



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto**  
**Programa de Pós-graduação em Enfermagem**

---

**MATHEUS QUERINO DA SILVA**

**ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO FATOR  
PROTETOR DA FORMAÇÃO DE CÁLCULOS  
BILIARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
CIRURGIA BARIÁTRICA: ESTUDO CLÍNICO  
RANDOMIZADO.**

**São José do Rio Preto**  
**2024**

**MATHEUS QUERINO DA SILVA**

**ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO FATOR  
PROTETOR DA FORMAÇÃO DE CÁLCULOS  
BILIARES EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
CIRURGIA BARIÁTRICA: ESTUDO CLÍNICO  
RANDOMIZADO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, para obtenção do Título de Mestre.

Área de Concentração: Processo de Trabalho em Enfermagem e Saúde.

Linha de Pesquisa: Cuidados de enfermagem e de saúde nos ciclos de vida.

Grupo de Pesquisa: - Cirurgia Bariátrica

Financiamento: Pesquisa realizada com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES). Código de financiamento 001

Orientador: Prof. Dr. ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR

**São José do Rio Preto  
2024**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESSE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

**Ficha Catalográfica (a ser impressa no anverso da folha de rosto)**

Silva, MQ. Ácido ursodesoxicólico como fator protetor da formação de cálculos biliares em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica: estudo clínico randomizado.  
/ MATHEUS QUERINO DA SILVA.

São José do Rio Preto; 2024. 50 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Processo de Trabalho em Enfermagem e Saúde.

Linha de Pesquisa: Cuidados de enfermagem e de saúde nos ciclos de vida.

Grupo de Pesquisa: Cirurgia Bariátrica

Orientador: Prof. Dr. ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR

1.Obesidade; 2.Cirurgia Bariátrica; 3.Ácido ursodesoxicólico



## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. RITA DE CASSIA HELU MENDONÇA RIBEIRO  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

---

Prof. Dra. CAROLINA COLOMBELLI PACCA MAZARO  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

---

Prof. Dr. LUIZ GUSTAVO DE QUADROS  
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

---

Prof. Dr. FLAVIO FONTES PIROZZI  
Universidade Dos Grandes Lagos

São José do Rio Preto, \_\_/\_\_/\_\_

## AGRADECIMENTOS

Expresso minha mais profunda gratidão à minha filha, *Maria Antônia Querino da Silva*, por ser a luz que guia meus passos e por seu amor e apoio constantes, que são um verdadeiro conforto para minha alma.

À memória querida do meu saudoso pai, *Yalmo Querino da Silva*, presto homenagem eterna. Sua presença significativa em minha jornada é lembrada com carinho e gratidão, e sua sabedoria continua a inspirar-me, mesmo na falta que sinto de sua companhia física.

À minha mãe Antônia de Brites da Silva e meu irmão *Thiago Querino da Silva* manifesto meu sincero apreço. Seu apoio inabalável e amor incondicional são um alicerce essencial que me fortalece em todos os momentos.

Ao meu amigo *João Daniel de Souza Menezes* que caminha ao meu lado, sou grato por tudo e expresso minha profunda admiração. Sua presença e amizade é muito valiosa e sempre será.

Por último, ao meu orientador Prof. Dr. *Roberto Luiz Kaiser Junior*, transmito minha mais sincera gratidão. Sua orientação generosa e apoio constante foram fundamentais para meu crescimento acadêmico, e por isso sou imensamente grato.

## **EPÍGRADE**

"Uma vida calma e humilde trará mais felicidade do que a busca do sucesso e o desassossego constante que vem com ela".

**Albert Einstein.**

## SUMÁRIO

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Introdução</b>  | <b>15</b> |
| 1.1       | <i>Contexto</i>  | 15        |
| 1.2       | <i>Tratamento da obesidade</i>                                       | 17        |
| 1.3       | <i>Prevenção da colelitíase</i>                                      | 18        |
| <b>2</b>  | <b>Objetivo</b>  | <b>21</b> |
| 2.1       | <i>Objetivo geral</i>  | 21        |
| 2.2       | <i>Objetivo específicos</i>  | 21        |
| <b>3</b>  | <b>Métodos</b>   | <b>22</b> |
| 3.1       | <i>Questões Éticas</i>   | 22        |
| 3.2       | <i>Desenho do estudo</i>   | 22        |
| 3.3       | <i>Local de estudo</i>   | 22        |
| 3.4       | <i>Critérios de elegibilidade</i>                                    | 23        |
| 3.5       | <i>Riscos e benefícios</i>   | 23        |
| 3.6       | <i>Tamanho população</i>   | 24        |
| 3.7       | <i>Método</i>  | 24        |
| 3.8       | <i>Análise Estatística</i>   | 25        |
| <b>4.</b> | <b>Resultados</b>  | <b>26</b> |
| 4.1       | <i>Análise descritiva da amostra</i>                                 | 30        |
| 4.2       | <i>Análise descritiva dos exames de ultrassonografia realizadas</i>  |           |
| 4.3       | <i>Análise de sobrevida livre de doença – método de Kaplan-Meier</i> | 32        |
| <b>5</b>  | <b>Discussão</b>   | <b>35</b> |
| 5.1       | <i>Contexto</i>  | 35        |
| 5.2       | <i>Cirurgia Bariátrica e Litíase Biliar</i>                          | 37        |
| 5.3       | <i>Prevenção da colelitíase com AUDC</i>                             | 40        |
| <b>6</b>  | <b>Limitações do estudo</b>  | <b>41</b> |
| <b>7</b>  | <b>Conclusão</b>   | <b>42</b> |
| <b>8</b>  | <b>Financiamento</b>   | <b>46</b> |
| <b>9</b>  | <b>Referencias</b>   | <b>47</b> |
| <b>10</b> | <b>Anexo</b>   |           |

## LISTA DE FIGURAS

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Figura 1.</b> | <i>Bypass gástrico</i> (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”) | 15 |
| <b>Figura 2.</b> | <i>Sleeve Gástrico</i>  | 16 |
| <b>Figura 3.</b> | Mecanismo de ação AUDC  | 19 |
| <b>Figura 4.</b> | Fluxograma de inclusão amostral.  | 26 |
| <b>Figura 5.</b> | Curva de sobrevida  | 33 |

## LISTA DE TABELAS

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> | Dados demográficos e comorbidades dos pacientes do estudo.   | 27 |
| <b>Tabela 2.</b> | Dados antropométricos ( <b>PESO</b> ) dos pacientes ao longo do estudo.                                  | 28 |
| <b>Tabela 3.</b> | Dados antropométricos ( <b>IMC</b> ) dos pacientes ao longo do estudo.                                   | 29 |
| <b>Tabela 4</b>  | Frequências absolutas e relativas dos exames de ultrassonografia realizadas durante o período do estudo. | 31 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

|        |  |
|--------|--|
| AUDC   | Ácido ursodesoxicólico                                   |
| TCLE   | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido               |
| IMC    | Índice de massa corporal                                 |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                             |
| SPSS   | <i>Statistical Package for the Social Science</i>        |
| HDL    | <i>High Density Lipoproteins</i>                         |
| CEP    | Comitê de ética e Pesquisa                               |
| LDL    | <i>Low density liprotein</i>                             |
| TG     | Tireoglobulina   |
| US     | Ultrassonografia   |
| TGO    | Transaminase glutâmico-oxalacética                       |
| SBCBM  | Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica |
| ASMBS  | <i>American Society for Metabolic and Bariatric</i>      |
| TGP    | Transaminase glutâmica pirúvica                          |
| GGT    | Gama Glutamil Transferase                                |
| RYGB   | Gastroplastia em Y de <i>Roux</i>                        |
| $\rho$ | Coefficiente de correlação de <i>Spearman</i>            |
| $\pm$  | Desvio Padrão  |
| %      | Percentual   |

## RESUMO

SILVA, MQ. **Ácido ursodesoxicólico como fator protetor da formação de cálculos biliares em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica: estudo clínico randomizado.** Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2024.

**OBJETIVOS:** Avaliar a eficácia do ácido ursodesoxicólico com uso de dois meses, como fator protetor contra a litogenicidade biliar em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo clínico randomizado, prospectivo, longitudinal, com abordagem quantitativa e análise descritiva dos dados. Utilizou-se a ultrassonografia de abdômen superior como instrumento de pesquisa para avaliar a formação de cálculos biliares após a cirurgia bariátrica. Foi correlacionado os resultados com a administração ou não do ácido ursodesoxicólico por dois meses. Foi utilizada a curva de sobrevida cumulativa, construída pelo método de *Kaplan-Meier*. Sobrevida livre de doença (cálculo biliar) foi definida como o tempo entre o exame (ultrassonografia) pré-operatório com ausência de cálculo biliar e a data do cálculo documentado na ultrassonografia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa através da plataforma Brasil, sob o número CAAE 98802818.0.1001.8167. **RESULTADOS:** A amostra de 74 pacientes foi dividida em grupo de intervenção (47,3%) e controle (52,7%). No grupo de intervenção, 34,3% eram homens e 65,7% mulheres, enquanto no controle, 25,61% eram homens e 74,4% mulheres. O peso médio pré-cirúrgico foi de 123,06 kg no grupo de intervenção e 118,13 kg no controle, com um IMC médio de 42,34 kg/m<sup>2</sup> e 41,5 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Em cinco anos, 34 pacientes do grupo de intervenção não desenvolveram cálculos biliares, exceto um. No controle, 31 pacientes tiveram cálculos biliares. A curva de sobrevida livre de doença indicou 75,24 meses para o grupo de intervenção e 30,03 meses para o controle, com  $p < 0,001$  no teste log-rank de Mantel. **CONCLUSÃO:** O ácido ursodesoxicólico demonstrou ser eficaz na redução significativa de cálculos biliares no grupo de intervenção em comparação ao controle, destacando sua importância como agente protetor após a cirurgia bariátrica. Este estudo desafia paradigmas anteriores ao comprovar que o uso contínuo do medicamento nos dois primeiros meses pós-cirurgia é essencial para prevenir a litogenicidade biliar. O impacto social é significativo, pois a diminuição das complicações melhora a qualidade de vida dos pacientes e alivia a carga sobre os sistemas de saúde. A enfermagem tem papel fundamental para garantir o sucesso dessa intervenção. Enfermeiros são responsáveis por educar e orientar os pacientes sobre a importância da adesão ao tratamento, supervisionando a administração correta da medicação e oferecendo apoio contínuo. Essa atuação proativa da enfermagem não apenas melhora os resultados clínicos, mas também promove benefícios sociais ao capacitar pacientes para gerenciar sua saúde de forma eficaz.

**Descritores:** Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Ácido ursodesoxicólico

## ABSTRACT

SILVA, MQ. *Ursodeoxycholic acid as a protective factor against gallstone formation in patients undergoing bariatric surgery: randomized clinical study*. Dissertation (Master's) – Stricto Sensu Postgraduate Degree in Nursing, Faculty of Medicine of São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2024.

