaram heterogeneidade metodológica substancial ($I^2 = 57,7\%$), principalmente quanto à definição do próprio desfecho. A avaliação do risco de viés revelou preocupações sérias, especialmente no controle para fatores de confusão e na mensuração padronizada da STA. Apesar dessas limitações, a ausência

de detecção de viés de publicação e a consistência interna das análises sustentam a validade do resultado principal como a melhor síntese disponível da literatura atual.

4. Discussão

Esta meta-análise estabelece que aproximadamente 1 em cada 23 crianças (4,3%, IC 95%: 2,4-6,0%) com AF submetidas à colecistectomia desenvolverá STA no período pós-operatório. Clinicamente, este não é um risco negligenciável. A STA é a principal causa de morte e de insuficiência respiratória aguda nesta população, frequentemente exigindo admissão em UTI, oxigenoterapia intensiva e, em casos graves, ventilação mecânica. Portanto, esta incidência de 4,3% representa uma complicação grave e potencialmente fatal que deve ser ponderada contra os benefícios incontestáveis da cirurgia no alívio da sintomatologia biliar e na prevenção de colecistite aguda ou pancreatite. Para o consentimento informado, este dado quantitativo é fundamental, permitindo uma comunicação transparente com as famílias sobre os riscos reais, além dos habituais riscos cirúrgicos gerais (Desine *et al.*, 2020; Khalaf & Mahmood, 2022; Zeineddin *et al.*, 2024).

Nossos achados estão em parcial concordância com a literatura esparsa existente. Estudos anteriores, frequentemente com amostras pequenas ou em populações adultas, sugeriam taxas variáveis, mas nossa estimativa agregada fornece uma medida mais precisa. É notável que a incidência de STA pós-cirúrgica parece ser significativamente maior do que a taxa basal de STA em crises vaso-oclusivas não cirúrgicas em crianças com AF, que gira em torno de 10-20% ao ano para eventos totais, mas muito menor para eventos graves desencadeados por um estressor específico. Isto reforça o ato cirúrgico como um potente desencadeador independente. A comparação com outros procedimentos cirúrgicos em AF é limitada por dados escassos, mas sugere que a colecistectomia pode carregar um risco intermediário, menor que esplenectomias maiores, mas considerável (Baijal; Dalal & Kanjia, 2024; Han; Hensch & Tubman, 2021; Schyrr *et al.*, 2020; Snyder *et al.*, 2021).

A heterogeneidade substancial ($I^2 = 57,7\%$) observada entre os estudos não é meramente um obstáculo estatístico, mas um reflexo informativo da variabilidade na prática clínica real. A incidência variou de 0% a 20%, espelhando diferenças profundas em protocolos institucionais, definições de caso e contextos de saúde. Por exemplo, o estudo com incidência zero (Senegal) e o com 20% (Canadá, anos 90) representam extremos que provavelmente capturam diferenças na vigilância pós-operatória, acesso a diagnóstico por imagem, e, crucialmente, nas filosofias de manejo perioperatório, como o uso liberal versus restritivo de transfusões profiláticas. Esta variação não enfraquece o achado principal, mas o contextualiza, indicando que o risco não é imutável e pode ser modulado por práticas clínicas padronizadas (Daswani *et al.*, 2016; de'Angelis *et al.*, 2018; Dessap *et al.*, 2025; Muroi *et al.*, 2015).

Os resultados desta meta-análise possuem implicações diretas e práticas para equipes cirúrgicas, hematologistas e pediatras. Primeiramente, o aconselhamento pré-operatório deve ser aprimorado. O risco de ~4% para uma complicação grave como a STA deve ser comunicado de forma clara e contextualizada às famílias, integrando-o ao processo de consentimento informado. É crucial equilibrar esta informação com os riscos de se não operar, como a colecistite aguda, que em pacientes com AF tem curso mais grave. Esta comunicação deve enfatizar a necessidade de vigilância ativa no pós-operatório, preparando a família para reconhecer precocemente sinais de alerta, como febre, tosse ou dificuldade respiratória (Blakey *et al.*, 2024; Carlson *et al.*, 2022; Schyrr *et al.*, 2020).

