

ASTM CODENT GAEDOW 36 (3): 77-114 ISSN 0101-7772

# *GED*

Gastroenterologia  
Endoscopia Digestiva

Volume 36 - Número 3 - Julho/Setembro, 2017

Órgão oficial da



# Annita<sup>®</sup> nitazoxanida

Referência em  
parasitoses intestinais  
e gastroenterites virais<sup>1,2</sup>



Mesma  
posologia para  
todas as  
indicações<sup>1</sup>

\* Exceto para criptosporidíase

1 DOSE  
2 VEZES  
AO DIA POR  
3 DIAS<sup>1</sup>

Seringa com escala de peso

**CONTRAINDICAÇÃO:** DIABETES. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** NÃO EXISTEM INTERAÇÕES COM O CITOCROMO CYP 450, NÃO HAVENDO, PORTANTO, CONTRAINDICAÇÕES DE USO CONCOMITANTE COM OUTROS MEDICAMENTOS. **OBSERVAR O ITEM PRECAUÇÕES EM RELAÇÃO À ADMINISTRAÇÃO COM ANTICOAGULANTES E ANTICONVULSIVANTES.**

**Annita<sup>®</sup> (nitazoxanida).** **Apresentações:** pó para suspensão oral - embalagem contendo pó para 45 ml ou 100 ml, após reconstituição. Comprimido revestido - embalagem contendo 6 comprimidos revestidos. **Indicações:** Gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, nas helmintíases por nematódeos, cestódeos e trematódeos, no tratamento de *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancilostomíase*, *Trichuris trichiura*, *Taenia sp.*, *Hymenolepis nana*, no tratamento da diarreia causada por amebíases intestinais agudas ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/dispar*, *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*, no tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* (Criptosporidíase), e também está indicado no tratamento do *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli*. **Contraindicações:** Diabetes, doença hepática ou doença renal, pacientes com história de hipersensibilidade e/ou alergia à nitazoxanida ou aos componentes da fórmula. A forma farmacêutica comprimido revestido não deve ser administrada em crianças de zero a 11 anos. A forma farmacêutica pó para suspensão oral não deve ser administrada em menores de 1 ano. **Advertências e precauções:** Annita<sup>®</sup> somente deve ser utilizado durante a lactação se os benefícios justificarem o risco potencial para o lactente. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Pacientes diabéticos devem ser advertidos de que Annita<sup>®</sup> possui açúcar. **Interações medicamentosas:** não existem interações com o citocromo CYP 450, não havendo, portanto, contraindicação de uso concomitante com outros medicamentos. Porém, o uso de Annita<sup>®</sup> com anticoagulantes do tipo cumarínicos como a varfarina e com o anticonvulsivante fenitoína deve ser avaliado com cautela. **Reações adversas:** as reações adversas mais comumente relatadas ocorrem no trato gastrointestinal. Náuseas, algumas vezes acompanhadas de cefaleia, anorexia, ocasionalmente vômitos, mal estar abdominal inespecífico e dor abdominal tipo cólica. Annita<sup>®</sup> pode produzir alteração da cor dos fluidos fisiológicos (ex: urina, esperma) para amarelo esverdeado, sem qualquer significado clínico. **Posologia:** Annita<sup>®</sup> deve ser administrado com alimentos. **Suspensão oral** - Crianças acima de 12 meses em gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, helmintíases, amebíase, giardiase, isosporíase, balantidiase, blastocistose, criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão, a posologia indicada é de 0,375 ml (7,5 mg) por kg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 3 dias consecutivos. Na criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, 0,375 ml (7,5 mg) por kg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 14 dias, se a contagem de CD4 for superior a 50 céls/mm<sup>3</sup>. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até a resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos. **Comprimidos revestidos** - Adultos e crianças acima de 12 anos de idade: gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus, helmintíases, amebíase, giardiase, isosporíase, balantidiase, blastocistose e criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão - 1 comprimido (500 mg), 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 3 dias consecutivos. Na criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, 500 a 1000 mg, 2 vezes por dia (a cada 12 horas), por 14 dias, se a contagem de CD4 for superior a 50 céls/mm<sup>3</sup>. Caso a contagem de CD4 seja inferior a 50 céls/mm<sup>3</sup>, deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até a resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos. **MS:** 1.0390.0173. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br).

**Referências Bibliográficas:** 1. ANNITA. Bula do Produto. 2. ANVISA. Lista "A" de medicamentos de referência. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/95e50000436f3838ba7bfac9763a17cb/LISTA++A+DE+MED+REFER%3%8ANCIA+17-03-2014.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em 27 de janeiro de 2016.



1800002730 - Agosto/2016

Material destinado exclusivamente à classe médica.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.





A Revista GED – Gastroenterologia Endoscopia Digestiva é o órgão oficial de circulação trimestral da SOBED (Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva), da FBG (Federação Brasileira de Gastroenterologia), da SBH (Sociedade Brasileira de Hepatologia), do CBCD (Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva) e da SBMD (Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva). Fundada pelo Capítulo de São Paulo da SOBED em 1982, durante a gestão do Prof. Dr. Arnaldo José Ganc. Registrado na Lei de Imprensa em 19/11/1981, sob o nº 1.870, Lv. A, nº 5º Registro de Títulos e Documentos de São Paulo.

---

### Indexada nas seguintes bases de dados

LILACS, SCOPUS, EMBASE/EXCERPTA MÉDICA, LATINDEX e ADSAÚDE

---

### Editor Chefe

Paulo Roberto Arruda Alves (SP)

---

### Editores Responsáveis

Paulo Roberto Arruda Alves – Endoscopia Digestiva  
José Galvão Alves – Gastroenterologia  
Roberto José de Carvalho Filho - Hepatologia  
Nelson Adami Andreollo - Cirurgia Digestiva  
Gerson Ricardo de Souza Domingues - Motilidade Digestiva

---

### Editores Associados

Arnaldo J. Ganc (SP)  
Jaime Natan Eisig (SP) *In Memoriam*  
Eduardo Luiz Rachid Cançado (SP)  
Marcelo Averbach (SP)  
Sânzio S. Amaral (SP)

---

### Conselho Editorial – Brasil

Admar Borges da Costa Jr. (PE), Ana Maria Pittella (RJ), Antonio Frederico N. Magalhães (SP), Artur Parada (SP), Bruno Zilberstein (SP), Claudio Coy (SP), Deborah Crespo (PA), Decio Chinzon (SP), Edmundo Pessoa Lopes (PE), Edna Strauss (SP), Edson Pedro da Silva (SC), Everson Artifon (SP), Flair Carrilho (SP), Flavio Quilici (SP), Henrique Coelho (RJ), Hugo Cheinquer (RS), Ismael Maguilnik (RS), João Carlos Andreolli (SP), João Galizzi Filho (MG), José Galvão Alves (RJ), Julio Cesar U. Coelho (PR), Lix A.R. Oliveira (SP), Lorete M.S. Kotze (PR), Lúcia Câmara Castro Oliveira (RJ), Luiz Gonzaga Vaz Coelho (MG), Luiz Pimenta Modena (SP), Luiz Roberto Lopes (SP), Márcio M. Tolentino (SP), Marcus Túlio Haddad (RJ), Mario Pessoa (SP), Martha Pedroso (SP), Maurício Fernando de Almeida Barros (SP), Orlando J.M. Torres (MA), Paulo Bittencourt (BA), Paulo R. Ott Fontes (RS), Paulo Roberto Savassi Rocha (MG), Paulo Sakai (SP), Ramiro Mascarenhas (BA), Raymundo Paraná (BA), Ricardo A. Refinetti (RJ), Roberto Dantas (SP), Sérgio Gabriel Barros (RS), Tomas Navarro Rodriguez (SP), Venâncio A.F. Alves (SP), Vera Lúcia Andrade (MG), Walton Albuquerque (MG)

---

### Editores Internacionais

Daniel Sifrim (Bélgica), Dirk J. Gouma (Holanda),  
Helena Cortez Pinto (Portugal), Jorge Daruich (Argentina)

---

### Expediente Editorial

Coordenadora Geral: Fátima Lombardi dos Santos  
Endereço da Secretaria Editorial da Revista GED:  
Av. Brigadeiro Faria Lima, 2.391, Conj. 102 – 01452-000 – São Paulo, SP  
Tel.: (11) 3813-1610 – Fax: (11) 3032-1460  
E-mail: [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)  
Tiragem: 8.350 exemplares  
Periodicidade: trimestral  
Circulação: nacional para todos os associados da SOBED, FBG, SBH, CBCD e SBMDN  
Números anteriores e separatas: [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)

---

### Editoração Eletrônica, Distribuição, Impressão e Publicidade

**limay** EDITORA  
E-mail: [editora@limay.com.br](mailto:editora@limay.com.br)  
Tel.: (11) 4858-2392

# Sumário

## ARTIGO ORIGINAL

### 77 **Transplante hepático no tratamento de lesão iatrogênica de via biliar após colecistectomia: um estudo em centro referência no Nordeste do Brasil**

*Liver transplantation for treatment of biliary iatrogenic injury after cholecistectomy: a study in reference center in the Northeast of Brazil*

OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO, VLADMIR GOLDSTEIN DE PAULA LOPES, PRISCYLLA RABELLO, PAULO SÉRGIO VIEIRA DE MELO, AMÉRICO GUSMÃO AMORIM, CLÁUDIO MOURA LACERDA

### 83 **Padronização da avaliação endoscópica das funduplicaturas e correlação com a sintomatologia**

*A standardization for endoscopic description of surgical fundoplication and correlations with symptomatology*

CLARISSA SANTOS SOUZA, BRUNO DA COSTA MARTINS, CARLOS KYOSHI FURUYA JUNIOR, LIVIA DOS REIS PANDOLFI, SONIA NADIA FYLYK, ROGERIO KUGA, PAULO SAKAI

### 89 **Efeito de uma associação de cepas probióticas contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na modulação da microbiota intestinal em pacientes constipados**

*Effects of association of probiotic strains containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on modulation of the intestinal microbiota in constipated patients.*

PAULO GONÇALVES DE ARAÚJO, CAMILA SIRIEIRO MELO ABREU, LUDMILA DONATO, JULIANO ALMEIDA, MAURO CRIPPA, ALEXANDRA DUMONT, ERICA CORSI, RONALDO CARNEIRO DOS SANTOS

## RELATO DE CASO

### 99 **Colite pseudomembranosa**

*Pseudomembranous colitis*

JOSUÉ BAYER DE CARVALHO, MARCELO FABRICIUS ANDREANI, MARLENE RAIMUNDA ANDREOLA PERAZZOLI

### 102 **Hepatite E crônica - relato de um caso brasileiro**

*Chronic hepatitis E - a Brazilian case report*

KATIA CRISTINA KAMPA, JULIANA AYRES DE ALENCAR ARRAIS GUERRA, DAPHNE BENATTI GONÇALVES MORSOLETTO, MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA, JUSSARA SOARES FONTES DE SOUZA, MÔNICA MARIA GOMES DA SILVA, ANA PAULA PERCICOTE, CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES, ALCINDO PISSAIA JUNIOR

### 109 **Balão intragástrico como tratamento ponte para a cirurgia bariátrica**

*Intragastric balloon as bridge treatment for bariatric surgery*

AMÉRICO DE OLIVEIRA SILVÉRIO, BIANCA ROSA RODRIGUES REBELO, CAMILA ARAÚJO PRUDENTE, CAROLINE OLIVEIRA MONTEIRO MARTINS, PAULA MALAGONI CAVALCANTE OLIVEIRA, DANIELA MEDEIROS MILHOMEM CARDOSO, JOSÉ CRISTIANO FERREIRA RESPLANDE, JUAREZ TÁVORA DE SIQUEIRA JÚNIOR

# Digedrat

maleato de trimebutina

MARCA  
REFERÊNCIA<sup>7</sup>

## • Digedrat melhora a qualidade de vida do paciente com SII<sup>1</sup>

Melhora global dos sintomas: diarreia, constipação e dor.<sup>2-3</sup>

## • Proporciona o alívio da dor<sup>2-3</sup>

Absorção quase completa (94%): ação analgésica na primeira hora!<sup>2</sup>

Atua sobre os receptores opioides: redução da hipersensibilidade visceral.<sup>2-3</sup>

## • Diminui os sintomas dispépticos<sup>2-4</sup>

Diminui ou estimula a contratilidade do trato gastro-intestinal<sup>2-3</sup>

Alivia a distensão abdominal.<sup>5-6</sup>

Tratamento  
completo  
da SII\*

INDICAÇÃO<sup>2</sup>:

• Modulador intestinal e ação antiespasmódica para o controle dos sintomas da SII<sup>2</sup>.