**OBJECTIVES:** To evaluate the efficacy of ursodeoxycholic acid used for two months as a protective factor against biliary lithogenicity in patients undergoing bariatric surgery. **MATERIALS AND METHODS:** This is a randomized, prospective, longitudinal clinical study with a quantitative approach and descriptive data analysis. Upper abdominal ultrasound was used as a research tool to assess the formation of gallstones after bariatric surgery. Results were correlated with the administration or non-administration of ursodeoxycholic acid for two months. The cumulative survival curve was constructed using the Kaplan-Meier method. Disease-free survival (gallstones) was defined as the time between the pre-operative ultrasound examination with no gallstones and the date of documented gallstones on ultrasound. The study was approved by the Research Ethics Committee through the Brazil platform, under number CAAE 98802818.0.1001.8167. **RESULTS:** The sample of 74 patients was divided into an intervention group (47.3%) and a control group (52.7%). In the intervention group, 34.3% were men and 65.7% were women, while in the control group, 25.61% were men and 74.4% were women. The mean pre-surgical weight was 123.06 kg in the intervention group and 118.13 kg in the control group, with an average BMI of 42.34 kg/m<sup>2</sup> and 41.5 kg/m<sup>2</sup>, respectively. After five years, 34 patients in the intervention group did not develop gallstones, except for one. In the control group, 31 patients had gallstones. The disease-free survival curve indicated 75.24 months for the intervention group and 30.03 months for the control group, with  $p < 0.001$  in the Mantel log-rank test. **CONCLUSION:** Ursodeoxycholic acid has proven to be effective in significantly reducing gallstones in the intervention group compared to the control, highlighting its importance as a protective agent after bariatric surgery. This study challenges previous paradigms by demonstrating that continuous use of the medication during the first two months post-surgery is crucial to prevent biliary lithogenicity. The social impact is significant, as reducing complications improves patients' quality of life and alleviates the burden on healthcare systems. Nursing plays a crucial role in ensuring the success of this intervention. Nurses are responsible for educating and guiding patients on the importance of adherence to treatment, supervising the correct administration of medication, and providing ongoing support. This proactive role of nursing not only improves clinical outcomes but also promotes social benefits by empowering patients to manage their health effectively.

**Descriptors:** Obesity; Bariatric surgery; Ursodeoxycholic acid.

## RESUMEN

SILVA, MQ. *Ácido ursodesoxicólico como factor protector contra la formación de cálculos biliares en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. estudio clínico aleatorizado.* Disertación (Maestría) – Postgrado Stricto Sensu en Enfermería. Facultad de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2024.

**OBJETIVOS:** *Evaluar la eficacia del ácido ursodesoxicólico utilizado durante dos meses como factor protector contra la litogenicidad biliar en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.*

**MATERIAL Y MÉTODOS:** *Se trata de un estudio clínico randomizado, prospectivo y longitudinal, con un enfoque cuantitativo y análisis descriptivo de los datos. Se utilizó la ultrasonografía abdominal superior como herramienta de investigación para evaluar la formación de cálculos biliares después de la cirugía bariátrica. Los resultados se correlacionaron con la administración o no del ácido ursodesoxicólico durante dos meses. Se utilizó la curva de supervivencia acumulada construida por el método de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de enfermedad (cálculo biliar) se definió como el tiempo entre el examen preoperatorio (ultrasonografía) sin cálculos biliares y la fecha de cálculo documentado en la ultrasonografía. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación a través de la plataforma Brasil, bajo el número CAAE 98802818.0.1001.8167. RESULTADOS:* La muestra de 74 pacientes se dividió en grupo de intervención (47,3%) y grupo de control (52,7%). En el grupo de intervención, el 34,3% eran hombres y el 65,7% mujeres, mientras que en el grupo de control, el 25,61% eran hombres y el 74,4% mujeres. El peso medio prequirúrgico fue de 123,06 kg en el grupo de intervención y 118,13 kg en el grupo de control, con un IMC medio de 42,34 kg/m<sup>2</sup> y 41,5 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Después de cinco años, 34 pacientes del grupo de intervención no desarrollaron cálculos biliares, excepto uno. En el grupo de control, 31 pacientes tuvieron cálculos biliares. La curva de supervivencia libre de enfermedad indicó 75,24 meses para el grupo de intervención y 30,03 meses para el grupo de control, con  $p < 0,001$  en la prueba log-rank de Mantel. **CONCLUSIÓN:** *El ácido ursodesoxicólico ha demostrado ser eficaz en la reducción significativa de cálculos biliares en el grupo de intervención en comparación con el grupo control, destacando su importancia como agente protector después de la cirugía bariátrica. Este estudio desafía paradigmas anteriores al demostrar que el uso continuo del medicamento durante los dos primeros meses post-cirugía es esencial para prevenir la litogenicidad biliar. El impacto social es significativo, ya que la disminución de complicaciones mejora la calidad de vida de los pacientes y alivia la carga sobre los sistemas de salud. La enfermería tiene un papel fundamental para garantizar el éxito de esta intervención. Los enfermeros son responsables de educar y orientar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia al tratamiento, supervisar la administración correcta del medicamento y ofrecer apoyo continuo. Este papel proactivo de la enfermería no solo mejora los resultados clínicos, sino que también promueve beneficios sociales al capacitar a los pacientes para gestionar su salud de manera efectiva.*

**Descriptores:** *Obesidad; Cirugía bariátrica; Ácido ursodesoxicólico.*

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contexto

A obesidade é uma condição crônica caracterizada por um acúmulo excessivo de gordura corporal, a ponto de afetar negativamente a saúde da pessoa acometida. Atualmente, tal condição representa um grande desafio para a sociedade, trazendo uma série de problemas em saúde. Entre esses problemas, estão doenças graves como problemas no coração e vasos sanguíneos, diabetes tipo II, hipertensão arterial, além de alguns tipos de câncer, incluindo os de estômago, esôfago, intestino, vesícula biliar, fígado, rins e mama<sup>(1)</sup>.

Além dos riscos à saúde física, a obesidade também traz danos psicossociais. Isso acontece porque muitas vezes a sociedade valoriza padrões estéticos específicos que não representam a realidade de todos, fazendo com que pessoas fora desses se sintam excluídas ou discriminadas. Essa pressão estética pode levar a problemas como depressão e ansiedade, devido à dificuldade de encaixe e ao enfrentamento psicossocial ineficaz. Quanto ao tratamento, existem várias abordagens disponíveis, tanto medicamentosas quanto não medicamentosas. Entre elas, a cirurgia bariátrica tem se destacado como uma opção eficaz para casos específicos de obesidade, ajudando pessoas a recuperarem saúde e qualidade de vida<sup>(1)</sup>.

A cirurgia bariátrica visa o tratamento da obesidade e das condições de saúde deterioradas pelo acúmulo de gordura corporal, aplicando diversas técnicas para reduzir o tamanho do estômago dos pacientes. Conforme orientações do Conselho Federal de Medicina, a elegibilidade para a cirurgia bariátrica é determinada por quatro critérios principais: índice de massa corporal (IMC), idade, comorbidades associadas e duração da obesidade<sup>(2)</sup>.

Assim, ao avaliar o IMC, a cirurgia é recomendada para pacientes com IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, sem considerar outras doenças, ou com IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> com presença de comorbidades. Pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> também podem ser considerados se tiverem comorbidades classificadas como "*graves*" por um especialista, além de uma avaliação de "*intratabilidade clínica da obesidade*" feita por um endocrinologista<sup>(2,3)</sup>.

Em relação à idade, o procedimento é desaconselhado para menores de 16 anos, exceto em casos de síndromes genéticas específicas. Para jovens nesta faixa etária, é necessário que os riscos sejam avaliados por dois cirurgiões bariátricos independentes

membros da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) e por uma equipe multidisciplinar<sup>(2,3)</sup>.

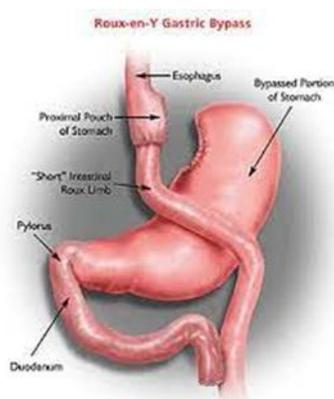
Esta equipe deve incluir profissionais de diversas especialidades, como cirurgiões bariátricos, endocrinologistas, cirurgiões vasculares, pneumologistas, cardiologistas, anesthesiologistas, psiquiatras, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros e outros, que juntos avaliarão a necessidade da cirurgia e trabalharão pela reeducação alimentar do paciente<sup>(2,3)</sup>. Para indivíduos com idade entre 18 e 65 anos, não há restrições específicas estabelecidas na literatura.

No entanto, pacientes acima de 65 anos requerem uma avaliação cuidadosa da equipe multidisciplinar para determinar a viabilidade da cirurgia, levando em conta o risco cirúrgico, a presença de comorbidades, a expectativa de vida e os potenciais benefícios do emagrecimento<sup>(2,3)</sup>.

Dessa forma, o tempo de duração da obesidade também é um fator relevante; o paciente deve ter um IMC estável e comorbidades em faixa de risco por pelo menos dois anos, além de ter tentado sem sucesso tratamentos convencionais para perda de peso<sup>(2,3)</sup>. Entre as várias técnicas cirúrgicas disponíveis, a Cirurgia *Sleeve* (Gastrectomia Vertical) e a Gastroplastia em Y de *Roux* (RYGB) são as mais realizadas no Brasil<sup>(3,4)</sup>.

O *Bypass* gástrico pela técnica de RYGB é um procedimento específico que cria uma pequena bolsa gástrica, isolando-a do restante do estômago e conectando-a diretamente ao intestino delgado (Figura 1), facilitando assim a rápida digestão dos alimentos. Este procedimento geralmente leva entre 45 e 90 minutos, com um período de internação de 1 a 3 dias<sup>(5,6)</sup>.

**Figura 1.** *Bypass* gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de *Roux*”).

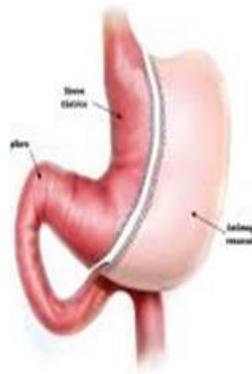


Fonte: Jair. I. *Bypass* gástrico <sup>(6)</sup>

O *Sleeve* Gástrico é um tipo de procedimento bariátrico que tende a apresentar resultados bastante satisfatórios. Com essa técnica, remove-se grande parte do estômago do paciente, transformando-o em um tubo estreito. Ao final da cirurgia se constrói um novo estômago, por meio da remoção de 70% a 80% do estômago original e do grampeamento da parte restante<sup>(4-6)</sup>.

O *Sleeve* também é realizado em torno de 1 hora e não altera o intestino delgado, sua atuação é realizada exclusivamente no estômago. O princípio da redução de peso se dá por meio do maior controle da fome e da saciedade, fazendo com que o indivíduo coma menos e com isso proporcione a redução do peso<sup>(5,6)</sup>.