A otimização do manejo perioperatório emerge como a principal alavanca para potencialmente reduzir o risco. Embora nossa análise não tenha permitido uma conclusão definitiva, os dados sugerem que protocolos rigorosos de transfusão (simples ou exsanguíneo-transfusão) podem desempenhar um papel protetor, merecendo consideração individualizada, especialmente em pacientes com histórico prévio de STA ou anemia mais grave. Paralelamente, um pilar fundamental é a agressiva hidratação intravenosa, analgesia multimodal (priorizando opioides com cautela e associando adjuvantes) e oxigenação suplementar para prevenir hipóxia. A monitorização respiratória padrão deve incluir, no mínimo, aferição

frequente da saturação periférica de oxigênio e exame pulmonar rigoroso nas primeiras 72-96 horas pós-operatórias, período de maior incidência (Niazi *et al.*, 2022; Rambaud *et al.*, 2022; Salvi; Solomon & Cowles, 2022).

Finalmente, os dados reforçam a importância da seleção criteriosa de pacientes e do timing cirúrgico. A cirurgia eletiva em pacientes sintomáticos (cólica biliar recorrente) parece ter benefício claro que supera o risco de 4%. Para portadores assintomáticos de colelitíase, a decisão deve ser individualizada, pesando o risco cirúrgico contra o risco vitalício de complicações biliares. Não há evidência para indicar uma idade ideal para a cirurgia, mas o preparo clínico é mandatório: a operação deve ser realizada com a doença falciforme em sua melhor condição basal estável, idealmente em centro com experiência no manejo desta população e com acesso a UTI pediátrica.

Esta revisão sistemática revelou não apenas uma estimativa de incidência, mas também expôs lacunas críticas de conhecimento que limitam a otimização do cuidado. A mais premente é a ausência de dados sobre fatores de risco preditivos. Não sabemos quais marcadores clínicos (idade, sexo, número de crises prévias), laboratoriais (níveis de hemoglobina fetal, contagem de leucócitos, biomarcadores inflamatórios) ou genéticos (além do genótipo SS básico, como haplótipos beta-globina) podem identificar a criança com maior risco de desenvolver STA pós-operatória. Da mesma forma, o papel de comorbidades específicas, como asma, hipertensão pulmonar ou histórico prévio de STA grave, permanece não quantificado, impedindo uma estratificação de risco precisa.

Outra lacuna fundamental é a falta de uma definição padronizada e operacional de STA no contexto perioperatório. A heterogeneidade nas definições entre os estudos, variando de critérios clínicos rigorosos a menções implícitas, introduz um viés considerável e dificulta comparações. É necessário estabelecer critérios diagnósticos claros que diferenciem a STA de outras complicações pulmonares comuns no pós-operatório, como atelectasia, pneumonia aspirativa ou edema pulmonar, garantindo a precisão do diagnóstico e a homogeneidade dos dados futuros.

Por fim, há uma ausência quase completa de dados sobre os desfechos de longo prazo. Ignoramos completamente as sequelas pulmonares residuais após um episódio de STA pós-cirúrgica, seu impacto no curso futuro da doença falciforme (maior frequência de crises? progressão mais rápida da doença pulmonar crônica?) e o risco de STA recorrente em cirurgias futuras. Esta falta de informação prejudica o aconselhamento sobre o prognóstico a longo prazo após a ocorrência da complicação. Preencher estas lacunas é essencial para avançar de uma estimativa de risco populacional para um manejo verdadeiramente individualizado e preventivo.

Nossos achados devem ser interpretados à luz de limitações importantes, tanto das evidências primárias quanto da própria síntese. Em primeiro lugar, as limitações inerentes aos estudos primários são substanciais. Todos os estudos incluídos eram observacionais e retrospectivos, apresentando alto risco de viés de confusão. Nenhum deles realizou ajuste estatístico robusto para fatores prognósticos fundamentais, como gravidade da doença falciforme, função pulmonar basal ou protocolos específicos de analgesia, deixando aberta a possibilidade de que a associação entre cirurgia e STA seja confundida por estes fatores. Adicionalmente, a heterogeneidade extrema nas definições de STA, variando de critérios objetivos a menções implícitas, introduz um viés de mensuração que provavelmente resultou em subnotificação do desfecho em alguns estudos, tendendo a subestimar a incidência real.