Apresentações



\* Age sobre a dor e a motilidade<sup>2</sup> \*\*Desconto em relação ao PMC da lista.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida à trimebutina ou a qualquer componente da fórmula. **Interação medicamentosa:** Evitar o uso simultâneo de bebidas alcoólicas.

DIGEDRAT – maleato de trimebutina 200mg. Cápsula mole. MS 1.7817.0113. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. INDICAÇÕES: DIGEDRAT como modulador da musculatura gastrointestinal, atua como normalizador, porém não como depressor do peristaltismo fisiológico. Este modo de ação também confere a DIGEDRAT propriedades antiespasmódicas. Ele não apresenta relação estrutural com os antiespasmódicos do tipo anticolinérgico e com os pró-cinéticos que estimulam a liberação de acetilcolina, não possuindo os efeitos sistêmicos inerentes a essas drogas, como alterações na frequência cardíaca, pressão intraocular, etc., embora a trimebutina tenha um efeito seletivo sobre o trato digestivo semelhante à acetilcolina. A atuação sobre a função sensorial específica do tubo digestivo confere ainda a DIGEDRAT os benefícios no controle sintomático dos processos dolorosos decorrentes das afecções motoras relacionadas a seguir: odinofagia secundária ao refluxo gastroesofágico, dispepsia funcional não ulcerosa, dores e cólicas decorrentes de espasmos gastrointestinais e síndrome do cólon irritável. Os portadores de refluxo gastroesofágico podem se beneficiar do efeito de esvaziamento gástrico proporcionado por DIGEDRAT, além de seu efeito modulador sensorial, aliviando a sintomatologia dolorosa decorrente desta situação. DIGEDRAT também está indicado no preparo para procedimentos diagnósticos radiológicos e endoscópicos, favorecendo o esvaziamento gástrico e, como isso, evitando náuseas e vômitos (no trânsito baritado superior); e na colonoscopia, para diminuição da contratilidade colônica, que costuma prejudicar a visualização neste tipo de exame. CONTRAINDICAÇÕES: DIGEDRAT não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à trimebutina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: É desejável que este medicamento seja administrado via oral antes das refeições, já que sua utilização pretende melhorar o esvaziamento gástrico. Pacientes que estiverem fazendo tratamento com DIGEDRAT devem evitar o uso de bebidas alcoólicas. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: não existem relatos a respeito de interação de DIGEDRAT com outros medicamentos. Podem ocorrer pequenas alterações nos exames hematológicos laboratoriais. Evitar o uso simultâneo de bebidas alcoólicas. REAÇÕES ADVERSAS: a grande experiência clínica no uso de da trimebutina confirma a segurança desta substância. Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): eritema cutâneo; diarreia e obstipação; poliúria; distensão abdominal e epigastralgia. POSOLOGIA: 1 cápsula, de duas a três vezes ao dia (400 a 600mg ao dia), preferencialmente antes das refeições. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Referências consultadas: 1. Rahman MZ, et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. Mymensingh Med J. 2014;23(1):105-13. 2. Bula do produto: Digedrat 3. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. J Int Med Res. 1997;25(5):225-46. 4. Hiyaama T, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(3):304-10. 5. Dumitrascu DL, Stanculete M. The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome. Rom J Intern Med. 2006;44(3):273-80. 6. Poynard T, et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(3):355-61 7. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Referência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3098289/Lista+A+25-11-2016.pdf/f7f2b4778-9c9c-4f82-a8a4-7481fad3a80b>. Acesso em Dez. 2016. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Junho/2017

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
080077-17017

Mantecorp  
Farmasa

Material técnico-científico destinado exclusivamente ao profissional de saúde

# Diretoria das Sociedades

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA (SOBED)



Diretoria Biênio 2017-2018: Presidente: Flávio Hayato Ejima • Vice-Presidente: Jairo Silva Alves • 1º Secretário: Afonso Celso da Silva Paredes • 2º Secretário: Ricardo Rangel de Paula Pessoa • 1º Tesoureiro: Thiago Festa Secchi • 2º Tesoureiro: Eduardo Nobuyuki Usuy Júnior • Presidente Eleito 2019-2020: Jairo Silva Alves • Sede: Rua Peixoto Gomide, 515 – conjunto 44 – CEP 01409-001 – São Paulo- SP – Tel/Fax: (11) 3148-8200/ 3148-8201 – e-mail: sobed@uol.com.br – site: www.sobed.org.br.

## FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA (FBG)



Diretoria Biênio 2017-2018: Presidente: Flávio Antônio Quilici • Vice-Presidente: Roberto Magalhães Melo Filho • Secretário Geral: Eli Kahan Foigel • 1º Secretário: José de Laurentys Medeiros Júnior • Diretor Financeiro: Justiniano Barbosa Vavas • 1º Tesoureiro: Fernando Cordeiro • Coordenador do FAPEGE: Julio Maria Fonseca Chebil • Presidente Eleito 2019-2020: Schlioma Zaterka • Sede: Av. Brig. Faria Lima, 2391, 10º andar – cj. 102 – CEP 01452-000 – São Paulo, SP – Tel: (11) 3813-1610/ 3813-1690. Fax: (11) 3032-1460 – e-mail: fbg@fbg.org.br – site: www.fbg.org.br

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH)



Diretoria 2016-2017: Presidente: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes • 1º Vice-Presidente: Carlos Eduardo Brandao • Mello • Secretária Geral: Edna Strauss • Secretário Adjunto: Andrea Doria Batista • 1º Tesoureiro: Fábio Marinho do Rego Barros • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 cj. 102 | São Paulo - SP - CEP 01452-000 | Telephone: (11) 3812-3253 • (11) 3032-3125 (fax) | secretaria@sbhepatologia.org.br

## COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA (CBCD)



Diretoria Biênio 2017-2018: Presidente: Nicolau Gregori Czezko • Vice-Presidente: Luiz Augusto Carneiro de Albuquerque • Secretário Geral: Carlos Eduardo Jacob • Secretário Adjunto: Orlando Jorge Martins Torres • Tesoureiro Geral: Paulo Herman • Tesoureiro Adjunto: Marco Aurelio Santo • Sede: Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 278 – 6º andar – salas 10 e 11 • CEP 01318-901 – São Paulo – SP – Tel: (+5511) 3266 6201 – Fax: (+5511) 3288 8174. e-mails: tecad@cbcd.org.br – secretaria@cbcd.org.br – www.cbcd.org.br

## SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA E NEUROGASTROENTEROLOGIA (SBMDN)



Diretoria da SBMD - Gestão 2017-2018: Presidente: Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho • Vice-Presidente: Gerson Ricardo de Souza Domingues • Secretário geral: Ricardo Guilherme Viebig • 1ª Secretária: Lúcia Câmara Castro de Oliveira • 1º Tesoureiro: Décio Chinzon • 2º Tesoureiro: Laércio Tenório Ribeiro • Diretor Científico: Joffre Rezende Filho • Vice-Diretor Científico: Roberto Oliveira Dantas • Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391, Conj. 102, Jardim Paulistano – CEP 01452-000 – São Paulo, SP – Fone: (11) 3518-9117 – e-mail: sbmd@sbmd.org.br – site: www.sbmd.org.br

anúncio miolo/ comercial

# Informações aos Autores

Modificado em setembro de 2012

A GED, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED, da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG, da Sociedade Brasileira de Hepatologia – SBH, do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD e da Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva – SBMD, tem por objetivo a divulgação de trabalhos que contribuam para o progresso da Gastroenterologia, da Endoscopia Digestiva, da Hepatologia, da Cirurgia Digestiva e da Motilidade Digestiva.

São publicáveis as colaborações que, enviadas à Secretaria da GED (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10º andar – cj. 102 – 1452-000 – São Paulo, SP, e-mail [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)), forem aceitas pelo Conselho Editorial e não tenham sido previamente publicadas e nem o venham a ser, simultaneamente, em outros periódicos. Serão aceitos artigos escritos na língua portuguesa. A critério do Conselho Editorial, poderão ser considerados manuscritos em língua inglesa e castelhana.

A GED adota as regras da Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals emitidas pelo International Committee for Medical Journal Editors, disponível na Internet (<http://www.icmje.org>).

## CONTEÚDO DA GED

### Editoriais

Destinam-se à apresentação de temas de natureza polêmica, atual e de impacto, nos quais os editores da GED percebam a necessidade de manifestar de forma sintética a visão destes editores, abordando ou não artigos publicados na GED. Serão escritos pelos editores e/ou membros do Conselho Editorial ou, mediante convite, por outros especialistas.

### Artigos Originais

De pesquisa clínica e/ou experimental, devem apresentar a aprovação da pesquisa pelo Conselho de Ética do hospital, serviço ou instituição onde o trabalho foi realizado. Os artigos devem ser estruturados com os seguintes itens: Resumo e Unitermos, Summary e Keywords, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências (acompanhado de unitermos). O título do Artigo Original deverá ser bilíngue (português e inglês).

**Introdução** – Em que se apresenta a justificativa para o estudo, com referências relacionadas ao assunto e o objetivo do artigo.

**Métodos** – Em que se apresentam: a) descrição da amostra utilizada; b) mencionar se há consentimento informado; c) identificação dos métodos, aparelhos e procedimentos utilizados, de modo a permitir a reprodução dos resultados pelos leitores; d) breve descrição e referências de métodos publicados mas não conhecidos amplamente; e) descrição de métodos

novos ou modificados; f) se for o caso, referir a análise estatística utilizada, bem como os programas empregados.

**Resultados** – Em que serão apresentados os resultados em sequência lógica, em forma de texto, tabelas e ilustrações; recomenda-se evitar repetição excessiva de dados em tabelas ou ilustrações e no texto. No texto, números menores que 10 serão grafados por extenso; de 10 em diante, serão expressos em algarismos arábicos.

**Discussão** – Em que serão enfatizados: a) os aspectos originais e importantes do artigo, evitando repetir dados já apresentados anteriormente; b) a importância e as limitações dos achados, confrontando com dados da literatura; c) a ligação das conclusões com os objetivos do estudo; d) as conclusões decorrentes do estudo.

**Referências** – As Referências devem ser numeradas na ordem em que são citadas primeiramente no texto. Elas devem seguir as regras do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Alguns exemplos mais comuns são apresentados a seguir.

### Exemplos:

1. Artigo padrão em periódico (devem ser listados todos os autores; se houver mais de seis, citar os seis primeiros, seguidos por *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.* Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321:708-12.
2. Autor institucional: NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA.* 1994;272:65-9.
3. Livro com autor(es) responsável(is) por todo o conteúdo: With TK. *Bile pigments.* New York: Academic Press, 1968.
4. Livro com editor(es) como autor(es): Magrath I, editor. *The non-Hodgkin's lymphomas.* 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Capítulo de livro: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. *Maingot's abdominal operations.* New York: Lange Publishers, 1990:1471-2

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o *Index Medicus (List of Journals Indexed)*. Se o periódico não constar dessa lista, grafar o nome por extenso.

**Tabelas** – As tabelas devem possuir um título sucinto, com itens explicativos dispostos em seu pé. Devem ser numerados sequencialmente com algarismos arábicos.

**Figuras** – Serão aceitas figuras em preto e branco. Figuras coloridas poderão ser publicadas quando forem essenciais para

o conteúdo científico do trabalho; nesses casos, o ônus de sua publicação caberá aos autores.

### Artigos de Revisão

Somente serão aceitos quando, a convite dos editores da publicação, fizerem parte da linha de pesquisa do autor, comprovada pela presença de artigos originais na bibliografia e citados no texto.