**Figura 2.** *Sleeve* Gástrico



Fonte: Cirurgia da Obesidade *Sleeve* Gástrico <sup>(7)</sup>

## 1.2 Tratamento da obesidade

O tratamento cirúrgico da obesidade por meio da cirurgia de gastroplastia em Y de *Roux* e *Sleeve* tem se tornado cada vez mais popular nas últimas décadas. Os pacientes que se submetem a essa terapia podem desenvolver cálculos em vesícula biliar nos meses subsequentes ao procedimento, semelhante ao que ocorre em pessoas que emagrecem com tratamentos convencionais<sup>(8)</sup>. A perda de peso superior a 25% do peso inicial, está intrinsecamente relacionada a maior incidência da litogenicidade biliar (cálculo biliar)<sup>(9-11)</sup>.

Dentre os problemas relacionados à vesícula biliar encontrados na população obesa, a colelitíase, ou formação de cálculos na vesícula, é o mais comum. Dois fatores principais estão associados à essa predisposição para a doença: aumento nos níveis de colesterol circulante e aumento na taxa de colesterol total<sup>(10)</sup>.

Em condições anormais, o colesterol pode se precipitar na vesícula biliar, levando à formação de cálculos biliares de colesterol. Basicamente, a formação de cálculos biliares de colesterol se dá por um mecanismo dividido em três estágios: saturação, nucleação e crescimento. A saturação ocorre quando a bile se torna saturada de colesterol, pois a capacidade máxima de concentração foi ultrapassada<sup>(8-9)</sup>.

Fatores como pH, estrutura química dos sais biliares e pigmentos biliares podem influenciar na formação da litogenicidade. Após ocorrer a formação do núcleo, o crescimento do cálculo se dá de forma constante<sup>(9)</sup>.

Um dos fatores que pode levar à hipersecreção de colesterol na vesícula biliar pode ser um maior transporte de colesterol presente no plasma até a bile. Outro fator seria a regulação anormal das vias hepáticas que fazem a biossíntese de colesterol. De qualquer forma, quando em excesso, o colesterol livre é tóxico para a vesícula biliar, pois extrapola a capacidade da mucosa de eliminar composto tóxico. Fatores como a hipomotilidade, hipersecreção de mucina e sequestro da bile vesicular promovem a nucleação e aglomeração, dando origem aos cálculos<sup>(10)</sup>.

Essa clara associação entre a obesidade e o surgimento de cálculos na vesícula biliar está relacionada com dois fatores principais. O primeiro se deve ao fato de que o colesterol circulante no organismo aumenta quando os estoques do tecido adiposo são retirados<sup>(11)</sup>. O segundo é que a taxa de excreção de colesterol na bile também aumenta por esse motivo<sup>(11)</sup>. Os cálculos biliares se formam de acordo com a taxa de precipitação do colesterol na bile já saturada.

Devido a isto, indivíduos que passam por perda rápida de peso também apresentam uma tendência maior a desenvolver cálculos na vesícula biliar. *Wattchow* foi o primeiro a associar a relação entre ocorrência de colelitíase e a realização de cirurgia de redução gástrica com anastomose em Y de *Roux*<sup>(11,12)</sup>.

### **1.3 Prevenção da colelitíase**

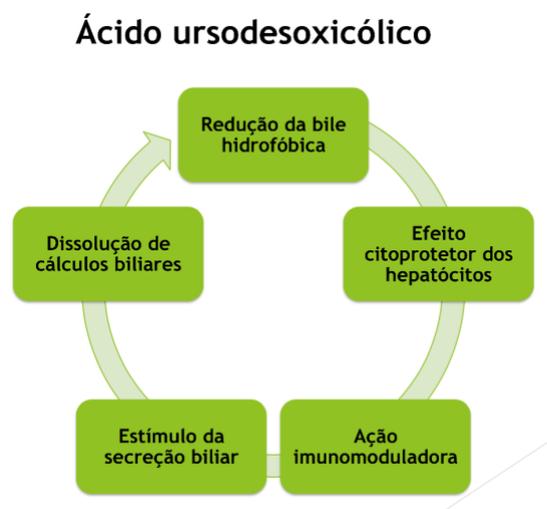
Sabe-se que alguns medicamentos podem ser utilizados para prevenir a formação de cálculos no período pós-cirúrgico. O ácido ursodesoxicólico é um desses

medicamentos, um ácido biliar presente na bile humana, embora em quantidade limitada (menos de 5% do total de ácidos biliares)<sup>(11-13)</sup>. O AUCD tem ação colerética, convertendo a bile litogênica em uma bile não litogênica, o que previne a formação de cálculos e favorece a dissolução gradual dos já existentes<sup>(13)</sup>.

Além disso, o AUCD difere de outros ácidos biliares di-hidroxiados por não apresentar atividade citotóxica. Ele atua reduzindo a absorção e síntese do colesterol, alterando a composição da bile de supersaturada para insaturada. Isso promove a solubilização do colesterol em micelas e a formação de complexos de cristais de colesterol líquido, acelerando sua remoção da vesícula biliar para o intestino, onde é inibida sua absorção e, conseqüentemente, eliminado<sup>(10,13)</sup>.

Existem cinco mecanismos de ação associados ao ácido ursodesoxicólico (AUCD). Primeiro, ele reduz a bile hidrofóbica. Segundo, atua como um efeito citoprotetor nas membranas dos hepatócitos e células dos ductos biliares. Terceiro, tem ação imunomoduladora<sup>(13)</sup>. Quarto, estimula a secreção biliar. E quinto, promove a dissolução de cálculos biliares (*gallstones*)<sup>(14-15)</sup>.

**Figura 3.** Mecanismo de ação AUCD



Fonte: autores

O medicamento também oferece benefícios por meio do equilíbrio favorável entre ácidos biliares hidrofílicos e hidrofóbicos<sup>(13)</sup>. Ele inibe a absorção de ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos no íleo, protegendo as membranas dos hepatócitos e prevenindo danos celulares, apoptose, necrose hepática e, conseqüentemente, fibrose e cirrose<sup>(15)</sup>.

Além disso, a administração contínua de AUDC aumenta o transporte canalicular e o fluxo biliar. Seus efeitos anticoléstáticos incluem a proteção das membranas da árvore biliar e o estímulo da secreção biliar comprometida, reduzindo as propriedades citotóxicas dos sais biliares, como litocolato, desoxicolato e quenodesoxicolato, que estão elevados em pacientes com doenças hepáticas crônicas<sup>(10,14-15)</sup>.

A terapia com AUDC melhora os testes de função hepática, como fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama-glutamil transferase, além de aliviar sintomas como prurido e fadiga<sup>(13-14)</sup>.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia do ácido ursodesoxicólico com uso de dois meses, como fator protetor contra a litogenicidade biliar em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, uma vez que a incidência de perda de peso é maior nesse período.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os benefícios do ácido ursodesoxicólico 300 mg diário por dois meses em relação à colecistectomia na profilaxia da colelitíase após *Bypass* gástrico.
- Correlacionar a utilização do Ursacol com imagens ultrassonográficas seriadas, por um período de 1, 3, 6 meses, 1 ano e 5 anos.
- Avaliar o tempo de formação de cálculo biliar correlacionada imagem ultrassonográficas.
- Demonstrar o impacto da não prevenção na litogenicidade, pelo período estudado.

### **3 MÉTODOS**

#### **3.1 Questões Éticas**

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) via plataforma Brasil e de acordo com a Resolução CNS n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e teve aprovação sob número CAAE 98802818.0.1001.8167. Os participantes foram convidados a expressar sua anuência consciente em participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todas as informações necessárias sobre a participação do participante foram expostas de forma clara e a preservação do anonimato foi primordial. Além disso, a participação foi voluntária e sem qualquer tipo de discriminação aos que recusaram participar e os pesquisadores deixaram os participantes cientes dos objetivos da pesquisa, da natureza sigilosa das informações, do resguardo do anonimato e da possibilidade da desistência a qualquer tempo caso desejarem.

#### **3.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo clínico randomizado, prospectivo, longitudinal, com abordagem quantitativa e análise descritiva dos dados. O instrumento de pesquisa foi ultrassonografia de abdômen superior para avaliar a formação de cálculos biliares após cirurgia bariátrica e concomitante administração do medicamento AUDC diários na dose de 300 mg por 2 meses. A avaliação ultrassonográfica foi realizada em diferentes tempos estipulados após a inclusão do participante.

O AUDC utilizado foi o Ursacol® (duas cápsulas de 150 mg cada, totalizando 300 mg por dia, por um período de 2 meses), fornecido pelo laboratório *Zambo*.

#### **3.3 Local do estudo**

Kaiser Clínica. R. XV de Novembro, 3975 - Vila Redentora, São José do Rio Preto - SP, 15015-110

### **3.4 Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos participantes com idades entre 18 e 70 anos, com índice de massa corporal (IMC) de 35 kg/m<sup>2</sup> ou mais, acompanhado de comorbidades como hipertensão, diabetes tipo II, dislipidemia, apneia do sono, entre outras, conforme as normas do Conselho Federal de Medicina. Também foram incluídos indivíduos com IMC de 40 kg/m<sup>2</sup> ou mais, com ou sem comorbidades. Todos os participantes tinham indicação cirúrgica para *Bypass* Gástrico sem anel, com aceite pela equipe multidisciplinar para realizar a cirurgia bariátrica.

Foram excluídos do estudo indivíduos que haviam passado por qualquer tipo de cirurgia bariátrica ou colecistectomia antes do início deste estudo. Também foram excluídos aqueles com transtornos neurológicos ou lesões prévias significativas, como dano cerebral, demência, convulsões, ou lesão cerebral traumática, devido a incompatibilidade de manutenção do tratamento proposto neste estudo.

Indivíduos com histórico de abuso de drogas ilícitas ou álcool, histórico de câncer, alergia ao ácido ursodesoxicólico ou a qualquer componente da formulação, úlcera péptica ativa, doença intestinal inflamatória, e outras condições que poderiam afetar a absorção dos componentes da medicação foram igualmente excluídos.

Adicionalmente, pessoas com cólicas biliares frequentes, inflamação aguda da vesícula biliar ou trato biliar, oclusão do trato biliar, comprometimento da contratilidade da vesícula biliar, ou cálculos biliares calcificados radiopacos não foram incluídas no estudo, por já responderem o objeto de estudo deste trabalho.

### **3.5 Riscos e Benefícios**

Sob o ponto de vista ético, o estudo apresenta alguns riscos direto ao participante, tais como hematomas, infecção e dor no local injeção para a punção de coleta de exames; em relação ao uso do ácido ursodesoxicólico os sintomas frequentes podem ser náuseas, vômitos, dor abdominal tipo cólica e diarreia. O estudo apresentou o benefício direto ao participante através do possível diagnóstico precoce de cálculo biliar. Além disto, os resultados dessa pesquisa trarão benefícios para outras pessoas através dos resultados deste estudo.

### 3.6 Tamanho população

O tamanho da população estipulada para este estudo foi de: 40 participantes para o grupo intervenção (uso do AUDC 300 mg diário por um período de 2 meses consecutivos) e 40 participantes para o grupo controle (grupo sem uso de nenhuma substância ativa).

80 participantes geral = 40 participantes controle + 40 participantes intervenção

### 3.7 Método

Os pacientes da Clínica Kaiser que atenderam aos critérios de elegibilidade foram convidados para o estudo. A equipe de pesquisa entrou em contato com eles durante as consultas médicas para explicar o estudo e pedir sua participação. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), permitindo que os pesquisadores acessassem seus prontuários médicos. Isso foi feito para coletar informações sociodemográficas e dados de exames de ultrassom do abdômen superior.