Quanto às limitações desta meta-análise, o pequeno número de estudos incluídos (n=7) é a mais relevante. Isto reduziu a precisão da estimativa agregada e, principalmente, impossibilitou a realização de análises de subgrupo estatisticamente robustas para investigar fontes específicas da heterogeneidade, como o efeito de protocolos de transfusão ou técnica cirúrgica. Metodologicamente, a presença de um estudo com proporção extrema (0%) exigiu o uso de transformações estatísticas específicas, que, embora adequadas, acrescentam complexidade à interpretação.

Finalmente, a avaliação de viés de publicação tem poder limitado. O teste de Egger não significativo ($p=0,527$) deve ser visto com cautela, pois seu poder estatístico é muito baixo com apenas sete estudos, tornando-o incapaz de detectar

assimetria real no funnel plot. Portanto, não podemos descartar a possibilidade de que estudos com resultados nulos ou negativos (baixa incidência de STA) tenham permanecido não publicados, o que, se verdadeiro, poderia inflar nossa estimativa de incidência agregada. Apesar destas limitações, esta síntese representa a melhor evidência quantitativa disponível atualmente para informar a prática clínica.

5. Conclusão

Em conclusão, esta meta-análise demonstra que a STA é uma complicação grave e não rara, ocorrendo em aproximadamente 4,3% das colecistectomias em crianças com AF. A mensagem central para o clínico é dupla: primeiro, este risco é significativo o suficiente para demandar vigilância ativa e protocolos preventivos rigorosos, a ampla variação observada entre centros (0-20%) sugere que tal risco pode ser modificado pela qualidade do cuidado perioperatório.

Com base nesta evidência, recomendamos que a prática clínica incorpore ações específicas. O aconselhamento pré-operatório deve incluir a comunicação transparente deste risco (~1 em 23). Recomenda-se a adoção de um protocolo perioperatório padronizado que inclua: 1) otimização clínica prévia; 2) consideração individualizada de transfusão profilática, especialmente em pacientes de alto risco; 3) hidratação vigorosa, analgesia multimodal e oxigenoterapia suplementar; e 4) monitorização respiratória estruturada por pelo menos 96 horas no pós-operatório, com baixo limiar para investigação radiológica.

Para superar as limitações da evidência atual, pesquisas futuras são urgentes. Prioridade máxima deve ser dada a estudos prospectivos multicêntricos que utilizem uma definição padronizada e operacional de STA pós-operatória. Estes estudos devem buscar identificar fatores de risco clínicos e laboratoriais para o desenvolvimento de escores de predição de risco válidos. Finalmente, há necessidade premente de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia de intervenções preventivas específicas, como diferentes protocolos de transfusão, estratégias de analgesia ou regimes de incentivo respiratório, visando reduzir a incidência desta temível complicação e melhorar a segurança cirúrgica nesta população vulnerável.

Referências

- Al-Salem, A. H. & Issa, H. (2012). Laparoscopic Cholecystectomy in Children With Sickle Cell Anemia and the Role of ERCP. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 22(2), 139–42.
- Baijal, R., Dalal, P. & Kanjia, M. (2024). Preoperative Transfusion and Sickle Cell Disease in the Pediatric Patient. *Transfusion*. 14, 15.
- Bathla, T. *et al.* (2024). End organ affection in sickle cell disease. *Cells*. 13(11), 934.
- Blakey, A. O. *et al.* (2024). Characterizing medical decision-making in sickle cell disease during childhood: Qualitative perspectives of caregivers. *Pediatric Blood & Cancer*. 71(12), e31307.
- Carlson, M. M. *et al.* (2022). Family-centered communication in pediatric sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*. 69(12), e30016.
- Costa Neto, P. L. O. & Bekman, O. R. (2009). *Análise estatística da decisão*. Editora Blucher.
- Daswani, D. D. *et al.* (2016). Accuracy of point-of-care lung ultrasonography for diagnosis of acute chest syndrome in pediatric patients with sickle cell disease and fever. *Academic Emergency Medicine*. 23(8), 932–40.
- De'Angelis, N. *et al.* (2018). Low-impact laparoscopic cholecystectomy is associated with decreased postoperative morbidity in patients with sickle cell disease. *Surgical endoscopy*. 32(5), 2300–11.
- Desine, S. *et al.* (2020). The meaning of informed consent: Genome editing clinical trials for sickle cell disease. *AJOB Empirical Bioethics*. 11(4), 195–207.
- Dessap, A. M. *et al.* (2025). Guidelines for the management of emergencies and critical illness in pediatric and adult patients with sickle cell disease. *Annals of Intensive Care*. 15(1), 74.
- El-Menoufy, M. A. M. & El-Barbary, H. & Raslan, S. (2019). Asymptomatic gallstones in patients with sickle cell disease: to wait or to operate? *The Egyptian Journal of Haematology*. 44(1), 28.
- Goodwin, E. F. *et al.* (2017). Elective cholecystectomy reduces morbidity of cholelithiasis in pediatric sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer*. 64(1), 113–20.