### Relato de Caso

Devem ser objetivos e precisos, contendo os seguintes itens: 1) Resumo e Unitermos, Summary e Keywords; 2) Introdução; 3) Relato objetivo; 4) Discussão; 5) Conclusões; 6) Referências. O título do Relato de Caso deverá ser bilíngue (português e inglês).

### Cartas ao Editor

Cartas endereçadas ao(s) editor(es) serão consideradas para publicação se promoverem discussão intelectual sobre determinado artigo de publicação recente. Devem conter título informativo e não mais que 500 palavras. Se aceita, uma cópia será enviada ao autor do trabalho que suscitou a discussão, com convite para submeter uma réplica que será publicada junto com a carta.

### Conflito de interesses

Conforme determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC 102/2000) e do Conselho Nacional de Saúde (196/96) o(s) autor(es) deve(rão) tornar explícito, por meio de formulário próprio (Divulgação de potencial conflito de interesses), qualquer potencial conflito de interesse relacionado ao artigo submetido. A presente exigência visa informar sobre relações profissionais e/ou financeiras (como patrocínios e participação societária) com agentes financeiros relacionados aos produtos farmacêuticos ou equipamentos envolvidos no artigo, os quais podem teoricamente influenciar as interpretações deste. A existência ou não de conflito de interesses declarado estará ao final de todos os artigos publicados.

### Bioética de experimentos com seres humanos

Experimentos envolvendo seres humanos devem seguir resolução específica do Conselho Nacional de Saúde (196/96), disponível na Internet (<http://conselho.saúde.gov.br/docs/Resoluções/Reso/96de96.doc>), incluindo a assinatura de um termo de consentimento informado e a proteção da privacidade dos voluntários.

### Bioética de experimentos com animais

Experimentos envolvendo animais devem seguir resoluções específicas (Lei 6.638, de 8/5/1979, e Decreto 24.645, de 10/7/1934).

### Ensaio clínico

Artigos que contêm resultados de ensaios clínicos deverão possibilitar todas as informações necessárias à sua adequada avaliação, conforme previamente estabelecido. Os autores de-

verão referir-se ao "CONSORT" ([www.consort.statement.org](http://www.consort.statement.org)).

### Revisão pelos pares

Todos os artigos submetidos serão avaliados por dois revisores, os quais emitirão parecer fundamentado que servirá para o(s) editor(es) decidir(em) sobre sua aceitação. Os critérios de avaliação incluem originalidade, contribuição para corpo de conhecimento da área, adequação metodológica, clareza e atualidade. Os artigos aceitos para publicação poderão sofrer revisões editoriais para facilitar sua clareza e entendimento sem alterar seu conteúdo.

### Direitos autorais

Todas as declarações contidas nos artigos serão da inteira responsabilidade dos autores. Aceito o artigo, a GED passa a deter os direitos autorais do material. Assim, todos os autores dos artigos submetidos à GED devem encaminhar um Termo de Transferência de Direitos Autorais. O autor responsável pela correspondência receberá 20 separatas impressas do artigo e o arquivo correspondente em formato pdf.

## COMO ENVIAR O ARTIGO

### O(s) autor(es) deve(m) encaminhar:

- Carta de apresentação assinada por todos os autores ou pelo primeiro autor em nome dos demais, contendo:
  - 1) Informação à respeito de submissão prévia ou dupla ou submissão de qualquer parte do artigo atual;
  - 2) Uma declaração de relações, financeiras ou não, que possam levar a conflito de interesses;
  - 3) Uma declaração de que o artigo foi lido e aprovado por todos os coautores e que os critérios necessários para a declaração de autoria (consultar Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) foram alcançados por todos os autores e que cada autor afirma que os dados do manuscrito são verdadeiros;
  - 4) Nome, endereço, telefone e e-mail do autor para correspondência; ele será o responsável pela comunicação com os outros autores a respeito de revisões e provas gráficas.

- Termo de Divulgação de Potencial Conflito de Interesses.
- Termo de Transferência de Direitos Autorais.

A submissão do artigo pelo correio eletrônico (e-mail) possibilita maior agilidade no procedimento de revisão. Para isso, será necessário o envio dos arquivos contendo o texto e as figuras para o e-mail da GED ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)). Mensagem aos editores com identificação dos autores deve ser enviada, acompanhada dos endereços convencional e eletrônico e de informações sobre o formato utilizado.

O artigo deverá ser enviado em anexo, como attachment, no formato Word para Windows. As figuras deverão estar nos formatos JPEG ou TIFF. ■

# Informations to Authors

GED is the official journal of the Brazilian Society of Digestive Endoscopy – SOBED, the Brazilian Federation of Gastroenterology – FBG, the Brazilian Society of Hepatology – SBH, the Brazilian College of Digestive Surgery – CBCD, and of the Brazilian Society of Digestive Motility – SBMD, and the purpose of the journal is to publish papers that may contribute towards the progress of Gastroenterology, Digestive Endoscopy, Hepatology, Digestive Surgery and Digestive Motility. Papers sent to the GED Secretariat (Av. Brig. Faria Lima, 2.391 – 10o andar – cj. 102 –1452-000 – São Paulo, SP, Brazil, e-mail [ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)), which are accepted by the Editorial Board, and which have not been previously or will not be concomitantly published in other journals may be published.

Papers drafted in the Portuguese language will be accepted. At the discretion of the Editorial Board, papers in the Spanish and in the English language may also be accepted.

GED adopts the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee for Medical Journal Editors, available in the Internet (<http://www.icmje.org>).

## GED CONTENTS

### Editorials

Intended to present polemic, current, and impacting topics whenever GED editors feel the need to present their view in a synthetic manner, whether or not such topics are presented in GED published papers. Editorials are written by the editors and/or by Editorial Board members, or by invited specialists.

### Original Articles

Clinical and/or experimental research papers should present the approval of the research given by the Ethics Committee of the hospital, clinic, or institution where the study was carried out. The following items must be included: Summary (and keywords), Introduction, Methods, Results, Conclusions, References, and Summary and Keywords. The title of the Original Article must be bilingual (Portuguese and English).

*Introduction* – Presents the justification for the study, with references related to the topic and the objective of the paper.

*Methods* – Presenting: a) description of the sample used;

b) mention whether or not an informed consent has been obtained; c) identification of methods, devices, and procedures used in order to permit reproduction of the results by the readers; d) brief description and references to methods that have been published but that are not broadly known; e) description of new methods or of modified methods; f) mention the statistical analysis or the software used, as the case may be.

*Results* – Presenting results in a logical sequence, in text format with tables and illustrations; authors should avoid excessive information repetition in the tables and illustrations and in the text. In the text, numbers below ten will be written in full, whereas numbers 10 and beyond will be written in Arabic numbers.

*Discussion* – Emphasis will be given to: a) original and major aspects of the paper, without repetition of the aspects previously presented; b) relevance and limitations of the findings, comparing them to information in the literature; c) connection of the conclusions to the objectives of the study; d) conclusions arising out of the study.

*References* – Bibliographic references should appear in the order in which they are first quoted in the text. They should follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals – <http://www.icmje.org>. Some of the more usual examples are presented.

### Examples:

1. Standard paper in journals (all authors must be listed; if they are more than six, list the first six followed by *et al.*): Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagle Y, Craven DE, Katz AJ, Brint SJ, *et al.*. Genetic prediction of response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 1989;321:708-12.
2. Autor institucional: NHI Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*. 1994;272:65-9.
3. Book with author(s) responsible for the full text With TK. Bile pigments: New York: Academic Press, 1968.
4. Book with editor(s) as author(s): Magrath I, editor. The non-Hodgkin's lymphomas. 2nd ed. London: Arnold, 1997.
5. Chapter of a book: Warshaw AL, Rattner DW. Residual common duct stones and disorders of duodenal ampullae. In: Ellis H, editor. Maingot's abdominal operations. New York: Lange Publishers, 1990:1471-2.

The titles of journals should be abbreviated according to the *In-*

*dex Medicus (List of Journals Indexed)*. If the journal is not included in such list, write the name in full.

**Tables** – Tables should have a summarized title, with explanatory comments at the foot of the table. They should be sequentially numbered with Arabic numbers.

**Figures** – Black and white figures will be accepted. Color figures may be published when they are essential for the scientific contents of the paper; in such case, the cost of publishing colored figures will be covered by the authors.

### Letters to the Editor

Letters sent to the editor(s) will be considered for publication if they carry an intellectual discussion regarding a recently published article. They should have an informative title and not more than 500 words. If accepted, a copy will be sent to the author of the paper that raised the discussion, with an invitation to submit a reply to be published together with the letter.

### Conflict of interests

As determined by the Sanitary Surveillance Agency (RDC 102/2000) and by the National Health Council (196/96) author(s) should inform explicitly in the adequate form (Disclosure of potential conflict of interests) about any potential conflict of interests related to the paper submitted. This requirement is intended to inform about professional and/or financial relations (with sponsorships and corporate interests) with financial agents related to medical drugs or equipment involved in the paper, which may theoretically influence the interpretation of the paper. The existence or non-existence of a declared conflict of interests shall be included at the end of all articles published.

### Bioethics of experiments involving human beings

Experiments involving human beings shall follow the specific resolution of the National Health Council available in the Internet address (<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resoluções/Reso/96de96.doc>), including the signature of an informed consent and the protection to volunteer privacy.

### Bioethics of experiments involving animals

Experiments involving animals shall follow specific resolutions (Law 6,638, of May 8, 1979, and Decree 24,645, of July 10, 1934).

### Clinical Assays

Article containing results of clinical assays should disclose all information required for their proper evaluation, as previously established. Authors shall refer to the “CONSORT” ([www.consort.statement.org](http://www.consort.statement.org)).

### Review by peers

All articles submitted shall be evaluated by two analysts, who shall issue a fundamented opinion to be used by the editors

to decide whether or not the paper will be accepted. Evaluation criteria include originality, contribution to the body of knowledge in the area, methodological adequacy, clarity, and contemporaneity. Articles accepted for publication may have editorial revisions to improve clarity and understanding without changing its contents.

### Copyrights

All statements contained in the articles will be under the full responsibility of the authors. After an article is accepted, GED becomes the owner of copyrights of the material. Thus, all authors of the articles submitted to GED should also send a Deed of Copyright Assignment. The author in charge of receiving letters from the readers will receive 20 printed copies of the article and the corresponding pdf file.

## HOW TO SEND A PAPER

---

### The author(s) should send:

- A letter of submission signed by all authors or by the first author to appear in the list on behalf of all authors, containing: 1) information regarding a prior or double submission of any part of the paper being submitted; 2) a declaration of relations, financial or otherwise, that could lead to a conflict of interests; 3) a declaration that the article has been read and approved by all coauthors and that the criteria to claim authorship (see Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) have been met by all authors and that each author represents that the information in the manuscript is true; 4) name, address, telephone number, and e-mail of the author who will receive letters; this author will be responsible to communicate revisions and print proofs to the other authors.
- Deed of Disclosure of a Potential Conflict of Interests.
- Deed of Copyright Assignment.

Submission of a paper by e-mail allows for greater efficiency of the revision procedures. For that purpose, the text and the figures files shall be sent to the GED e-mail ([ged@fbg.org.br](mailto:ged@fbg.org.br)).