Os participantes do estudo foram randomizados aleatoriamente em dois grupos, cada um com 40 pessoas. Um desses grupos recebeu o medicamento Ursacol® (duas cápsulas de 150 mg cada, totalizando 300 mg por dia, por um período de 2 meses), fornecido pelo laboratório *Zambon*, para ser tomado oralmente todos os dias durante dois meses após a cirurgia de *Bypass* gástrico.

O outro grupo, o qual não recebeu o medicamento após a cirurgia, foi acompanhado pelo mesmo período de 5 anos, realizando exames e avaliações no mesmo período. A pesquisa atingiu seu objetivo com a formação de cálculo biliar em um paciente, que então foi excluído do estudo.

Ambos os grupos foram submetidos a avaliações em intervalos específicos: 1 mês, 3 meses, 6 meses, 1 ano e 5 anos após a cirurgia. Essas avaliações incluíram ultrassonografias do abdômen superior para verificar a condição da vesícula biliar, além de exames laboratoriais como colesterol total e suas frações, e glicemia de jejum.

Os resultados foram registrados e analisados usando o programa *Microsoft Excel* para a análise estatística subsequente.

### 3.8 Análise Estatística

Os dados foram recebidos cadastrados no *Excel*. Posteriormente, foram importados para o *software IBM-SPSS Statistics* versão 29 (*IBM Corporation, NY, USA*) para análise exploratória e comparativa dos dados.

A análise exploratória dos dados incluiu as estatísticas descritivas, média, desvio-padrão, quartis, valor mínimo e valor máximo para variáveis numéricas e número e proporção para variáveis categóricas. Para análise do comportamento das variáveis contínuas, considerou-se as estatísticas descritivas, gráficos de histograma e *boxplot* e o teste específico para o pressuposto teórico de normalidade *Shapiro Wilk*<sup>(16)</sup>.

Curva de sobrevida cumulativa foi construída pelo método de *Kaplan-Meier*<sup>(17)</sup>. Sobrevida livre de doença (cálculo biliar) foi definida como o tempo entre o exame (ultrassonografia) pré-operatório com ausência de cálculo biliar e a data do cálculo documentado na ultrassonografia. O tempo foi calculado (em meses) entre a data do ultrassom realizado no pré-operatório e a data do exame detectando presença de cálculo biliar ou data da censura (último ultrassom realizado pelo paciente no estudo, com ausência de cálculo biliar). Análise comparativa da sobrevida cumulativa livre de doença (cálculo biliar) entre os grupos intervenção e controle foi realizada pelo teste *log rank* de Mantel.

O nível de significância dos testes foi de 5%, isto é, diferenças foram consideradas significativas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que 0,05. Análise estatística foi realizada mediante o *software IBM-SPSS Statistics* versão 29 (*IBM Corporation, NY, USA*)

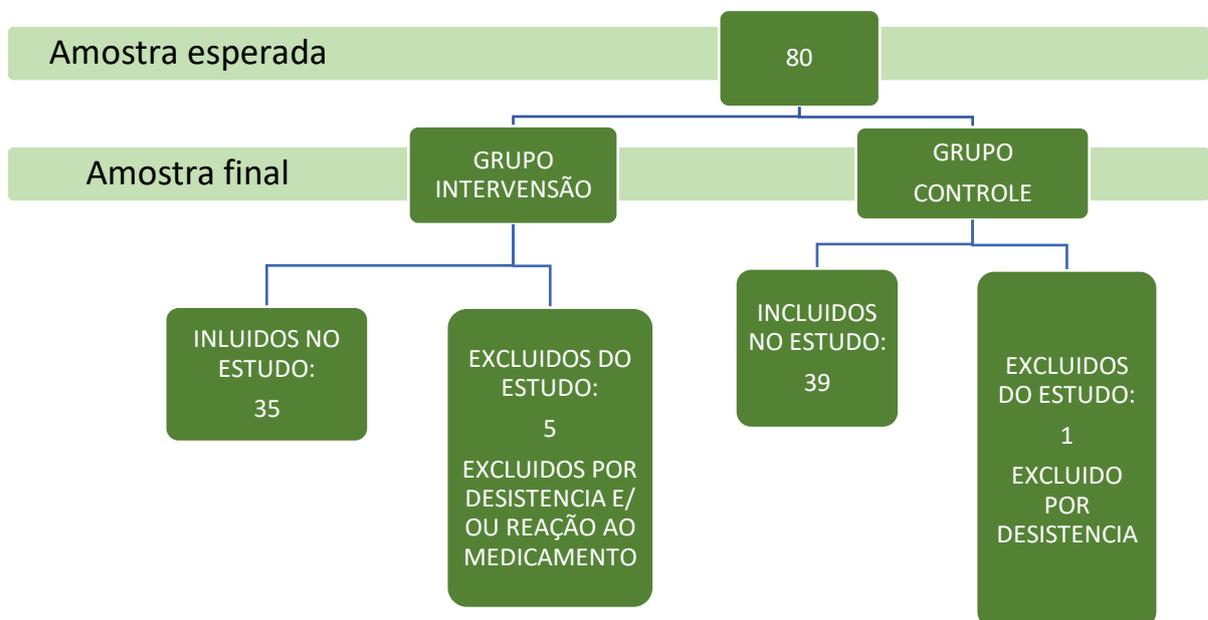
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise descritiva da amostra

A Figura 4 abaixo demonstra o processo de inclusão dos participantes da pesquisa, esperava-se um total de 80 participantes, distribuídos de maneira igual nos grupos 1 (intervenção) e 2 (controle). No decorrer do estudo alguns participantes deixaram de colaborar devido o processo de SARS-CoV-2 que impossibilitou o deslocamento de pessoas e causou sentimento de medo/ receio em frequentar ambientes públicos com atendimento em saúde, impossibilitando a correta avaliação dos participantes. Houve também o desligamento do estudo de participantes que não se adaptaram ao medicamento.

Dessa forma, o total da amostra final para análise estatística foi de 74 participantes, distribuídos em: 35 no grupo intervenção e 39 no controle conforme demonstrado na Figura 4.

**FIGURA 4.** Fluxograma de inclusão amostral.



Fonte: elaborada pelo autor

A Tabela 1 abaixo mostra a análise descritiva da amostra. Observa-se que os grupos foram homogêneos em relação aos dados demográficos e antropométricos pré-cirurgia.

**TABELA 1.** Dados demográficos e comorbidades dos pacientes do estudo.

| Característica                            | Grupo                 |                    |
|---|-----------------------|--------------------|
|   | Intervenção<br>N = 35 | Controle<br>N = 39 |
| <b>Idade, anos</b>                        | 39 (25 – 58)          | 39 (26 – 67)       |
| <b>Sexo, n (%)</b>                        |                       |                    |
| Masculino                                 | 12 (34,3%)            | 10 (25,6%)         |
| Feminino                                  | 23 (65,7%)            | 29 (74,4%)         |
| <b>Comorbidade, n (%)</b>                 |                       |                    |
| Hipotireoidismo                           | 11 (31,4%)            | 14 (35,9%)         |
| DM  | 7 (20,0%)             | 2 (5,1%)           |
| HAS                                       | 2 (5,7%)              | 0 (0,0%)           |
| <b>Altura, metros</b>                     | 1,70 (1,58 – 1,90)    | 1,66 (1,50 – 1,90) |
| <b>Peso pré-cirurgia, kg</b>              | 114 (90 – 172)        | 114 (82 – 172)     |
| <b>IMC pré-cirurgia, kg/m<sup>2</sup></b> | 40,2 (37,1 – 58,2)    | 40,9 (35,0 – 59,0) |

NOTA. Variáveis contínuas estão descritas em mediana (mínimo – máximo); variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

A análise descritiva dos dados apresentados fornece uma visão detalhada das características dos grupos de intervenção (N=35) e controle (N=39).

Assim, em relação à idade, ambos os grupos apresentaram a mesma média de 39 anos. No entanto, o grupo de controle apresentou uma amplitude maior de variação (26 a 67 anos) em comparação ao grupo de intervenção (25 a 58 anos).

Em relação a distribuição por sexo mostrou uma predominância de participantes do sexo feminino em ambos os grupos, sendo 65,7% no grupo de intervenção e 74,4% no grupo de controle. A proporção de homens nos grupos foi maior no de intervenção (34,3%) em comparação ao grupo de controle (25,6%).

Dessa forma, a média da altura foi ligeiramente maior no grupo de intervenção (1,70 metros) em comparação ao grupo de controle (1,66 metros). A variação da altura foi semelhante em ambos os grupos, com o grupo de intervenção variando de 1,58 a 1,90 metros e o grupo de controle variando de 1,50 a 1,90 metros.

Os dados relativos ao peso pré-cirurgia mostraram que ambos os grupos tinham a mesma média de 114 kg. No entanto, a variação foi ligeiramente diferente, com o grupo de intervenção variando de 90 a 172 kg e o grupo de controle variando de 82 a 172 kg.

Além disso, o índice de massa corporal (IMC) pré-cirurgia apresentou média próximas entre os grupos, sendo 40,2 kg/m<sup>2</sup> no grupo de intervenção e 40,9 kg/m<sup>2</sup> no grupo de controle. A variação do IMC foi bastante similar, com o grupo de intervenção variando de 37,1 a 58,2 kg/m<sup>2</sup> e o grupo de controle variando de 35,0 a 59,0 kg/m<sup>2</sup>.

A seguir, é apresentada a análise dos dados antropométricos dos pacientes ao longo do estudo.

**TABELA 2.** Dados antropométricos (**PESO**) dos pacientes ao longo do estudo.

|                          |                        | <b>Peso Pré-cirurgia</b> | <b>Peso 6 meses</b> | <b>Peso 1 ano</b> | <b>Peso 5 anos</b> |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Grupo intervenção</b> | <b>Casos válidos</b>   | 35                       | 24                  | 24                | 13                 |
|                          | <b>Dados faltantes</b> | 0                        | 11                  | 11                | 22                 |
| <b>Média</b>             |                        | 123,06                   | 92,17               | 79,21             | 77,77              |
| <b>Desvio-padrão</b>     |                        | 24,48                    | 20,55               | 18,58             | 20,57              |
| <b>Mínimo</b>            |                        | 90                       | 62                  | 54                | 53                 |
| <b>Máximo</b>            |                        | 172                      | 127                 | 128               | 114                |
| <b>Grupo controle</b>    | <b>Casos válidos</b>   | 39                       | 10                  | 18                | 2                  |
|                          | <b>Dados faltantes</b> | 0                        | 29                  | 21                | 37                 |
| <b>Média</b>             |                        | 118,13                   | 82,50               | 80,22             | 78,00              |
| <b>Desvio-padrão</b>     |                        | 21,21                    | 14,00               | 14,72             | 2,82               |
| <b>Mínimo</b>            |                        | 82                       | 64                  | 56                | 76                 |
| <b>Máximo</b>            |                        | 172                      | 101                 | 121               | 80                 |

A análise descritiva dos dados de peso pré-cirurgia e em diferentes períodos subsequentes (6 meses, 1 ano e 5 anos) para os grupos de intervenção e controle revela mudanças significativas ao longo do tempo.