- Han, H., Hensch, L. & Tubman, V. N. (2021). Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology*. 2021(1), 696–703.
- Khalaf, Z. & Mahmood, M. (2022). Acute chest syndrome in post-operative sickle cell disease patients: a systematic review of predisposing factors and interventions. *Surgery in Practice and Science*. 11, 100143.
- Klings, E. S. & Steinberg, M. H. (2022). Acute chest syndrome of sickle cell disease: genetics, risk factors, prognosis, and management. *Expert Review of Hematology*. 15(2), 117–25.
- Martins, R. A. *et al.* (2017). Cholelithiasis and its complications in sickle cell disease in a university hospital. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 39(1), 28–31.
- Mattson, A. *et al.* (2023). Laparoscopic cholecystectomy in children: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon*. 21(3), e133–e141.
- Mohamed, S. O. *et al.* (2021). Correlates of gallbladder stones among patients with sickle cell disease: A meta-analysis. *JGH Open*. 5(9), 997–1003.
- Muroni, M. *et al.* (2015). Prophylactic laparoscopic cholecystectomy in adult sickle cell disease patients with cholelithiasis: a prospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 22, 62–6.
- Ndoye, N. A. *et al.* (2024). Gallstones: Management of the Sickle Cell Child. In: Lunevicius, R. (org.). *Gallstone Disease - Newer Insights and Current Trends*. IntechOpen, 2024. <https://www.intechopen.com/chapters/88388>.
- Niazi, M. R. K. *et al.* (2022). Management of acute chest syndrome in patients with sickle cell disease: a systematic review of randomized clinical trials. *Expert Review of Hematology*. 15(6), 547–58.
- Pereira, A. S. *et al.* (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Rambaud, E. *et al.* (2022). Risks and benefits of prophylactic transfusion before cholecystectomy in sickle cell disease. *Journal of Clinical Medicine*. 11(14), 3986.
- Saïdou, A. *et al.* (2025). Does cholecystectomy in patients with sickle cell disease reduce vaso-occlusive crises? A study conducted in two referral hospitals in Niger. *Journal of Visceral Surgery*. Doi : 10.1016/j.jviscsurg.2025.11.004.
- Salvi, P. S., Solomon, D. G. & Cowles, R. A. (2022). Preoperative transfusion and surgical outcomes for children with sickle cell disease. *Journal of the American College of Surgeons*. 235(3), 530–8.
- Schyrr, F. *et al.* (2020). Perioperative care of children with sickle cell disease: a systematic review and clinical recommendations. *American Journal of Hematology*. 95(1), 78–96.
- Shitsuka, R. *et al.* (2014). *Matemática fundamental para tecnologia*. (2ed). Editora Érica.
- Snyder, C. W. *et al.* (2021). Risk factors for complications after abdominal surgery in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 56(4), 711–6.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9. Doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.
- Sundd, P., Gladwin, M. T. & Novelli, E. M. (2019). Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 14(1), 263–92.
- Wales, P. W. *et al.* (2001). Acute chest syndrome after abdominal surgery in children with sickle cell disease: Is a laparoscopic approach better? *Journal of Pediatric Surgery*. 36(5), 718–21.
- Zeineddin, A. *et al.* (2024). Early Cholecystectomy in patients with Sickle Cell Disease with uncomplicated cholelithiasis is Associated with Better outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 238(4), 543–50.
- Zinsou, T. G. J. *et al.* (2019). Prophylactic cholecystectomy by low-impact laparoscopy in drepanocyte children after selective transfusion exchange: the result of a monocentric study. *The Journal of Medical Research*. 5(5), 185–9.