Messages to the editors with identification of the authors should be sent together with conventional and electronic addresses, and together with information about the format used. The paper shall be sent as an attachment, as a Word for Windows file. Figures shall be in the JPEG or TIFF formats. ■

XVI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo

# XVI SBAD

11 a 15 de novembro de 2017  
CICB | Brasília | DF

[WWW.SBAD2017.COM.BR](http://WWW.SBAD2017.COM.BR)

Realização



Organização



Agência de Turismo



## Transplante hepático no tratamento de lesão iatrogênica de via biliar após colecistectomia: um estudo em centro referência no Nordeste do Brasil

### Liver transplantation for treatment of biliary iatrogenic injury after cholecystectomy: a study in reference center in the Northeast of Brazil

OLIVAL CIRILO LUCENA DA FONSECA NETO<sup>1</sup>, VLADMIR GOLDSTEIN DE PAULA LOPES<sup>2</sup>, PRISCYLLA RABELLO<sup>1</sup>, PAULO SÉRGIO VIEIRA DE MELO<sup>1</sup>, AMÉRICO GUSMÃO AMORIM<sup>3</sup>, CLÁUDIO MOURA LACERDA<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A lesão iatrogênica de via biliar é uma grave complicação cirúrgica que pode ocorrer durante a realização de colecistectomia. Os pacientes portadores desse tipo de lesão podem evoluir com cirrose biliar secundária a despeito de múltiplos tratamentos cirúrgicos, sendo necessário o transplante hepático como a última opção para tratamento. **Objetivo:** Analisar o perfil dos pacientes em um centro de referência no Nordeste do Brasil submetidos a transplante hepático por lesão iatrogênica de via biliar. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente 730 prontuários na Unidade de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, no período de 2001 até 2015, e selecionados os oito pacientes submetidos a transplante hepático por lesão iatrogênica de via biliar. **Resultados:** A idade variou entre 26 e 61 anos, sendo seis indivíduos do sexo feminino. A cirurgia inicial foi a colecistectomia aberta em sete casos e videolaparoscopia em um caso. Em uma oportunidade, a lesão foi identificada durante a colecistectomia. Os sintomas se assemelharam com os descritos na literatura, incluindo colangite de repetição. Quatro pacientes eram portadores de lesão E2 e três de lesão tipo E3 de Strasberg. Seis pacientes já haviam sido submetidos a abordagens cirúrgicas prévias e o tempo entre a lesão inicial e o transplante variou entre três (3) e vinte e seis anos (26). Todos os pacientes eram portadores de Cirrose Biliar Secundária e o tempo na lista de espera para transplante variou entre 111 e 1123 dias.

O MELD teve uma média de 16. O transplante foi realizado por técnica convencional em seis casos e Piggyback em dois, sendo a reconstrução por hepaticojejunostomia realizada em todos. Um paciente necessitou de retransplante, evoluindo a óbito. **Conclusão:** Transplante hepático por lesão iatrogênica de via biliar é mais comum naqueles pacientes que demoraram a ser encaminhados para centro de referência e que foram submetidos a múltiplos procedimentos prévios.

**Unitermos:** Lesão Iatrogênica, Colecistectomia, Transplante Hepático.

#### SUMMARY

**Background:** Iatrogenic bile duct injury is a serious surgical complication that may occur during cholecystectomy. Patients with this type of lesion may develop secondary biliary cirrhosis, despite multiple surgical treatments, requiring liver transplantation as the last measure. **Aim:** Analyze the patients submitted to hepatic transplantation due to iatrogenic bile duct injury in a referral center in the Northeast of Brazil. **Results:** The age ranged from 26 to 61 years, with six females. The initial surgery was open cholecystectomy in seven cases and videolaparoscopic in one case. In one patient the lesion was identified during cholecystectomy. The symptoms resembled those described in the literature, including recurrent cholangitis. Four patients had E2 lesions and three E3 lesions from

1. Cirurgião Assistente do Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) - Recife - Pernambuco. 2. Acadêmico do 6º ano de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco. 3. Professor Adjunto de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco. 4. Professor Titular de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade de Pernambuco. **Endereço para correspondência:** Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto - Rua Jacobina, 45 - apto.1002 - Graças - Recife - PE - CEP 52011-180/e-mail: olivalneto@globocom. **Recebido em:** 08/04/2017. **Aprovado em:** 04/05/2017.

Strasberg. Six patients had undergone previous surgical approaches and the time between initial injury and transplantation ranged from three to twenty-six years. All patients had secondary Biliary Cirrhosis and the time on the transplant waiting list varied between 111 and 1123 days. The MELD had an average of 16. The transplantation was performed by conventional technique in six cases and Piggyback in two, and reconstruction by hepaticojejunostomy performed in all. One patient needed a re-transplant and the same patient died one year later. **Conclusion:** Hepatic transplantation due to iatrogenic bile duct injury is more common in those patients who were delayed to be referred to a referral center and who underwent multiple previous surgical procedures.

**Keywords:** Iatrogenic injury, Cholecystectomy, Liver Transplantation.

## INTRODUÇÃO

A primeira tentativa de transplante hepático em humanos foi realizada em 1963, na cidade de Denver, Colorado, pelo Dr. Thomas Starzl em um paciente com três anos de idade portador de atresia das vias biliares. No entanto, os resultados dos primeiros transplantes não foram favoráveis, e nos sete primeiros transplantes realizados em 1963, por diferentes equipes, a sobrevida não ultrapassou um mês. Somente em 1967, Dr. Starzl conseguiria realizar com sucesso o primeiro transplante hepático em uma paciente de 19 meses de vida com hepatocarcinoma e que teve uma sobrevida de 13 meses, indo a óbito devido à doença metastática.<sup>1,2,3,4</sup>

Com o avanço técnico das últimas décadas associado com a padronização para a aquisição de órgãos de doadores, abordagem multidisciplinar, melhor imunossupressão e cuidados perioperatórios, o transplante hepático é uma realidade e um tratamento definitivo para boa parte dos pacientes com doença hepática em estágio terminal.<sup>1,3</sup> Entretanto, a principal problemática, atualmente, é o número insuficiente de doadores para uma demanda crescente de candidatos ao transplante.<sup>4</sup> Atualmente alternativas são desenvolvidas para que, no futuro, seja possível adequar a demanda de órgãos, como, por exemplo, com a criação de fígados sintéticos pela bioengenharia e o uso de xenotransplantes com a utilização de porcos geneticamente modificados.<sup>2,4</sup>

A colelitíase é bastante prevalente na população mundial, ocorrendo em cerca de 20% da população dos Estados Unidos e da Europa. A doença calculosa biliar é definida como a presença de colelitíase acompanhada de sintomas ou complicações como colecistite, colangite e pancreatite aguda biliar.<sup>5,6</sup> Sexo feminino, presença de múltiplos cálculos e cálculo maior que 10 mm são fatores relacionados à ocorrência de doença calculosa biliar, enquanto que a idade é um fator inversamente proporcional.<sup>5</sup>

O tratamento para doença calculosa biliar consiste na realização de colecistectomia, sendo a abordagem feita preferencialmente por meio de cirurgia videolaparoscópica em centros que possuem experiência.<sup>7</sup> Entretanto, um risco envolvido na colecistectomia é a ocorrência de lesão iatrogênica de via biliar (LIVB) que, mesmo em centros de referência, taxas entre 0,1% e 0,6% ainda são registradas. Isso se torna um dado preocupante, uma vez que a colecistectomia consiste na cirurgia abdominal eletiva mais realizada no mundo, com um número de cerca de 750.000 por ano nos Estados Unidos.<sup>8</sup>

A lesão iatrogênica de via biliar (LIVB) é uma complicação grave que pode evoluir com doença hepática em estágio terminal, podendo ser ocasionada por colecistectomia aberta ou videolaparoscópica.<sup>7,10</sup> Seu diagnóstico intraoperatório é difícil e a sintomatologia pode iniciar em dias ou até anos da cirurgia inicial.<sup>10</sup> Vários exames podem ser utilizados para auxílio diagnóstico, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e colangiorressonância, sendo esta última também muito útil para determinar o nível da lesão na árvore biliar.<sup>11</sup>

Para o seu tratamento podem ser utilizadas várias técnicas, sendo mais comumente a hepático-jejunosomia com objetivo de reestabelecer o trânsito biliar.<sup>8</sup> A hepatectomia não se constitui em um tratamento padrão, mas pode ser utilizada como opção terapêutica em casos selecionados.<sup>13,14</sup>

O atraso no encaminhamento do paciente portador de LIVB para o tratamento adequado pode lhe custar um comprometimento da qualidade de vida. Desse modo, acaba por desenvolver colestase, colangite de repetição e fibrose hepática associada, muitas vezes, com hipertensão portal. Para esses pacientes, o transplante hepático acaba se configurando na única opção terapêutica possível.<sup>15,16,17,18</sup>

O presente estudo tem o objetivo de avaliar retrospectivamente as LIVB em pacientes submetidos a transplante hepático, conduzidas pela equipe do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, o centro de referência em Cirurgia Geral e transplante hepático do Estado de Pernambuco.

## METODOLOGIA

Foram analisados retrospectivamente no período de 14 anos (janeiro de 2002 a dezembro de 2015) 1011 prontuários de pacientes submetidos a transplante de fígado e selecionados os que tinham, como indicação na lista de espera na central de transplante de Pernambuco, lesão ocasionada por colecistectomia. Todos os pacientes encaminhados após as cirurgias iniciais para a equipe da Unidade de Transplante de Fígado do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.

As variáveis selecionadas foram sexo, idade, tipo de cirurgia inicial, tempo aproximado para diagnóstico/surgimento dos sintomas, cirurgias prévias, tempo entre a lesão inicial e o transplante hepático, indicação para o transplante hepático, tempo de espera na lista, duração e técnica utilizada no transplante, tipo de reconstrução do ducto biliar, necessidade de administração de hemocomponentes no intraoperatório, a pontuação do MELD/ Child-Pugh, necessidade de retransplante e óbitos após o transplante.

A classificação utilizada para caracterizar as lesões foi a de Strasberg através da análise de colangiorressonância. Todos os pacientes receberam antibioticoprofilaxia e terapia imunossupressora padrão.

## RESULTADOS

Foram seis indivíduos do sexo feminino e dois do sexo masculino, com uma média de idade de 42,3 anos (variação: 29-61 anos). Em sete pacientes, a abordagem inicial que gerou a LIVB foi por meio de colecistectomia por técnica convencional (aberta), enquanto, em uma oportunidade, a videolaparoscopia.

Em 12,5% (n=1), a lesão foi diagnosticada no intraoperatório, sendo então realizada hepático-jejuno anastomose. Nos demais casos, o surgimento de sintomas iniciais variou entre uma semana (em dois casos) até um ano (cinco pacientes). Os pacientes apresentaram-se, basicamente, com quadros de síndrome coleostática, tendo quatro deles apresentado quadro compatível também com colangite.

Até o momento do transplante hepático, dois pacientes não tinham sido submetidos a quaisquer procedimentos cirúrgicos após a lesão inicial pela colecistectomia. Cinco haviam sido submetidos a tentativas de correção com anastomose biliodigestivas e em um paciente foi utilizada estratégia de rafia de colédoco e papilotomia. Quatro pacientes eram portadores de lesão do tipo E2 segundo Strasberg. Outros três pacientes apresentavam lesão do tipo E3 e em um caso não foi possível classificar a lesão.

Na tabela 1 é possível avaliar os dados referentes ao transplante hepático dos pacientes. O tempo médio entre a lesão inicial e o transplante foi de 13,75 anos, com uma variação entre 3 e 26 anos. Já o tempo de espera na lista do transplante hepático variou entre 121 e 1123 dias, com média de 405,4 dias. Todos os pacientes apresentavam indicação para o transplante hepático por cirrose biliar secundária, com quatro pacientes apresentando também quadros de colangite de repetição. O MELD médio foi de 16,5, variando entre 11 e 23.

Em relação à técnica adotada no transplante hepático, a convencional foi utilizada seis vezes enquanto a Piggyback em duas oportunidades. O tempo médio para a realização do procedimento cirúrgico foi de 355 minutos, com variação de 265 até 480 minutos.

Foram administrados hemocomponentes em quatro pacientes, com uma média de 2,4 concentrados de hemácias (zero até oito concentrados de hemácias) e em um paciente houve a necessidade de retransplante hepático devido à rejeição crônica do enxerto, evoluindo ao óbito.