Assim, no grupo de intervenção, a média do peso pré-cirurgia foi de 123,06 kg, com um desvio-padrão de 24,48 kg. O peso variou de 90 kg a 172 kg. Dessa forma, seis meses após a cirurgia, a média de peso no grupo de intervenção caiu para 92,17 kg (desvio-padrão de 20,55 kg), com um intervalo de 62 kg a 127 kg.

Além disso, um ano após a cirurgia, a média de peso no grupo de intervenção foi de 79,21 kg (desvio-padrão de 18,58 kg), com pesos variando de 54 kg a 128 kg. Da mesma forma, cinco anos após a cirurgia, a média de peso no grupo de intervenção foi de 77,77 kg (desvio-padrão de 20,57 kg), com um intervalo de 53 kg a 114 kg.

Já no grupo de controle, a média do peso pré-cirurgia foi de 118,13 kg, com um desvio-padrão de 21,21 kg. O peso variou de 82 kg a 172 kg.

Já em relação aos seis meses após a cirurgia, a média de peso no grupo de controle foi de 82,50 kg (desvio-padrão de 14,00 kg), com um intervalo de 64 kg a 101 kg. Com um ano após a cirurgia, a média de peso no grupo de controle foi de 80,22 kg (desvio-padrão de 14,72 kg), com pesos variando de 56 kg a 121 kg.

Dessa forma, cinco anos após a cirurgia, apenas 2 casos válidos foram registrados no grupo de controle, com uma média de 78,00 kg (desvio-padrão de 2,82 kg), variando de 76 kg a 80 kg.

**TABELA 3.** Dados antropométricos (IMC) dos pacientes ao longo do estudo.

|                          |                        | <b>IMC Pré-cirurgia</b> | <b>IMC 6 meses</b> | <b>IMC 1 ano</b> | <b>IMC 5 anos</b> |
|--------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| <b>Grupo intervenção</b> | <b>Casos válidos</b>   | 35                      | 24                 | 24               | 13                |
|                          | <b>Dados faltantes</b> | 0                       | 11                 | 11               | 22                |
|                          | <b>Média</b>           | 42,34                   | 31,54              | 27,38            | 26,72             |
|                          | <b>Desvio-padrão</b>   | 24,489                  | 6,27               | 5,74             | 4,39              |
|                          | <b>Mínimo</b>          | 35,07                   | 24,21              | 21,09            | 21,03             |
|                          | <b>Máximo</b>          | 58,24                   | 47,38              | 36,67            | 36,24             |
| <b>Grupo controle</b>    | <b>Casos válidos</b>   | 39                      | 10                 | 18               | 2                 |
|                          | <b>Dados faltantes</b> | 0                       | 29                 | 21               | 37                |
|                          | <b>Média</b>           | 41,50                   | 30,27              | 28,03            | 31,33             |

|                      |        |       |       |       |
|----------------------|--------|-------|-------|-------|
| <b>Desvio-padrão</b> | 21,212 | 6,00  | 4,34  | 3,53  |
| <b>Mínimo</b>        | 35,00  | 24,00 | 22,76 | 30,18 |
| <b>Máximo</b>        | 59,00  | 38,11 | 34,71 | 32,47 |

A análise descritiva do índice de massa corporal (IMC) nos períodos pré-cirurgia, 6 meses, 1 ano e 5 anos pós-cirurgia para os grupos de intervenção e controle revela mudanças significativas ao longo do tempo.

No grupo de intervenção, a média do IMC pré-cirurgia foi de 42,34 kg/m<sup>2</sup>, com um desvio-padrão de 24,489 kg/m<sup>2</sup>. Os valores do IMC variaram de 35,07 kg/m<sup>2</sup> a 58,24 kg/m<sup>2</sup>. Assim, seis meses após a cirurgia, a média do IMC no grupo de intervenção caiu para 31,54 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 6,27 kg/m<sup>2</sup>), com um intervalo de 24,21 kg/m<sup>2</sup> a 47,38 kg/m<sup>2</sup>.

Em relação a um ano após a cirurgia, a média do IMC no grupo de intervenção foi de 27,38 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 5,74 kg/m<sup>2</sup>), com valores variando de 21,09 kg/m<sup>2</sup> a 36,67 kg/m<sup>2</sup>. Já em relação ao período de cinco anos após a cirurgia, a média do IMC no grupo de intervenção foi de 26,72 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 4,39 kg/m<sup>2</sup>), com um intervalo de 21,03 kg/m<sup>2</sup> a 36,24 kg/m<sup>2</sup>.

No grupo de controle, a média do IMC pré-cirurgia foi de 41,50 kg/m<sup>2</sup>, com um desvio-padrão de 21,212 kg/m<sup>2</sup>. Os valores do IMC variaram de 35,00 kg/m<sup>2</sup> a 59,00 kg/m<sup>2</sup>. Seis meses após a cirurgia, a média do IMC no grupo de controle foi de 30,27 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 6,00 kg/m<sup>2</sup>), com um intervalo de 24,00 kg/m<sup>2</sup> a 38,11 kg/m<sup>2</sup>.

Um ano após a cirurgia, a média do IMC no grupo de controle foi de 28,03 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 4,34 kg/m<sup>2</sup>), com valores variando de 22,76 kg/m<sup>2</sup> a 34,71 kg/m<sup>2</sup>. Contudo, cinco anos após a cirurgia, apenas 2 casos válidos foram registrados no grupo de controle, com uma média de 31,33 kg/m<sup>2</sup> (desvio-padrão de 3,53 kg/m<sup>2</sup>), variando de 30,18 kg/m<sup>2</sup> a 32,47 kg/m<sup>2</sup>.

#### **4.2 Análise descritiva dos exames de ultrassonografia realizadas**

A Tabela 4 abaixo mostra a distribuição dos exames de ultrassonografia realizadas no período do estudo, para os dois grupos.

Vale ressaltar que, uma vez que o paciente tenha apresentado cálculo em algum dos exames, era considerado tendo atingido o evento de interesse do estudo (cálculo

biliar); para os demais casos, novos exames seriam realizados até se atingir o momento da censura (último exame com ausência de cálculo documentado no estudo).

**TABELA 4.** Frequências absolutas e relativas dos exames de ultrassonografia realizadas durante o período do estudo.

| Exame                     | Grupo                 |                    |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|
|                           | Intervenção<br>N = 35 | Controle<br>N = 39 |
| <b>US prévio, n (%)</b>   |                       |                    |
| Sem cálculo biliar        | 35 (100)              | 39 (100)           |
| Com cálculo biliar        | 0 (0)                 | 0 (0)              |
| Total                     | 35 (100)              | 39 (100)           |
| <b>US 3 meses, n (%)</b>  |                       |                    |
| Sem cálculo biliar        | 21 (100)              | 0 (0)              |
| Com cálculo biliar        | 0 (0)                 | 3 (100)            |
| Total                     | 21 (100)              | 3 (100)            |
| <b>US 1 ano, n (%)</b>    |                       |                    |
| Sem cálculo biliar        | 23 (88,5)             | 5 (18,5)           |
| Com cálculo biliar        | 1 (3,8)               | 22 (81,5)          |
| Micro cálculos            | 2 (7,7)               | 0 (0)              |
| Total                     | 26 (100)              | 27 (100)           |
| <b>US 5 anos, n (%)</b>   |                       |                    |
| Sem cálculo biliar        | 34 (100)              | 8 (57,1)           |
| Com cálculo biliar        | 0 (0)                 | 6 (42,9)           |
| Total                     | 34 (100)              | 14 (100)           |
| <b>TOTAL FINAL, n (%)</b> |                       |                    |
| Sem cálculo biliar        | 34 (97,14)            | 8 (20,51)          |
| Com cálculo biliar        | 1 (2,85)              | 31 (79,49)         |
| Micro cálculos ativos     | 0 (0)                 | 0 (0)              |

NOTA. Variáveis categóricas estão descritas em número (porcentagem).

Dessa forma, para o grupo intervenção, os 21 pacientes que realizaram US com 3 meses não apresentavam cálculo; com 1 ano 23 não apresentavam cálculo, 1 apresentava cálculo e 2 apresentavam micro cálculos. Com aproximadamente 5 anos de acompanhamento, os 34 pacientes que realizaram US não apresentavam cálculos, incluindo os 2 pacientes que tiveram micro cálculos no exame anterior, de aproximadamente 1 ano.

Para o grupo controle, três pacientes realizaram exame de US aos 3 meses e os três apresentava cálculo; 27 pacientes realizaram US com aproximadamente 1 ano e, destes, 22 apresentavam cálculo; e 14 pacientes realizaram US com aproximadamente 5 anos, sendo 6 detectando presença de cálculos.

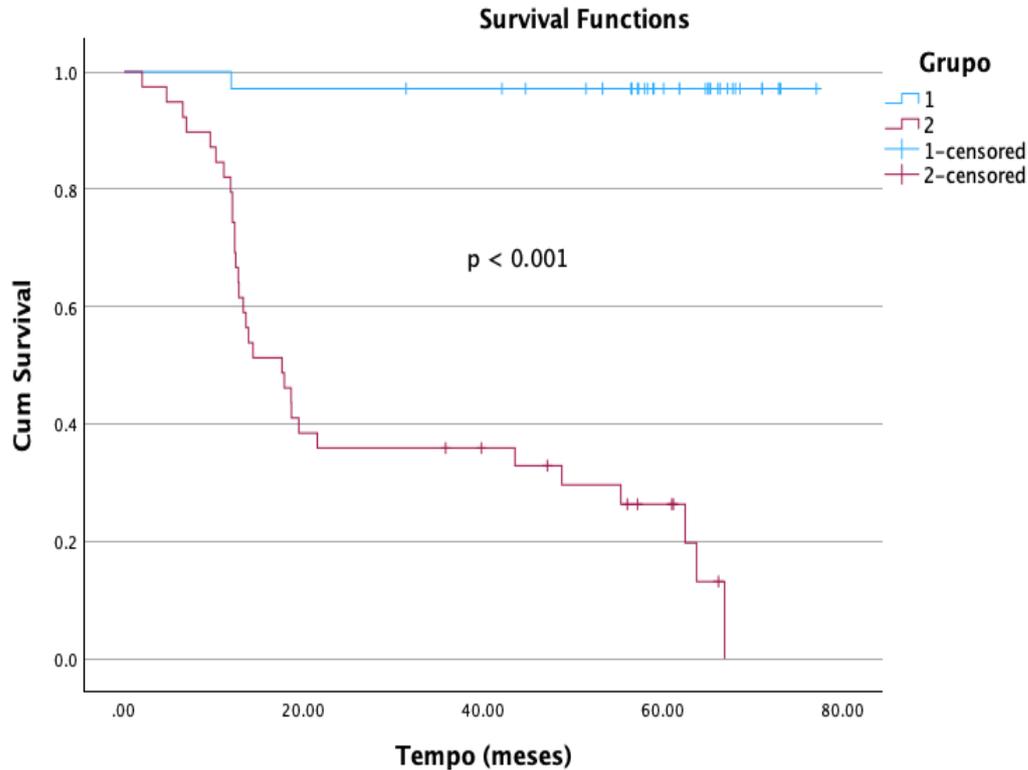
A análise descritiva dos dados, dividida entre os Grupos 1 (intervenção) e 2 (controle), apresenta os seguintes resultados: no Grupo 1, foram observados no total 34 casos "Sem cálculo biliar" (97,14%), 1 caso "Com cálculo biliar" (2,85%) e nenhum caso "Micro cálculos ativo" (0%). No Grupo 2 (controle), foram observados 8 casos "Sem cálculo biliar" (20,51%), 31 casos "Com cálculo biliar" (79,49%) e nenhum caso "Micro cálculos ativo" (0%) no final da amostra, lembrando que no decorrer da análise foi retirado os participantes que apresentaram cálculo biliar, por já ter atingido o objeto de estudo deste trabalho.

Os resultados mostram uma tendência clara de aumento na prevalência de cálculos biliares no grupo controle ao longo do tempo, com um pico significativo nos três meses à seis meses após o procedimento. Este achado é discutido na literatura médica atual que também reforça os dados deste estudo, com a prevalência de formação de cálculos biliares mais incidente nos 6 primeiros meses após o *Bypass* gástrico. No grupo intervenção, a presença de cálculos biliares permanece muito baixa, indicando um efeito protetor das intervenções realizadas. Esses achados corroboram a literatura existente, que aponta para o aumento do risco de litíase biliar associada à perda rápida e acentuada de peso pós-cirurgia bariátrica.

#### **4.3 Análise de sobrevida livre de doença – método de *Kaplan-Meier***

Como já mencionado na Metodologia, para análise de sobrevida, o tempo foi calculado (em meses) entre a data do ultrassom realizado no pré-operatório e a data do exame detectando presença de cálculo biliar ou data da censura (último ultrassom realizado pelo paciente no estudo, denotando ausência de cálculo biliar).

A análise comparativa da sobrevida cumulativa livre de doença (cálculo biliar) entre os grupos intervenção e controle foi realizada pelo teste *log rank* de Mantel. A Figura 5 abaixo mostra a curva de *Kaplan-Meier* para os dois grupos; como pode ser observado, houve diferença significativa na sobrevida livre de doença entre eles.



**FIGURA 5.** Curva de sobrevida

NOTA:

Curva de sobrevida cumulativa livre de doença (cálculo biliar) pelo estimador de *Kaplan-Meier*<sup>(16-17)</sup>.

Pode se observar na figura que o único evento de cálculo biliar, no grupo intervenção, ocorreu com 11,9 meses de acompanhamento, diminuindo a proporção de sobrevida livre de doença para 97,1% neste período.

Com relação ao grupo controle, o primeiro evento de cálculo biliar ocorreu com 2,004 meses de acompanhamento, diminuindo a proporção de sobrevida livre de doença para 97,4% neste período; com 12 meses de acompanhamento, observa-se que a sobrevida livre de doença foi 79,5%; e com 24 meses de acompanhamento, foi 35,9%. O último evento de cálculo biliar neste grupo ocorreu aos 66,89 meses de acompanhamento, diminuindo para zero a sobrevida cumulativa. Neste grupo, houve 8 casos que não desenvolveram cálculo biliar (censuras).

Com isso, a análise das curvas de sobrevida sugere que há uma diferença significativa na incidência de cálculos biliares entre os dois grupos estudados. O valor de

$p < 0.001$  indica que há uma diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida dos dois grupos.

Isso significa que a probabilidade de sobrevivência (ou estar livre de cálculo biliar) é significativamente diferente entre os grupos. A curva do Grupo 2 cai rapidamente, indicando um risco maior de desenvolvimento de cálculos biliares comparado ao Grupo 1.

Dessa forma, o Grupo 1 tem uma maior probabilidade de se manter livre de cálculos biliares durante o período de observação, enquanto o Grupo 2 apresenta uma maior incidência do evento.

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Contexto

A inter-relação entre obesidade e cálculos biliares é uma área crucial na medicina, evidenciada por dados estatísticos globais que apontam uma forte ligação entre essas condições. A obesidade representa um fator de risco bem estabelecido na literatura para o desenvolvimento de cálculos biliares, e essa relação multifacetada envolve diversos mecanismos fisiopatológicos<sup>(18)</sup>.

Pesquisas epidemiológicas têm consistentemente destacado a associação direta entre um índice de massa corporal (IMC) elevado e a incidência de cálculos biliares<sup>(19)</sup>. Essa relação demonstra um aumento progressivo do risco à medida que os índices de IMC se elevavam<sup>(20)</sup>.

Além disso, a resistência à insulina, uma condição comum em pacientes obesos, pode ocasionar elevação nos níveis de ácidos graxos livres, propiciando a formação de cálculos biliares por meio da sobressaturação da bile com colesterol<sup>(21)</sup>.

Os dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) evidenciam a magnitude epidêmica da obesidade em escala global, com mais de 650 milhões de adultos obesos em 2016. Essa tendência ascendente suscita a preocupação, pois sugere um crescimento contínuo na incidência de condições correlatas à obesidade, incluindo os cálculos biliares, diabetes, hipertensão, entre outros<sup>(22)</sup>.

A abordagem e a gestão da obesidade se mostram cruciais para mitigar o risco de desenvolvimento de cálculos biliares e outras doenças metabólicas<sup>(23)</sup>. Intervenções voltadas à redução de peso têm se mostrado eficazes na diminuição do risco de cálculos biliares em populações obesas<sup>(21-23)</sup>.

### 5.2 Cirurgia Bariátrica e Litíase Biliar

A perda de peso é frequentemente recomendada como parte integrante do tratamento para a obesidade e suas condições associadas<sup>(22)</sup>. No entanto, estudos epidemiológicos e clínicos têm apontado que a perda rápida ou significativa de peso, em torno de 25% do peso inicial pode estar relacionada a um aumento do risco de desenvolvimento de cálculos biliares<sup>(24)</sup>.

Um estudo de coorte prospectivo conduzido por Tsai et al., divulgado no "*American Journal of Gastroenterology*" em 2008, acompanhou mais de 20.000 homens ao longo de 8 anos, revelando uma correlação significativa entre a perda de peso rápida e o surgimento de cálculos biliares sintomáticos<sup>(25)</sup>. Participantes que perderam mais de 5% do peso corporal durante o

primeiro ano do estudo apresentaram um risco aumentado de desenvolver cálculos biliares em comparação com aqueles que mantiveram o peso ou perderam peso de forma mais gradual.

A rápida perda de peso pode desencadear mudanças significativas na composição e na função da vesícula biliar, predispondo à formação de cálculos. A bile, composta principalmente por água, ácidos biliares, colesterol, fosfolipídios e bilirrubina, pode se tornar supersaturada com colesterol, um fator crucial na gênese dos cálculos biliares<sup>(18,20)</sup>.

Outro mecanismo que explica tal situação é a diminuição no fluxo de bile para o intestino delgado, resultando em estase biliar. Isso prolonga o tempo de interação entre o colesterol e os cristais biliares, aumentando ainda mais o risco de formação de cálculos<sup>(19,20)</sup>.

Assim, a epidemia global de obesidade, documentada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), acentua a importância de estratégias graduais e monitoradas para redução de peso em pacientes com risco de cálculos biliares<sup>(20-22)</sup>.

Além dos fatores mencionados, certos tipos de dietas de perda de peso podem aumentar ainda mais o risco de formação de cálculos biliares. Por exemplo, dietas extremamente baixas em calorias e com restrição significativa de gorduras podem diminuir a contração da vesícula biliar e a produção de bile, favorecendo a formação de cálculos<sup>(21)</sup>.

Dietas ricas em proteínas, especialmente quando associadas à baixa ingestão de carboidratos, podem aumentar a concentração de colesterol na bile, contribuindo para a formação de cálculos biliares de colesterol.

Estudos epidemiológicos destacam uma associação entre cirurgia bariátrica e um maior risco de desenvolvimento de cálculos biliares. Esse risco é mais evidente nos primeiros meses após o procedimento, sendo mais pronunciado em determinados tipos de cirurgias, como o *Bypass* gástrico<sup>(26)</sup>.

Múltiplos fatores contribuem para o aumento do risco de litíase biliar após a cirurgia bariátrica, incluindo alterações na composição da bile, na motilidade intestinal, no fluxo biliar e na contração da vesícula biliar<sup>(24,27)</sup>.

Assim, percebe-se que o aumento na formação de cálculos biliares tem sua prevalência com 3 meses até em torno de 6 meses após a cirurgia, representando a maior parte dos casos deste estudo, o que também é encontrado na literatura atual<sup>(21-23)</sup>. Tal efeito se deve ao fato da perda repentina de peso ser maior nos primeiros meses após a cirurgia bariátrica, o que gera maior desequilíbrio na composição e funcionamento da vesícula biliar, predispondo a maior nucleação e consequente litíase biliar<sup>(24-25)</sup>.

Diante dessa complexidade, a implementação de estratégias preventivas, como acompanhamento nutricional, é crucial para atenuar os riscos associados à litíase biliar após a

cirurgia. Uma abordagem multidisciplinar é fundamental para garantir resultados favoráveis e duradouro ao longo prazo para os pacientes submetidos a esse procedimento<sup>(21,23,26)</sup>.

### **5.3 Prevenção da colelitíase com AUDC**

A participação do ácido ursodesoxicólico (AUDC) na prevenção da colelitíase, é essencial, pois ele opera por meio de uma variedade de mecanismos<sup>(28)</sup>. Pesquisas têm apontado a eficácia do AUDC em dissolver cálculos biliares de colesterol, o que o torna uma opção terapêutica valiosa para evitar procedimentos cirúrgicos<sup>(29)</sup>.

Além disso, o AUDC inibe a excreção de colesterol pela mucosa da vesícula biliar, reduzindo assim a quantidade de colesterol na bile e evitando sua supersaturação, o que é essencial para prevenir a formação de cálculos biliares<sup>(28, 30)</sup>.

Paralelamente aos efeitos na composição da bile, o AUDC também apresenta propriedades anti-inflamatórias que podem atenuar a inflamação da vesícula biliar e impedir a formação de cálculos biliares. Experimentos demonstram a capacidade do AUDC em modular a resposta inflamatória no fígado e na vesícula biliar, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e diminuindo a inflamação tecidual<sup>(30)</sup>.

Além disso, o medicamento protege os hepatócitos contra danos causados pelo estresse oxidativo e outros fatores, contribuindo para a saúde global do fígado e do sistema biliar<sup>(31)</sup>. Os achados apresentados revelam uma série de correlações importantes entre o uso do AUDC e melhora dos parâmetros bioquímicos após a cirurgia bariátrica<sup>(30, 32)</sup>.

Essas descobertas destacam o potencial terapêutico do AUDC na gestão pós-cirúrgica de pacientes bariátricos, fornecendo uma abordagem complementar para prevenir complicações hepáticas e metabólicas após a cirurgia<sup>(31)</sup>.

Os resultados apresentados evidenciam uma associação entre a redução na presença de cálculos biliares ao longo do tempo no grupo que recebeu o medicamento com o efeito protetor na formação desses cálculos<sup>(32)</sup>.