**Tabela 1**

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Tempo entre lesão inicial e o Tx (anos)	14	26	14	03	09	06	12	26
Indicação para o Tx	CBS	CBS + Colangite recidivante	CBS	CBS + Colangite recidivante	CBS	CBS	CBS + Colangite recidivante	CBS + Colangite recidivante
Tempo na lista de espera para o Tx (dias)	121	269	405	204	705	305	111	1123
MELD	14	16	17	11	16	23	22	13
Duração do Tx (minutos)	265	355	405	335	370	370	260	480
Técnica do Tx	Conv.	Piggyback	Conv.	Piggyback	Conv.	Conv.	Conv.	Conv.
Reconstrução do ducto biliar no Tx	HJA	HJA	HJA	HJA	HJA	HJA	HJA	HJA
Hemotransfusões no intraoperatório	Ø	Ø	08 CH	Ø	02 CH	08 CH	Ø	03 CH

CBS: Cirrose biliar secundária/ Conv.: Convencional/ HJA: Hepático-jejuno anastomose.

## DISCUSSÃO

As LIVB fazem parte das complicações mais graves possíveis na realização de colecistectomia e podem ter um impacto negativo muito grande na qualidade de vida do paciente, chegando a um quadro de doença hepática em estágio terminal.<sup>6,7,8</sup> As principais consequências decorrentes da LIVB envolvem o surgimento de quadros de abscesso hepático, colangite recorrente e cirrose biliar secundária.<sup>12</sup>

Alguns trabalhos apontam que o aumento da incidência de LIVB ocorreu após a introdução da técnica videolaparoscópica devido à maior curva de aprendizado necessário para esta última, quando comparado com a técnica aberta.<sup>19,20,21</sup> Além disso, as lesões originadas pela cirurgia minimamente invasiva têm um potencial de gravidade maior por se associar mais frequentemente com lesões vasculares, que é um fator de pior prognóstico.<sup>15,17</sup>

Fortunato *et al*, entretanto, apresentam resultados que demonstram menor incidência de LIVB quando a colecistectomia é realizada por videolaparoscopia. No presente estudo, apenas um caso de LIVB que necessitou de transplante hepático foi originado a partir de videolaparoscopia, sendo predominantemente ocasionado após procedimento cirúrgico convencional.

Normalmente, o reconhecimento da LIVB no intraoperatório da colecistectomia é bastante difícil, variando entre 15% e 33% dos casos, e necessita de grande perspicácia e experiência por parte do cirurgião.<sup>15</sup> Neste trabalho, essa taxa foi de acordo com a literatura, com apenas um caso em que o reconhecimento foi feito durante a cirurgia inicial.

No paciente portador de LIVB, muitas vezes, são tentadas múltiplas abordagens cirúrgicas para alívio de sintomas e tratamento da lesão propriamente dita, normalmente a partir de drenagens da árvore biliar e derivações biliodigestivas.<sup>9,10,16,20,21</sup> Esse curso prolongado combinado com a falta de resolutividade e atraso para o encaminhamento a um centro de referência no tratamento de LIVB predispõe ao surgimento de cirrose biliar secundária, que se configura em um estágio irreversível de doença hepática e que, em muitas vezes, a única opção se dá apenas com a realização do transplante hepático.<sup>10,16</sup>

Foi encontrado neste estudo que 75% já tinham sido submetidos a algum procedimento cirúrgico anteriormente ao transplante de fígado, e excetuando-se um caso, no qual foi realizada papilotomia com rafia de colédoco, todos estes se submeteram a algum tipo de derivação biliodigestiva.

Em todos os casos houve o diagnóstico de cirrose biliar secundária, não havendo apresentações agudas como hepatite fulminante.

Atualmente, diversas indicações são passíveis de transplante hepático. As principais descritas na literatura são a cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, cirrose hepática, síndrome de Budd-Chiari, alcoolismo, insuficiência hepática fulminante e tumor hepático. A sobrevida dos pacientes varia de acordo com a doença inicial, sendo aproximadamente de 70% em cinco anos para cirrose biliar primária, 75% em três anos para colangite esclerosante primária e 60% em cinco anos na cirrose hepática.<sup>17</sup> Santibañes *et al*, em seu trabalho, demonstram uma sobrevida de 75% em cinco anos naqueles pacientes submetidos a transplante hepático devido à LIVB. No presente estudo houve uma sobrevida de 87,5% em um ano.

A apresentação sintomatológica é variável e envolve normalmente casos de prurido grave e intratável, além de quadros de colangite recorrente. Um paciente no estudo apresentou, ainda, quadro de encefalopatia que prejudicava a realização de suas atividades básicas diárias. Entretanto, a sintomatologia não interfere no escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), que é utilizado como critério de prioridade na lista de transplante hepático.<sup>17</sup> Sendo assim, o paciente portador de cirrose biliar secundária decorrente de LIVB acaba tendo uma pontuação no escore MELD relativamente baixa, apesar de sua baixa qualidade de vida, pois este leva em consideração apenas dados laboratoriais. Esse dado foi de acordo com o encontrado no presente estudo, que obteve uma média de aproximadamente 16 pontos.

Apesar de na presente série de casos não ter ocorrido óbito na lista de espera para o transplante, a gravidade da LIVB pode ocasionar o óbito mesmo antes da realização do transplante hepático, como demonstrado por Addeo *et al* em 2013, em estudo no qual houve óbito em 5 pacientes para um total de 13. É importante observar também que alguns outros fatores são determinantes para isso, como hipertensão portal e sangramento a partir de varizes esofágicas, que se configuram como importantes fatores de risco para o aumento da mortalidade.<sup>15,17,18,19</sup> Na nossa série houve um total de 8 casos de pacientes portadores de LIVB submetidos a transplante ortotópico de fígado, tendo um paciente com necessidade de retransplante e que veio a óbito posteriormente.

A dissociação do MELD com a gravidade do paciente e a necessidade de transplante hepático pode ser explicada pelo conceito de doença biliar em estágio terminal, que é caracterizada como um grupo de doenças benignas primárias ou secundárias que leva a lesões irreversíveis na via biliar e que difere da doença hepática em estágio terminal por cirrose ou hepatite. As duas condições podem ter características clínicas semelhantes, e pacientes com doença biliar em estágio terminal podem também desenvolver cirrose e hipertensão portal. Os principais sintomas apresentados pelo paciente com doença biliar em estágio terminal incluem colangite de repetição e prurido intratável.

O sistema de pontuação MELD permanece controverso nessa situação, pois ele compreende principalmente a avaliação da função hepática, e apenas a bilirrubina está associada às doenças biliares, com um peso não tão significativo no cálculo de sua fórmula. Sendo assim, o sistema MELD não avalia adequadamente esses pacientes e necessita ser revisto nesses casos, mas ainda não há um escore padronizado nessa situação.<sup>22</sup>

Nos pacientes submetidos a transplante hepático devido à ocorrência de LIVB, o procedimento é tecnicamente mais difícil pelas aderências (por processos inflamatórios repetidos e cirurgias prévias), coagulopatia associada, entre outros motivos. Sendo assim, Santibañes *et al*, em 2002, realizaram um estudo retrospectivo com um grupo de pacientes portadores de LIVB submetidos a transplante hepático e compararam com o grupo controle, demonstrando que o tempo cirúrgico e a necessidade de hemocomponentes era maior, mas sem significância estatística.

A tabela 2 apresenta dados comparativos de trabalhos anteriores de pacientes submetidos a transplante hepático por lesão iatrogênica de via biliar em diversos países.

O tempo de espera médio na lista de transplante hepático foi de aproximadamente 13 meses, variando entre 4 e 37 meses, mas com este último fugindo da tendência central. O resultado aproxima-se a de outras séries de estudos já realizados.<sup>14,15, 18</sup> O tempo médio entre a lesão inicial e a realização do transplante hepático também foi semelhante com outros trabalhos descritos na literatura, sendo de aproximadamente de 13,75 anos.<sup>16,17</sup>

## CONCLUSÃO

Nos pacientes com LIVB que evoluem para doença hepática ou biliar terminal, o transplante hepático é a única opção com sobrevida de pacientes e enxerto aceitáveis.

**Tabela 2**

Autor/País	N	CL/CC	Tempo entre lesão inicial e transplante	Óbitos na lista de espera	Indicação	Classificação de Strasberg	Lesão Vascular	Cirurgias anteriores	Mortalidade no pós-operatório
Moosa et al 1990/ EUA	4	0/1	-	-	-	-	-	4	100%
Bacha et al 1994/ EUA	1	1/0	-	-	HF	-	Lesão de AHD	Sim	-
Robertson et al 1996/ Inglaterra	1	1/0	-	0	CBS	E2	AHC	1	-
Loinaz et al 2001/ Espanha	4	-	-	-	CBS	-	0	4	-
Nordin et al 2002/ Finlândia	4	4/0	72 meses	0	CBS	E1-E2-E3-E4	0	3	0%
Schmidt et al 2004/ Alemanha	2	-	24 meses	-	CBS	-	RDAH	2	-
Frilling A et al 2004/ Alemanha	1	1/0	16 dias	1	HF	E	RDAH + trombose VP	1	-
Thomson et al 2007/ Inglaterra	5	3/2	153 meses	3	CBS (2); HF(3)	E2(2)	5 (3RDAH, 1RDVP, 1 REVP, 1VP)	4	80%
Barros et al/ Brasil	1	-	84,5 meses	0	CBS	-	-	1	100%
Lubikowski et al 2012/ Polónia	5	2/3	132 meses	0	CBS	A, B(2)-E2-E2	0	5	0%
Ardiles et al 2012/ Argentina	16	6/10	71,2 meses	0	CBS15; HF(1)	-	5(3RDAH, 2RDVP+RDAH)	4	42%
Addeo et al 2013/ França	6	4/2	217+107 meses	0	CBS	E2(5)- E3(1)	0	6	16,6%
Parrilla et al 2013/ Espanha	27	14/13	36 meses	2	HF	E2(4) - E3	7 (4RDAH, 1AHC, 2AHC+VP)	2	26%
Presente estudo/ Brasil	8	1/7	165 meses	0	CBS	E2(4)-E3(3)	0	6	12,5%

RDAH: Ramo direito da artéria hepática/ AHC: Artéria hepática comum/ VP: Veia Porta/ RDVP: Ramo direito da veia porta/ REVP: Ramo esquerdo da veia porta

## REFERÊNCIAS

1. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: Past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2013;10(7):434-40.
2. Sass DA, Doyle AM. Liver and Kidney Transplantation: A Half-Century Historical Perspective. *Med Clin North Am*. Elsevier Inc; 2016;100(3):435-48.
3. Mies S. Transplante de fígado, *Rev Ass Med Brasil* 1998; 44(2): 127-34
4. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB De, Evangelista AS, Guardia B Della, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
5. Tiderington E, Lee SP, Ko CW. Gallstones : new insights into an old story *Referee Status* : 2016;5(0):1-8
6. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J, Portincasa P, Erpecum KJ Van. Gallstones. *Nature Reviews. Disease Primers*. Volume 2. 2016
7. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol [Internet]*. Springer Japan; 2017;52(3):276-300.
8. Stewart L. Iatrogenic biliary injuries: Identification, classification, and management. *Surg Clin North Am*. Elsevier Inc; 2014;94(2):297-310.
9. Jabłońska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2009;15(33):4097-104.
10. Milcent M, Santos EG, Neto GPB. Lesão iatrogênica da via biliar principal em colecistectomia videolaparoscópica. *Rev. Col. Bras. Cir*. Vol. 32 - Nº 6, Nov. / Dez. 2005 ;
11. Melamud K, Lebedis CA, Anderson SW, Soto JA. Biliary imaging: multimodality approach to imaging of biliary injuries and their complications. *Radiographics*. 2014;34(3):613-23.
12. Aguiar GB, Brandão OCI, Silva JJBS, Santos LS, Vieira SC. Lesão iatrogênica de vias biliares. *Rev. Col. Bras. Cir*. 2005 Apr ; 32( 2 ): 69-73.
13. Jabłońska B. Hepatectomy for bile duct injuries: When is it necessary? *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6348-52.
14. Fonseca-Neto OCL, Amorim AG, Lima JF, Melo CML. Hepatectomia direita de emergência para lesão de hilo Hepático durante colecistectomia laparoscópica. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014;27(1):88-9.
15. Lubikowski J, Chmurowicz T, Post M, Jarosz K, Bialek A, Milkiewicz P, et al. Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis. *Ann Transplant*. 2012;17(2):38-44.
16. Addeo P, Saouli AC, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Liver transplantation for iatrogenic bile duct injuries sustained during cholecystectomy. *Hepatol Int*. 2013;7(3):910-5.
17. Leale I, Moraglia E, Bottino G, Racheff M, Dova L, Cariati A, et al. Role of Liver Transplantation in Bilio-Vascular Liver Injury after Cholecystectomy. *Transplant Proc*. Elsevier Inc; 2016;48(2):370-6.
18. de Santibanes E, Pekolj J, McCormack L, Nefa J, Mattera J, Sivori J, et al. Liver transplantation for the sequelae of intra-operative bile duct injury. *HPB*. 2002;4(3):111-5.
19. De Santibañes E, Ardiles V, Gadano A, Palavecino M, Pekolj J, Ciardullo M. Liver transplantation: The last measure in the treatment of bile duct injuries. *World J Surg*. 2008;32(8):1714-21.
20. Crema E. Lesões iatrogênicas das vias biliares: como prevenir?. *ABCD, arq. bras. cir. dig*. 2010 Dec; 23( 4 ): 215-216
21. Bobkiewicz A, Krokowicz Ł, Banasiewicz T, Ko ciński T, Borejsza-Wysocki M, Ledwosiński W, Drews M. Iatrogenic bile duct injury. A significant surgical problem. Assessment of treatment outcomes in the department's own material. *Pol Przegl Chir*. 2015 Mar 1;86(12):576-83
22. Lai YH, Duan WD, Yu Q, Ye S, Xiao NJ, Zhang DX, et al. Outcomes of liver transplantation for end-stage biliary disease: A comparative study with end-stage liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6296-303.