Esse dado é consistente com estudos prévios que destacaram os benefícios do AUDC na modificação da composição da bile, reduzindo a litogenicidade e prevenindo a formação de cálculos biliares. Esse medicamento tem sido associado à redução da concentração de ácidos biliares litogênicos e ao aumento da proporção de ácidos biliares não litogênicos, o que pode diminuir a formação de cálculos biliares, atuando de forma preventiva<sup>(31)</sup>.

Nesse contexto, o aumento da incidência de cálculos biliares ao longo do tempo no grupo que não recebeu o medicamento está em conformidade com a literatura médica que destaca o risco

aumentado de colelitíase após cirurgia bariátrica, quando não há mecanismo de prevenção, como a medicação ou colecistectomia concomitante a cirurgia bariátrica<sup>(31,32)</sup>. A rápida perda de peso, as alterações na composição da bile e a diminuição do fluxo biliar são fatores que contribuem para a formação de cálculos biliares nesse contexto<sup>(28-30)</sup>.

Portanto, os resultados da medicação desempenham um papel importante na prevenção de complicações relacionadas à colelitíase após a cirurgia bariátrica, proporcionando *insights* valiosos para o manejo clínico desses pacientes. Essas descobertas solidificam a posição do ácido ursodesoxicólico como uma alternativa terapêutica segura e eficaz na prevenção e tratamento da colelitíase, ressaltando seus diversos mecanismos de ação e sua importância na mitigação do risco de complicações relacionadas aos cálculos biliares<sup>(29)</sup>.

A prevenção da colelitíase é uma questão crucial no pós-operatório, dada a alta incidência de formação de cálculos biliares neste período. Uma diretriz importante nesse contexto é o Consenso de Bethesda sobre Cirurgia Bariátrica, emitido pela *American Society for Metabolic and Bariatric (ASMBS)*, que fornece orientações detalhadas sobre medidas preventivas para complicações pós-operatórias, incluindo a formação de cálculos biliares<sup>(32,33)</sup>.

De acordo com o Consenso *ASMBS*, o ácido ursodesoxicólico é recomendado para a prevenção da colelitíase após procedimentos bariátricos<sup>(33)</sup>. A dosagem recomendada é de 600 mg por dia, por um período de 12 meses, administrada por via oral, geralmente dividida em duas ou três doses diárias, dependendo da formulação do medicamento<sup>(30-33)</sup>.

Essa recomendação baseia-se em evidências clínicas que demonstraram a eficácia do AUCD na redução do risco de formação de cálculos biliares após cirurgia bariátrica, especialmente em pacientes com fatores de risco adicionais<sup>(32)</sup>.

A recomendação do uso de AUCD na dosagem de 600 mg por dia como medida preventiva é respaldada por estudos clínicos que demonstraram sua eficácia na redução da incidência de cálculos biliares após cirurgia bariátrica<sup>(33)</sup>. Essa abordagem é fundamental para minimizar o risco de complicações associadas aos cálculos biliares, como cólica biliar, colecistite aguda e pancreatite biliar.

Portanto, representa uma importante diretriz clínica na prevenção da colelitíase após procedimentos bariátricos. Essa abordagem integrada é essencial para garantir a qualidade do cuidado pós-operatório e melhorar os resultados a longo prazo para pacientes submetidos à cirurgia bariátrica<sup>(31-33)</sup>.

Em termos globais, a formação de cálculos biliares é uma complicação comum após cirurgias que alteram o metabolismo. Estima-se que até 30% dos pacientes submetidos a cirurgias bariátricas desenvolvam cálculos biliares nos primeiros meses após o procedimento<sup>(29)</sup>.

Este estudo confirma uma redução significativa na diminuição da prevalência de cálculos biliares com o uso do medicamento. Esses resultados são consistentes com pesquisas anteriores e destacam a importância do medicamento na prevenção de complicações após a cirurgia bariátrica.

Estudos recentes relatam a perda de peso variando em um total de 10% de queda ainda nos 30 primeiros dias após o procedimento, aumentando até aproximadamente 28% nos primeiros seis meses, nota-se a maior amplitude na diminuição de peso nos dois primeiros meses após a cirurgia<sup>(35)</sup>.

Assim, ao correlacionar a utilização da medicação nesse período abrupto de perda de peso, obtém-se a correta prevenção na formação de cálculos biliares, uma vez que esta, está intimamente relacionado a perda de peso repentina e consistente com a incidência na formação, nucleação e desenvolvimento de cálculos biliares por meio da saturação de colesterol e estase biliar<sup>(21-29)</sup>.

Essa abordagem é especialmente relevante do ponto de vista econômico e clínico, proporcionando uma opção mais acessível para os pacientes sem comprometer a eficácia do tratamento.

## **6 LIMITACOES DO ESTUDO**

Embora o estudo tenha fornecido importantes *insights* sobre a eficácia do ácido ursodesoxicólico, algumas limitações devem ser reconhecidas. A variabilidade na qualidade das ultrassonografias, que pode depender do operador e do equipamento, pode ter influenciado a precisão na detecção de cálculos biliares. Além disso, a falta de detalhes sobre a gestão dietética dos pacientes pode ter impactado a formação de cálculos biliares e a eficácia do tratamento, já que a dieta é um fator relevante. Essas limitações apontam para áreas que poderiam ser melhoradas em futuras pesquisas, como o controle rigoroso das condições diagnósticas e dietéticas, para proporcionar uma compreensão ainda mais precisa dos resultados observados.

## 7 CONCLUSÃO

Em conclusão, houve diferença estatística significativa na ocorrência de cálculo biliar entre os dois grupos, com menor proporção no grupo intervenção, de maneira expressiva, em relação ao grupo controle, o que demonstra a eficácia do uso do ácido ursodesoxicólico como fator protetor da formação de cálculo biliar no pós bariátricos.

Ainda, a realização deste trabalho permite uma alteração de paradigma científico, evidenciando uma resposta adequada na prevenção da litogenicidade biliar, quando utilizada a medicação pelo período de perda mais significativa e de maior impacto após a cirurgia bariátrica, ou seja, os dois primeiros meses após o procedimento. Ao utilizar o medicamento de forma contínua nos dois primeiros meses, obtém-se a prevenção de maneira assertiva, com suporte a causa da colelitíase biliar no que se refere ao pós bariátrico, a perda de peso abrupta.

Além dos benefícios clínicos, a prevenção da colelitíase biliar tem o potencial de reduzir os custos em saúde associados ao tratamento de complicações na programação cirúrgica. Menos hospitalizações e procedimentos adicionais, o que resulta em economia para os sistemas de saúde, além de reduzir o ônus financeiro e emocional para os pacientes.

Em resumo, os resultados deste estudo têm um impacto social significativo, proporcionando uma redução na incidência de complicações biliares e melhorando a qualidade de vida dos pacientes submetidos a essa intervenção. Isso pode resultar em menos procedimentos adicionais e uma recuperação mais rápida, contribuindo para a redução dos custos de saúde e o bem-estar geral da população submetida à cirurgia bariátrica.

## **8 FINANCIAMENTO**

**Instituição Proponente:** KAISER CLÍNICA E HOSPITAL DIA

**Patrocinador Principal:** FINANCIAMENTO PRÓPRIO

## REFERÊNCIAS

1. Pereira SE, Rossoni C, Cambi MPC, Faria SL, Mattos FCC, De Campos TBF, Petry TBZ, Da Silva SA, Pereira AZ, Umeda LM, Nogueira C, De Araújo Burgos MGP, Magro DO. Brazilian guide to nutrition in bariatric and metabolic surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Apr 11;408(1):143. doi: 10.1007/s00423-023-02868-7. PMID: 37039877.
2. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, de Luca M, Faria SL, Goodpaster KPS, Haddad A, Himpens JM, Kow L, Kurian M, Loi K, Mahawar K, Nimeri A, O'Kane M, Papasavas PK, Ponce J, Pratt JSA, Rogers AM, Steele KE, Suter M, Kothari SN. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023 Jan;33(1):3-14. doi: 10.1007/s11695-022-06332-1. Erratum in: *Obes Surg*. 2023 Jan;33(1):15-16. doi: 10.1007/s11695-022-06369-2. PMID: 36336720; PMCID: PMC9834364..
3. Poghosyan T, Baratte C. Techniques de chirurgie bariatrique [Bariatric surgery techniques]. *Rev Prat*. 2022 Feb;72(2):160-163. French. PMID: 35289524.
4. Sanchez CL. Atualidades sobre cirurgia bariátrica. *Braz J Implantol Health Sci*. 2021 May 3;3(4):07–21.
5. Ab Majid NL, Vanoh D, Zainuddin NZS, Md Hashim MN. Post bariatric surgery complications, nutritional and psychological status. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2024 Jun;33(2):162-175. doi: 10.6133/apjcn.202406\_33(2).0003. PMID: 38794976; PMCID: PMC11170006.
6. Franken RJ, Sluiter NR, Franken J, de Vries R, Souverein D, Gerdes VEA, de Brauw M. Treatment Options for Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Sleeve Gastrectomy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2022 Jun;32(6):2035-2046. doi: 10.1007/s11695-022-06020-0. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35366738.

7. Jair I. Bypass gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em "Y de Roux") [Internet]. [citado 21 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.gastrocare.com.br/cirurgias/tecnicas-cirurgicas/bypass-gastrico>
8. Cirurgia da Obesidade Sleeve Gástrico [Internet]. [citado 21 de maio de 2022]. Disponível em: <https://rsaude.com.br/campo-mourao/materia/cirurgia-da-obesidade-sleeve-gastrico/9555>
9. Ferrari MA. Colelitíase em pacientes bariátricos: correlação da perda de peso com a incidência de colelitíase em pacientes após a realização do by-pass gastrintestinal [Internet] [Tese]. [Porto Alegre]: Pontif Univ Catolica do Rio Grande do Sul; 2014. Disponível em: <https://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/1783/1/461277.pdf>
10. Tabesh MR, Eghtesadi M, Abolhasani M, Maleklou F, Ejtehadi F, Alizadeh Z. Nutrition, Physical Activity, and Prescription of Supplements in Pre- and Post-bariatric Surgery Patients: An Updated Comprehensive Practical Guideline. *Obes Surg.* 2023 Aug;33(8):2557-2572. doi: 10.1007/s11695-023-06703-2. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37389806.
11. Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. *BMJ.* 2023 Dec 18;383:e071027. doi: 10.1136/bmj-2022-071027. PMID: 38110235.
12. Wattchow DA, Hall JC, Whiting MJ, Bradley B, Iannos J, Watts JM. Prevalence and treatment of gall stones after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Br Med J.* 1983 Mar 5;286(6367):763.
13. Sierżantowicz R, Ładny JR, Lewko J. Quality of Life after Bariatric Surgery-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 26;19(15):9078. doi: 10.3390/ijerph19159078. PMID: 35897447; PMCID: PMC9330722.
14. Chen Q, Chen W, Huang X, Zhou W, Xu Y, Wang Y, Chen X, Zhu W. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Gallstone Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.*

2020 Jan 16;2020:8167135. doi: 10.1155/2020/8167135. PMID: 32089799; PMCID: PMC6997082.

15. Della Penna A, Lange J, Hilbert J, Archid R, Königsrainer A, Quante M. Ursodeoxycholic Acid for 6 Months After Bariatric Surgery Is Impacting Gallstone Associated Morbidity in Patients with Preoperative Asymptomatic Gallstones. *Obes Surg.* 2019 Apr;29(4):1216–21.
16. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(12):3021–3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y
17. Conover, W.J. *Practical nonparametric statistics.* New York: John Wiley & Sons, 1999.
18. Kleinbaum DG., Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text.* 2ed. New York: Springer Science, 2005.
19. Hjaltadottir K, Haraldsdottir KH, Moller PH. [Gallstones - review]. *Laeknabladid.* 2020 Oct;106(10):464-472. Icelandic. doi: 10.17992/lbl.2020.10.602. PMID: 32991309.
20. Johnson B, Brown D, Garcia E, Thompson F. Association between BMI and Gallstone Incidence: A Large-scale Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Apr;115(4):567-574. doi: 10.1111/ajg.13909. PMID: 31944661.
21. Sun H, Warren J, Yip J, Ji Y, Hao S, Han W, Ding Y. Factors Influencing Gallstone Formation: A Review of the Literature. *Biomolecules.* 2022 Apr 6;12(4):550. doi: 10.3390/biom12040550. PMID: 35454138; PMCID: PMC9026518.
22. Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. *Lancet.* 2023 Apr 1;401(10382):1116-1130. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36774932.