## Padronização da avaliação endoscópica das fundoplicaturas e correlação com a sintomatologia

### A standardization for endoscopic description of surgical fundoplication and correlations with symptomatology

CLARISSA SANTOS SOUZA<sup>1</sup>, BRUNO DA COSTA MARTINS<sup>2</sup>, CARLOS KYOSHI FURUYA JUNIOR<sup>2</sup>, LÍVIA DOS REIS PANDOLFI<sup>3</sup>, SONIA NÁDIA FYLYK<sup>2</sup>, ROGERIO KUGA<sup>2</sup>, PAULO SAKAI<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A endoscopia digestiva alta possui papel importante na avaliação dos pacientes submetidos à fundoplicatura, especialmente na elucidação de sintomas pós-operatórios. No entanto, é pouco padronizada e sua descrição apresenta baixa concordância entre os endoscopistas. **Objetivos:** Padronizar a avaliação endoscópica das FPLs, identificar a frequência de anormalidades pós-operatórias e correlacionar os achados clínicos com os achados endoscópicos. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional, incluindo todos os pacientes submetidos à FPL, que realizaram endoscopia digestiva alta no Hospital Alemão Oswaldo Cruz no período de setembro entre 2014 e julho de 2015. Os pacientes foram submetidos a um questionário para coleta de dados e, a seguir, foi realizada classificação endoscópica das FPLs de acordo com os seguintes parâmetros: situação da TEG na visão frontal (sob zona de pressão, acima da zona de pressão ou deslizada); situação da FPL na retrovisão (intra-abdominal parcialmente ou totalmente migrada); conformação da FPL (total, parcial, desgarrada ou torcida) e hérnia paraesofágica (presente ou ausente). **Resultados:** Foram avaliados 100 pacientes submetidos à FPL, 51% do sexo masculino, com idade média de 55,6 anos. Quarenta e três por cento (43%) referiam algum sintoma pós-operatório (regurgitação, azia, refluxo, tosse etc) e 46% apresentaram alguma anormalidade endoscópica da cirurgia. A TEG fora da zona de pressão da válvula e fundoplicatura migrada estiveram significativamente correlacionadas com a ocorrência de sintomas pós-operatórios ( $p < 0,001$  em ambos os casos). Não houve correlação entre sintomatologia e a confirmação da fundoplicatura

(se total, parcial ou desgarrada;  $p=0,19$ ). **Conclusão:** A avaliação e a classificação endoscópica da fundoplicatura são reprodutíveis e parecem ser um bom preditor da ocorrência de sintomas. TEG acima da zona de pressão da válvula e fundoplicatura migrada estiveram correlacionadas com a recidiva dos sintomas.

**Unitermos:** Fundoplicatura, Endoscopia, Classificação, Sintomatologia.

#### SUMMARY

**Introduction:** Upper gastrointestinal endoscopy plays an important role in the evaluation of patients submitted to fundoplication, especially in the elucidation of postoperative symptoms. However, it is not well standardized and its description presents low agreement among the endoscopists. **Objectives:** To standardize endoscopic evaluation of FPLs, identify the frequency of postoperative abnormalities and correlate clinical findings with endoscopic findings. **Methods:** This was a prospective observational study, including all patients undergoing FPL, who underwent upper digestive endoscopy at the Alemão Oswaldo Cruz Hospital from September 2014 to July 2015. Patients were submitted to a questionnaire and then, Endoscopic classification of FPLs was performed according to the following parameters: TEG situation in frontal view (under pressure zone, above pressure zone or slipped fundoplication); FPL status in retrovision (intra-abdominal partially or totally migrated); Conformation of the FPL (total, partial, disrupted or twisted) and paraesophageal hernia (present

1. Médica Endoscopista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. 2. Médicos Assistentes do Serviço de Endoscopia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. 3. Médica Endoscopista e ex-estagiária do Serviço de Endoscopia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. **Endereço para correspondência:** Av. Dr. Bernardino de Campos, 598 - apto. 12 - Santos - SP - CEP 11065-002/e-mail: clarissa\_souza@hotmail.com. **Recebido em:** 15/05/2017. **Aprovado em:** 22/06/2017.

or absent). **Results:** We evaluated 100 patients submitted to FPL, 51% male, mean age of 55.6 years. Forty-three percent reported some postoperative symptoms (regurgitation, heartburn, reflux, cough, etc.) and 46% had some endoscopic surgery abnormality. TEG outside the pressure zone, and migrated fundoplication, were significantly correlated with the occurrence of postoperative symptoms ( $p < 0.001$  in both cases). There was no correlation between symptomatology and fundoplication conformation (if total, partial or twisted,  $p = 0.19$ ). **Conclusion:** The evaluation and endoscopic classification of fundoplication is reproducible and seems to be a good predictor of the occurrence of symptoms. TEG above the pressure zone and migrated fundoplication were correlated with relapse of the symptoms.

**Keywords:** Fundoplication, Endoscopy, Classification, Symptomatology.

## INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é a doença benigna do trato gastrointestinal alto mais comum em países ocidentais, com uma prevalência de 10–20%.<sup>1,2,3,4</sup>

O papel da cirurgia no tratamento da DRGE é bem estabelecido. A fundoplicatura (FPL) laparoscópica é considerada alternativa eficaz ao tratamento medicamentoso e está associada às excelentes taxas de resolução do refluxo a curto e longo prazo (80 a 95%).<sup>5–12</sup> O objetivo do tratamento cirúrgico é confeccionar uma fundoplicatura simétrica ao redor do esôfago distal e que esteja situada abaixo do hiato fechado (hiatoplastia).<sup>13</sup>

Durante os últimos 20 anos, observou-se um aumento significativo no número de fundoplicaturas laparoscópicas.<sup>13–16</sup> Paralelo a isto, houve um aumento do número de pacientes insatisfeitos, com recidiva ou novos sintomas.<sup>13,16,17</sup> Neste cenário, a avaliação endoscópica padronizada da fundoplicatura é de extrema importância para reconhecer anormalidades e estabelecer uma estratégia de tratamento, especialmente se a reintervenção cirúrgica é considerada.<sup>13,18</sup> No entanto, atualmente não há padronização na descrição dos achados endoscópicos e a maioria das análises apresenta caráter subjetivo e com baixa concordância entre os endoscopistas.<sup>13,16,19</sup> Dessa forma, as informações fornecidas pouco contribuem para orientar o cirurgião a respeito das anormalidades presentes.

Mittal *et al* propuseram uma classificação padronizada dos achados endoscópicos das fundoplicaturas, baseada na avaliação de quatro parâmetros anatômicos que poderiam identificar anormalidades pós-operatórias. Tal classificação demonstrou ser facilmente aplicável e com boa correlação com sintomas.<sup>13</sup>

Considerando a necessidade de maior uniformidade na descrição endoscópica das FPLs, implantamos em nosso serviço uma classificação padronizada para descrição das fundoplicaturas, utilizando como base a classificação proposta por Mittal *et al*, porém com algumas modificações com objetivo de torná-la mais exequível.

## OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi padronizar a avaliação endoscópica das fundoplicaturas em nosso serviço e analisar a frequência das anormalidades encontradas. Como objetivos secundários, procuramos correlacionar os achados endoscópicos com a sintomatologia.

## METODOLOGIA

Foi realizado estudo prospectivo observacional, incluindo todos os pacientes submetidos à cirurgia de fundoplicatura (aberta ou laparoscópica), que realizaram endoscopia digestiva alta no Hospital Alemão Oswaldo Cruz no período entre setembro de 2014 e julho de 2015. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a um questionário para coleta dos seguintes dados: sexo, idade, sintomas pré e pós-operatórios, tempo de pós-operatório da fundoplicatura e ocorrência ou não de reoperação. Após a entrevista, o paciente era submetido à endoscopia digestiva alta convencional, com avaliação padronizada da fundoplicatura na visão frontal e retrovisão. Os parâmetros analisados seguiram a seguinte padronização (tabela 1):

**Tabela 1. Classificação da avaliação endoscópica da fundoplicatura.**

<b>Posição da TEG</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEG está sob zona de pressão</li> <li>• TEG está fora da zona de pressão</li> <li>• Fundoplicatura deslizada</li> </ul>
<b>Posição da Fundoplicatura</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fundoplicatura intra-abdominal</li> <li>• Fundoplicatura parcialmente migrada</li> <li>• Fundoplicatura totalmente migrada</li> </ul>
<b>Conformação da Fundoplicatura</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fundoplicatura total (envolve completamente a cárdia)</li> <li>• Fundoplicatura parcial (envolve parcialmente a cárdia)</li> <li>• Fundoplicatura desgarrada</li> <li>• Fundoplicatura torcida</li> </ul>
<b>Presença da Hérnia Paraesofágica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presente</li> <li>• Ausente</li> </ul>

### 1. Posição da TEG na visão frontal

- TEG deve estar sob zona de pressão (ZP), ou seja, envolta pela FPL (admite-se como normal até 1 cm acima) (figura 1A).
- TEG fora da zona de pressão: TEG localiza-se mais do que 1 cm acima da zona de pressão.
- Funduplicatura deslizada: TEG encontra-se mais do que 2 cm acima da zona de pressão, simulando uma hérnia hiatal. Esta situação representa um deslizamento da funduplicatura que, ao invés de envolver a linha Z, passa a abraçar o próprio estômago (funduplicatura gastrogástrica) (figura 1F).

### 2. Posição da funduplicatura na retrovisão

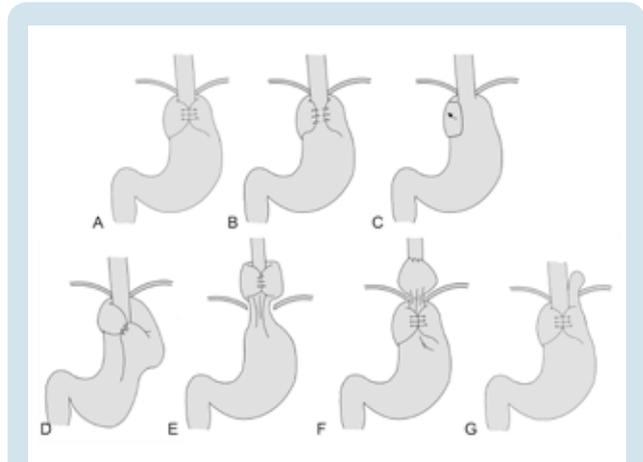
- **Funduplicatura intra-abdominal:** FPL abaixo da hiato-plastia.
- **Funduplicatura migrada:** a FPL apresenta migração cranial (parcial ou total) em direção ao tórax devido a uma “abertura”, frouxidão da hiato-plastia (figura 1E).

### 3. Conformação da funduplicatura

- **Funduplicatura total:** à retrovisão, observam-se pregas gástricas transversais que envolvem circunferencialmente a cárdia, permanecendo justa ao aparelho em todas as fases da respiração. A válvula formada por estas pregas transversais deve apresentar entre 2-3 cm de espessura e deve estar paralela às linhas demarcatórias do aparelho (Ref Stark). Sua conformação lembra a letra U (figura 1A). Uma funduplicatura muito espessa pode causar disfagia ao passo que a funduplicatura muito delgada pode não ser eficaz.
- **Funduplicatura parcial:** nesta situação, a prega gástrica transversal envolve parcialmente a cárdia (mais de 180° e menos de 360°). Sua conformação lembra a letra grega ômega e pode ocorrer exposição da linha Z com os movimentos respiratórios (Ref Stark). Este achado pode representar um desgarramento parcial da válvula da FPL à Nissen (originalmente completa - 360°) ou corresponder à FPL de Toupet-Lind, na qual é confeccionada, intencionalmente, uma válvula que envolve a cárdia de modo parcial (270°). Sendo assim, nem sempre esta conformação significa uma “anormalidade” (figura 1B).
- **Funduplicatura desgarrada:** a prega gástrica transversal não envolve o aparelho. Muitas vezes, a prega gástrica nem é perceptível. Ocasionalmente pode-se observar a prega gástrica fazendo uma linha reta e um ângulo de 180° na cárdia (figura 1C).
- **Funduplicatura torcida:** a prega gástrica está em posição oblíqua e não está paralela às linhas de demarcação do endoscópio, geralmente um dos braços da FPL (anterior ou posterior) apresenta desvio do eixo no sentido crânio-caudal (figura 1D).

### 4. Presença de hérnia paraesofágica

- **Hérnia paraesofágica ausente:** situação esperada.
- **Presença de hérnia paraesofágica:** apesar da FPL estar íntegra, a hiato-plastia pode estar alargada, permitindo herniação de parte do fundo gástrico para o tórax. Notam-se pregas gástricas em direção à hiato-plastia e à cavidade torácica (figura 1G).



**Figura 1. Desenhos esquemáticos das possíveis conformações pós-funduplicatura. A) TEG sob ZP e funduplicatura total. B) FPL parcial. C) FPL desgarrada. D) FPL torcida. E) FPL totalmente migrada. F) FPL deslizada. G) Hérnia paraesofágica.**

Em resumo, a funduplicatura “ideal” (figura 1A) deve: (1) apresentar TEG sob ZP; (2) estar localizada na posição intra-abdominal; (3) envolver completamente a cárdia, e (4) hérnia paraesofágica ausente.

Os exames foram realizados por todos os médicos do serviço (nove), e todos utilizaram a mesma padronização de nomenclatura.

Após a obtenção dos dados pessoais e da classificação individualizada das funduplicaturas, foram realizadas análises estatísticas para avaliar a ocorrência de anormalidades nas FPLs e para correlacionar os achados clínicos e endoscópicos.

#### Análise estatística

As variáveis classificatórias foram apresentadas em gráficos e tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre estas variáveis foi avaliada com teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Os cálculos foram realizados pelo software StatPlus:mac (AnalystSoft Inc.).

## RESULTADOS

Dos 100 pacientes avaliados, 49 eram do sexo feminino e 51 do sexo masculino. A média de idade foi de 55,6 anos, variando entre 15 e 87 anos. A maioria dos pacientes havia sido submetida à fundoplicatura há menos de 5 anos (56). Vinte (20) haviam realizado a cirurgia entre 6 e 10 anos e 24 haviam realizado há mais de 10 anos. Apenas 8% dos pacientes haviam sido submetidos à reoperação.

Os sintomas pré-operatórios mais frequentes foram: pirose (73%), regurgitação (59%) e azia (48%). No momento da realização da endoscopia neste estudo, a maioria dos pacientes não apresentava sintomas (57%) (tabela 2).

**Tabela 2. Prevalência dos sintomas pré e pós-operatórios.**

Sintomas (n=100)	Sintomas pré-operatórios (%)	Sintomas pós-operatórios (%)
Pirose	73	23
Regurgitação	59	8
Azia	48	10
Dor retroesternal	32	5
Tosse	12	3
Dor abdominal	4	6
Disfagia	3	12
Assintomático	2	57

### Características das fundoplicaturas em estudo

Com relação às avaliações endoscópicas, a fundoplicatura apresentava-se adequada em mais de 70% dos casos nos quatro parâmetros de descrição utilizados: (1) posição da TEG, (2) posição da fundoplicatura, (3) conformação da fundoplicatura e (4) presença de hérnia paraesofágica.

As anormalidades mais comuns foram: TEG acima da zona de pressão (28%), migração da FPL (25%) e FPL parcial (16%). Apenas 4% apresentaram hérnia paraesofágica. Estes resultados podem ser observados na tabela 3.

### Correlação entre sintomatologia e anormalidades da fundoplicatura

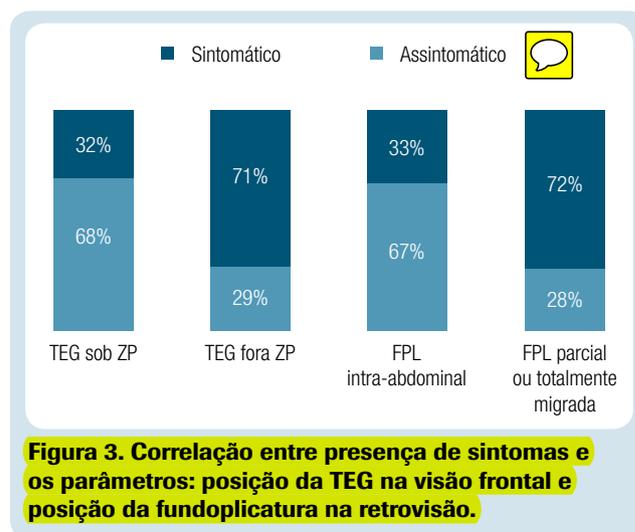
O número de pacientes assintomáticos quando a TEG encontrava-se sob ZP foi significativamente maior do que quando a TEG estava acima da ZP (68% vs 28.5%,  $p < 0.001$ ) (figura 3).

A mesma situação foi observada ao avaliarmos a posição da FPL. O número de pacientes assintomáticos foi maior quando a FPL estava na posição intra-abdominal, em relação às FPLs parcialmente ou totalmente migradas (66.6% vs 28%,  $p < 0.001$ ).

**Tabela 3. Avaliação dos parâmetros de descrição das fundoplicaturas.**

Parâmetros avaliados	Frequência observada (%)
<b>Posição da TEG</b>	
Sob ZP*	72
Acima da ZP	28
Fundoplicatura deslizada	0
<b>Posição da FPL</b>	
Intra-abdominal*	75
Parcialmente migrada	12
Totalmente migrada	13
<b>Descrição da FPL</b>	
Total*	75
Parcial	16
Desgarrada	7
Torcida	2
<b>Hérnia paraesofágica</b>	
Ausente*	96
Presente	4

\*Parâmetros que indicam fundoplicatura adequada



**Figura 3. Correlação entre presença de sintomas e os parâmetros: posição da TEG na visão frontal e posição da fundoplicatura na retrovisão.**

Por outro lado, não houve relevância estatística entre a conformação da fundoplicatura (total, parcial, desgarrada ou torcida) e a sintomatologia. Dos pacientes com FPL total, 60.8% referiam estar assintomáticos versus 46.1% dos pacientes com outras descrições ( $p = 0.19$ ).

## DISCUSSÃO

O número de pacientes submetidos a fundoplicaturas laparoscópicas vem aumentando desde o sucesso da incorporação de técnicas minimamente invasivas à cirurgia antirrefluxo, na década de 90.<sup>20</sup>

Estudos analisando resultados a longo prazo da cirurgia antirrefluxo, com seguimento variando entre 5 e 12 anos, revelam que 2% a 30% dos pacientes podem apresentar recorrência, persistência ou surgimento de novos sintomas relacionados à DRGE.<sup>21-25</sup> Neste cenário, a correta avaliação endoscópica é fundamental para elucidação diagnóstica. No nosso estudo, 43% dos pacientes referiram um ou mais sintomas no pós-operatório, e encontramos uma associação entre sintomatologia e anormalidades da fundoplicatura.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é geralmente indicada como primeiro exame diagnóstico para avaliar as fundoplicaturas.<sup>26</sup> No entanto, percebemos uma grande dificuldade do endoscopista em reconhecer e descrever as anormalidades das fundoplicaturas, talvez em parte pelo receio em criticar a cirurgia do colega, mas também em função da falta de padronização da sua avaliação.

O conceito de que eventuais anormalidades sejam melhor diagnosticadas pelo exame contrastado do esôfago e estômago do que pela endoscopia não é correto. O radiologista pode inclusive ter mais dificuldade do que o endoscopista para o pleno entendimento da situação da fundoplicatura. De fato, um estudo que avaliou a integridade da fundoplicatura, em 22 pacientes com sintomas pós-operatórios, mostrou que a frequência de anormalidades descritas pela endoscopia foi duas vezes maior do que pelo esofagograma (39 vs 19 anormalidades).<sup>27</sup>

A familiaridade com os passos técnicos da fundoplicatura parece ser importante para sua correta avaliação. Em um estudo realizado por Juhász *et al* foi avaliada a quantidade de anormalidades nas fundoplicaturas detectadas por médicos pertencentes ao serviço de endoscopia (cirurgiões experientes) em relação à comunidade de médicos externos.

Neste estudo, os autores referem que apenas 32% dos médicos externos relataram a presença de uma fundoplicatura prévia no laudo. Além disso, os médicos externos diagnosticaram menos fundoplicaturas deslizadas 9/208 vs 52/208 ( $p < 0,001$ ) e menos fundoplicaturas desgarradas 18/208 vs 61/208 ( $p < 0,001$ ) em relação aos médicos experientes do serviço.<sup>16</sup>

Na literatura, Jobe *et al* defendem em que o melhor método para avaliar uma fundoplicatura é através da endoscopia. Em seu estudo, foram analisadas imagens endoscópicas de

fundoplicaturas de pacientes assintomáticos. A partir da avaliação destas imagens por cirurgiões e gastroenterologistas experientes, foram elaborados dez critérios para definir uma fundoplicatura ideal. Concluíram que estes critérios poderiam ser empregados durante a avaliação de pacientes com queixas do trato gastrointestinal superior após a cirurgia antirrefluxo e servir como método de avaliação confiável.<sup>26</sup>

No nosso estudo, também observamos que a avaliação endoscópica das fundoplicaturas ajuda a delinear a correlação entre presença de sintomas e achados anatômicos. Dos 100 pacientes com fundoplicatura avaliados, 46% apresentaram alguma anormalidade endoscópica da cirurgia. Ao correlacionar a presença de sintomas com a avaliação da fundoplicatura, observamos que a TEG fora da zona de pressão da válvula e a fundoplicatura migrada estiveram significativamente correlacionadas com a ocorrência de sintomas pós-operatórios ( $p < 0,001$  em ambos os casos).

Em outro estudo, realizado por Koch *et al*, foi demonstrado que as fundoplicaturas à Nissen e à Toupet, resultaram em um aumento expressivo da pressão do EEI, mas a melhora foi significativamente maior no grupo Nissen.<sup>28</sup> No entanto, o controle do refluxo pós-operatório foi igual em ambas as cirurgias, indicando que não apenas a pressão do EEI é importante, mas a restauração adequada da válvula gastroesofágica.<sup>29</sup> No nosso estudo, também não foi encontrada correlação entre a presença de sintomas e a conformação da fundoplicatura (se total, parcial ou desgarrada;  $p = 0,19$ ).