23. World Health Organization. Obesity: Preventive Measures and Public Health Implications. Geneva: WHO Press; 2016. Available from: <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>.
24. Jones G, Black H, Thompson F, Garcia E. Lifestyle Interventions for Obesity Management: Current Perspectives. *Obes Rev*. 2021 Feb;22(2):e13197. doi: 10.1111/obr.13197. PMID: 33174356.
25. Tsai C, Doe C, Garcia E, Brown D. Rapid Weight Loss and Symptomatic Gallstones: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2767-2770. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02186.x. PMID: 18721243.
26. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Feb 28;117(9):148-158. doi: 10.3238/arztebl.2020.0148. PMID: 32234195; PMCID: PMC7132079.
27. Sharma A, Shanti H, Nageswaran H, Best LMJ, Patel AG. Role of Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstones Formation in Bariatric Patients-a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Obes Surg*. 2023 Dec;33(12):4115-4124. doi: 10.1007/s11695-023-06893-9. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37872257.
28. Ridlon JM, Wolf PG, Gaskins HR, Taurog JD. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(1):3-9.
29. Omotosho P, Coogan AC, Williams MD, Krishnan V, Skertich NJ, Becerra AZ, Sarran M, Schimpke S, Torquati A. Ursodiol prescriptions after bariatric surgery: national prescribing trends and outcomes. *Obes Surg*. 2023. doi: 10.1007/s11695-023-06710-3.
30. Andrés-Imaz A, Martí-Gelonch L, Eizaguirre-Letamendia E, Asensio-Gallego JI, Enríquez-Navascués JM. Incidence and risk factors for de novo cholelithiasis after bariatric surgery. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021 Nov;99(9):648-654. doi: 10.1016/j.cireng.2021.09.010. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34635453.

31. Andrés-Imaz A, Martí-Gelonch L, Eizaguirre-Letamendia E, Asensio-Gallego JJ, Enríquez-Navascués JM. Incidence and risk factors for de novo cholelithiasis after bariatric surgery. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021 Nov;99(9):648-654. doi: 10.1016/j.cireng.2021.09.010. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34635453.
32. Son SY, Song JH, Shin HJ, Hur H, Han SU. Prevention of Gallstones After Bariatric Surgery using Ursodeoxycholic Acid: A Narrative Review of Literatures. *J Metab Bariatr Surg*. 2022 Dec;11(2):30-38. doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.30. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36926672; PMCID: PMC10011673.
33. Leyva-Alvizo A, Arredondo-Saldaña G, Leal-Isla-Flores V, Romanelli J, Sudan R, Gibbs KE, Petrick A, Soriano IS; ASMBS Foregut Committee. Systematic review of management of gallbladder disease in patients undergoing minimally invasive bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2020 Jan;16(1):158-164. doi: 10.1016/j.soard.2019.10.016. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31839526.
34. Al-Huniti M, Alsardia Y, Odeh A, Bdour B, Hassanat R, Aloun A, Sha'ban BW, Nseirat SM. Ursodeoxycholic Acid Prophylaxis and the Reduction of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2023 Dec 17;15(12):e50649. doi: 10.7759/cureus.50649. PMID: 38229797; PMCID: PMC10790195.
35. SILVA LB, QUADROS LGD, CAMPOS JM, BOAS MLV, MARCHESINI JC, FERRAZ ÁAB, et al.. Brazilian national bariatric registry - pilot study. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2023;50:e20233382. Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20233382-en>

## ANEXO

KAISER CLÍNICA E HOSPITAL  
DIA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO RANDOMIZADO SOBRE O USO DO URSACOL® EM PACIENTES BARIÁTRICOS.

**Pesquisador:** ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 98802818.0.1001.8167

**Instituição Proponente:** KAISER CLINICA E HOSPITAL DIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.902.574

#### Apresentação do Projeto:

No Brasil, estudos são escassos para determinar a prevalência da litíase biliar. Porém, há uma estimativa de incidência de 10.5 % da doença na

população acima de 20 anos e cerca de 50,0 % após cirurgia bariátrica [1].

Mais de 90,0 % dos cálculos biliares são compostos por colesterol e se formam no interior da vesícula biliar.

A formação do cálculo está relacionada

com fatores fisiopatológicos, envolvendo a hiper saturação hepática de colesterol, nucleação na presença de fatores pró-nucleação, como a mucina

e hipomotilidade vesicular [2-4]. A interação desses fatores resulta na retenção de cristais de colesterol monohidratados com gel de mucina na

vesícula, onde o cálculo se formará pela aglomeração de cristais unidos pelo gel de mucina e misturados aos sais de cálcio [5,6,7].

Na tentativa de reduzir ou eliminar a formação do cálculo biliar, o ácido ursodesoxicólico é um medicamento indicado para doenças hepato-biliares e

colestáticas crônicas nas seguintes situações: dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou

coledocolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm [3]; tratamento da forma sintomática da

cirrose biliar primária; litíase residual do colédoco ou síndrome pós-colecistectomia; dispepsia na

**Endereço:** Rua XV de Novembro, 3975 º Subsolo 1 º Sala 4 º Bairro Redentora

**Bairro:** CENTRO **CEP:** 15.015-110

**UF:** SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO

**Telefone:** (17)3203-4796

**E-mail:** cep@kaiserclinica.com.br

Continuação do Parecer: 2.902.574

vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia;  
discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; terapêutica coadjuvante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase e alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases) [8,9].  
O presente estudo tem a finalidade de avaliar se com a utilização do ácido ursodesoxicólico consegue minimizar a formação de cálculos biliares em pacientes submetidos a Cirurgia Bariátrica pela técnica de Bypass Gástrico.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Analisar por estudo prospectivo randomizado a efetividade de redução de cálculo biliar em pacientes bariátricos por meio do uso do Ursacol®.

Objetivo Secundário:

Analisar a qualidade de vida que será realizada de acordo com a versão brasileira adaptada da (EuroQoL-5D Health Questionnaire) (Anexo 1) e da cognição pelos testes: Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Anexo 2) e DSS test (Anexo 3).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Durante os primeiros 3 meses de tratamento, os parâmetros de função hepática AST (TGO), ALT (TGP) e gama GT devem ser monitorados pelo médico a cada 4 semanas e depois a cada 3 meses. Este monitoramento, além de identificar os pacientes respondedores e não respondedores que estão em tratamento com o Ursacol®, também permitirá a detecção precoce de uma potencial deterioração hepática, particularmente em pacientes com estágio avançado de cirrose biliar primária.

Benefícios:

Ursacol® contém como princípio ativo o ácido ursodesoxicólico, que é um ácido biliar fisiologicamente presente na bile humana, embora em quantidade limitada. O ácido ursodesoxicólico inibe a síntese hepática do colesterol e estimula a síntese de ácidos biliares, restabelecendo desta forma o equilíbrio entre eles. O ácido ursodesoxicólico aumenta a capacidade da bile em

**Endereço:** Rua XV de Novembro, 3975 ç Subsolo 1 ç Sala 4 ç Bairro Redentora  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 15.015-110  
**UF:** SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO  
**Telefone:** (17)3203-4796 **E-mail:** cep@kaiserclinica.com.br

# KAISER CLÍNICA E HOSPITAL DIA



Continuação do Parecer: 2.902.574

solubilizar o colesterol, transformando a bile litogênica em uma bile não litogênica (que solubiliza o colesterol), prevenindo a formação e favorecendo a dissolução gradativa dos cálculos. A dissolução dos cálculos já formados processa-se através da passagem do colesterol do estado cristalino sólido ao de cristais líquidos.

Além disso, o ácido ursodesoxicólico substitui os ácidos biliares hidrofóbicos (tóxicos) por ácidos biliares hidrofílicos (menos tóxicos) nos processos colestatícos. Espera-se que os benefícios sejam maiores que os riscos, destacando-se a perda de peso, redução das comorbidades, melhora da qualidade de vida e de cognição.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem considerações.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O Termo apresentado esta de acordo.

#### **Recomendações:**

Sem recomendações.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo  | Postagem               | Autor                         | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1041964.pdf    | 18/09/2018<br>20:53:39 |                               | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.docx  | 18/09/2018<br>20:53:13 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito   |
| Folha de Rosto  | Folharosto.pdf                                   | 18/09/2018<br>17:07:57 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito   |
| Outros  | Protocol_Outline_for_Italy_UDCA_Bariatric_2.docx | 18/09/2018<br>17:01:12 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito   |
| Outros  | Questionario_qualidade_de_vida_EQ5D.pdf          | 18/09/2018<br>16:58:37 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito   |

**Endereço:** Rua XV de Novembro, 3975 º Subsolo 1 º Sala 4 º Bairro Redentora

**Bairro:** CENTRO

**CEP:** 15.015-110

**UF:** SP

**Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO

**Telefone:** (17)3203-4796

**E-mail:** cep@kaiserclinica.com.br

KAISER CLÍNICA E HOSPITAL  
DIA



Continuação do Parecer: 2.902.574

|  |                                     |                        |                               |        |
|--|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|--------|
| Outros                                     | Teste_de_cognicao_DSS.pdf           | 18/09/2018<br>16:58:17 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito |
| Outros                                     | Teste_de_cognicao_MoCA.pdf          | 18/09/2018<br>16:58:01 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Declaracaoresponsabi.pdf            | 18/09/2018<br>16:57:29 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracaoinfra.pdf                 | 18/09/2018<br>16:57:22 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador  | ProjetoClinico_URSACOL_4centros.pdf | 18/09/2018<br>16:57:13 | ROBERTO LUIZ<br>KAISER JUNIOR | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO JOSE DO RIO PRETO, 18 de Setembro de 2018

Assinado por:

Eudes Quintino de Oliveira Junior  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua XV de Novembro, 3975 º Subsolo 1 º Sala 4 º Bairro Redentora  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 15.015-110  
**UF:** SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO  
**Telefone:** (17)3203-4796 **E-mail:** cep@kaiserclinica.com.br