Este estudo apresenta importantes limitações, especialmente o pequeno número de pacientes incluídos na pesquisa e o fato de ter sido realizado em um centro único. Um aspecto não analisado neste estudo foi a espessura da fundoplicatura. A fundoplicatura a floppy-Nissen deve apresentar uma válvula com cerca de 2-3 cm de espessura à retrovisão. Fundoplicaturas mais delgadas poderiam estar relacionadas com persistência ou recidiva precoce dos sintomas de refluxo, e fundoplicaturas mais longas (mais espessas) poderiam estar relacionadas com disfagia.

Tivemos o cuidado de evitar alguns termos que são comumente utilizados. O termo “fundoplicatura parcialmente desgarrada” só deveria ser empregado se houvesse um registro prévio de que a fundoplicatura “abraçava” completamente a cárdia. Caso contrário, poderíamos estar frente a uma FPL confeccionada de forma parcial (ex: técnica de Toupet-Lind).

O termo “fundoplicatura continente” refere-se mais à função da válvula do que à sua conformação. Por isso, também o consideramos inadequado já que uma FPL pode atender a todos os requisitos de normalidade endoscópica e, mesmo assim, permitir algum refluxo gastroesofágico que só seria detectado pela pHmetria.

## CONCLUSÃO

A padronização da avaliação das fundoplicaturas utilizada neste estudo permitiu uniformização dos termos e melhor entendimento das suas anormalidades.

As anormalidades mais frequentes observadas foram TEG acima da zona de pressão da válvula e fundoplicatura migrada, e ambas se correlacionaram com a presença de sintomas pós-operatórios.

As avaliações endoscópicas que detectaram TEG fora da zona de pressão da válvula e fundoplicatura migrada estiveram significativamente correlacionadas com a ocorrência de sintomas pós-operatórios.

Não houve correlação entre a presença de sintomas e os achados endoscópicos de fundoplicatura parcial ou totalmente desgarrada ( $p=0,19$ ).

## REFERÊNCIAS

- Morais DJ, Lopes LR, Andreollo NA. Dysphagia after antireflux fundoplication: endoscopic, radiological and manometric evaluation. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(4):251-5.
- Staehelein A, Zingg U, Devitt PG, Esterman AJ, Smith L, Jamieson GG, Watson DI. Preoperative factors predicting clinical outcome following laparoscopic fundoplication. *World J Surg*. 2014;38(6):1431-43.
- Marano S, Mattacchione S, Luongo B, Mingarelli V, Campagna G, Tosato F. Two-year subjective, objective, quality of life, and endoscopic follow-up after laparoscopic Nissen-Rossetti in patients with columnar-lined esophagus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2013;23(3):292-8.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54:710-717.
- Draaisma WA, Rijnhart-de Jong HG, Broeders I, Smout AJ, Furnee EJ, Gooszen HG. Five-year subjective and objective results of laparoscopic and conventional Nissen fundoplication: a randomized trial. *Ann Surg*. 2006;244:34-41.
- Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, Smout AJ, Broeders IA, Hazebroek EJ. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2010;97:1318-1330.
- Cowgill SM, Gillman R, Kraemer E, Al-Saadi S, Villalodid D, Rosemurgy A. Ten-year follow up after laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 2007; 73:748-752.
- Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc*. 2006;20:159-165.
- Strate U, Emmermann A, Fibbe C, Layer P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc*. 2008;22: 2095-2096.
- Ruiz-Tovar J, Diez-Tabernilla M, Chames A, Morales V, Martinez-Molina E. Clinical outcome at 10 years after laparoscopic versus open Nissen fundoplication. *J Laparoendosc. Adv Surg*. 2010;20:21-23.
- Kelly JJ, Watson DI, Chin KF, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Laparoscopic Nissen fundoplication: clinical outcomes at 10 years. *J Am Coll Surg*. 2007;205:570-575.
- Salminen PT, Hiekkanen HI, Rantala AP, Ovaska JT. Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: a prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg*. 2007;246:201-206.
- Mittal SK, Juhasz A, Ramanan B, Hoshino M, Lee TM, Charles JF. *Surg Endosc*. 2014; 28:1103-1109. A proposed classification for uniform endoscopic description of surgical fundoplication.
- Jay AP, Watson DI (2010) Changing work patterns for benign upper gastrointestinal and biliary disease: 1994-2007. *ANZ J Surg* 80(7-8):519-525.
- Finks JF, Wei Y, Birkmeyer JD. The rise and fall of antireflux surgery in the United States. *Surg Endosc*. 2006; 20(11):1698-1701.
- Juhasz A, Sundaram A, Hoshino M, Lee TH, Filipi CJ, Mittal SK. Endoscopic assessment of failed fundoplication: a case for standardization. *Surg Endosc*. 2011;25(12):3761-6.
- Humphries LA, Hernandez JM, Clark W, Luberice K, Ross SB, Rosemurgy AS. Causes of dissatisfaction after laparoscopic fundoplication: the impact of new symptoms, recurrent symptoms, and the patient experience. *Surg Endosc*. 2013 May;27(5):1537-45.
- Spechler SJ. The management of patients who have "failed" antireflux surgery. *Am J Gastroenterol*.2004;99(3):552-561.
- Hatton PD, Selinkoff PM, Harford FJ Jr. Surgical management of the failed Nissen fundoplication. *Am J Surg*. 1984;148:760-763
- Koch OO, Spaun G, Antoniou SA, Rabl C, Köhler G, Emmanuel K, Öfner D, Pointner R. Endoscopic grading of the gastroesophageal flap valve is correlated with reflux activity and can predict the size of the esophageal hiatus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2013 Dec;27(12):4590-5.
- Lin DC, Chun CL, Triadafilopoulos G. Evaluation and management of patients with symptoms after anti-reflux surgery. *Dis Esophagus*. 2015 Jan;28(1):1-10.
- Morgenthal C B, Shane M D, Stival A et al. The durability of laparoscopic Nissen fundoplication: 11-year outcomes. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 693-700.
- Little A G, FergusonMK, Skinner D B. Reoperation for failed antireflux operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986; 91:511-7.
- Hunter J G, Smith C D, Branum G D et al. Laparoscopic fundoplication failures: patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg* 1999; 230: 595-604.
- Pennathur A, Awais O, Luketich J D. Minimally invasive redo antireflux surgery: lessons learned. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89:S2174-2179.
- Jobe BA, Kahrilas PJ, Vernon AH, Sandone C, Gopal DV, Swanstrom LL, Aye RW, Hill LD, Hunter JG. Endoscopic appraisal of the gastroesophageal valve after antireflux surgery. *A. J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):233-43.
- Jailwala J, Massey B, Staff D, Shaker R, Hogan W. Post-fundoplication symptoms: the role for endoscopic assessment of fundoplication integrity. *Gastrointest Endosc*. 2001 Sep;54(3):351-6.
- Koch OO, Kaindlstorfer A, Antoniou SA, Luketina RR, Emmanuel K, Pointner R. Comparison of results from a randomized trial 1 year after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications. *Surg Endosc*. 2013; 27(7):2383-2390.
- Furnee E J, Draaisma W A, Broeders I A, Gooszen H G. Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 1539-49.

## Efeito de uma associação de cepas probióticas contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na modulação da microbiota intestinal em pacientes constipados

Effects of association of probiotic strains containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on modulation of the intestinal microbiota in constipated patients.

PAULO GONÇALVES DE ARAÚJO, CAMILA SIRIEIRO MELO ABREU, JUDMILA DONIZETE, JULIANO ARAÚJO DA SILVA, MAURICIO CRIPPA, ALEXANDRA DUNBAR, ÉRICA COELHO, RONALDO CARNICEROS DOS SANTOS

### RESUMO

**Introdução:** A constipação é uma doença crônica que afeta a população mundial, podendo ser consequência do desequilíbrio da microbiota intestinal, conhecida como disbiose. Nesse contexto, os probióticos vêm sendo utilizados com o objetivo de promover o seu equilíbrio, a fim de mantê-la saudável (eubiose). **Objetivo:** Avaliar, em um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, se o uso de uma associação de cepas probióticas contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* por 28 dias pode modular a microbiota intestinal em pacientes constipados. **Método:** A atividade da associação de cepas probióticas foi comparada com placebo (maltodextrina) após a suplementação por 28 dias. Os pacientes foram avaliados por meio da análise de metagenômica e da melhora dos sintomas relacionados à constipação. Os dados do perfil da população de microrganismos presentes no intestino dos pacientes foram correlacionados com os resultados da avaliação dos sintomas abdominais e da percepção de bem-estar geral. O aumento do número de evacuações e a melhora do trânsito intestinal foram avaliados durante o estudo. **Resultados:** As proporções do gênero *Bifidobacterium* no grupo teste e controle foram 0.45% vs 0.24% no final do estudo, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Adicionalmente, a diferença entre os grupos que receberam associação de cepas probióticas contendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e placebo permaneceu também significativamente alta com relação às espécies de *Lactobacillus* (1.21% vs 0.12%) após 28 dias

de tratamento ( $p < 0.05$ ). Além disso, os participantes que receberam o probiótico apresentaram uma tendência de melhora sintomática baseada na comparação da sua microbiota e as respostas oriundas da avaliação dos sintomas abdominais e bem-estar geral. Nenhum evento adverso grave foi relatado. **Conclusão:** A formulação probiótica modulou a microbiota intestinal de forma diferente do placebo nos participantes do estudo. O consumo dos probióticos aumentou significativamente as bactérias benéficas e reduziu as potencialmente maléficas, contribuindo para o equilíbrio da microbiota intestinal.

**Unitermos:** Microbiota Intestinal Humana, Metagenômica, Microbiota, Probióticos, Biomarcadores e Teste Clínico.

### SUMMARY

**Introduction:** Constipation is a chronic disease that affects the world population, being a consequence of the imbalance of the intestinal microbiota, known as dysbiosis. In light of this context, the probiotics have been used to trigger microbiota intestinal balance, in order to keep it healthy (eubiosis). **Aim:** To evaluate in a double-blind, randomized, placebo-controlled study whether the use of association of probiotic strains containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* for 28 days can modulate the intestinal microbiota of the constipated participants. **Methods:** The activity of association of probiotic strains was compared

1. XXXX. Endereço para correspondência: Camila Abreu – Coordenadora do Departamento de Pesquisa Clínica, FQM – Avenida José Silva de Azevedo Neto, 200, Cond. 02, Edifício Evolution, 1º andar - Barra da Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - CEP: 22775-056/e-mail: cabeu@fqm.com.br. Recebido em: XXXX. Aprovado em: XXX.

to placebo (maltodextrin) after 28 days of consumption. The patients were evaluated by using metagenomics analyses and improved constipation symptoms. The dates of microorganisms population profile into patients gut were correlated with results of abdominal symptoms evaluation and well-being perception. The increase in the number of evacuations and the intestinal transit were evaluated during the study.

**Results:** The proportions of the genus *Bifidobacterium* in the test groups and the control group were 0.45% vs 0.24% at the end of the study, respectively ( $p < 0.05$ ). Additionally, the difference between the groups that received association of probiotic strains containing *Lactobacillus* and *bifidobacterium* and the placebo remained higher for species of the genus *Lactobacillus* (1.21% vs 0.12%) after 28 days of use ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the participants who received the probiotic had a tendency to improve symptomatic based on comparisons of their microbiota and the responses provided patients' abdominal symptoms and well-being. There were no reports of serious adverse events during the study. **Conclusion:** The probiotic formulation modulated the intestinal microbiota differently from the placebo in constipated participants included in this study. The use of this probiotic significantly increased beneficial bacteria and decreased potentially harmful microbes, which contributed to the maintenance of a healthy intestinal microbiota.

**Keywords:** Human Gut Microbiome, Metagenomics, Microbiota, Probiotics, Biomarkers, Clinical Test.

## INTRODUÇÃO

A constipação é uma doença crônica que afeta a população mundial, sendo duas a três vezes mais prevalente e sintomática nas mulheres do que nos homens, e representa um fator de risco para os idosos acima de 70 anos.<sup>1</sup>

Os pacientes que manifestam quadros de constipação apresentam menos de três evacuações por semana, aumento na consistência das fezes, sensação de evacuação incompleta e dor ao evacuar, sinais e sintomas contemplados nos critérios diagnósticos do ROMA III.<sup>1</sup>

Esta doença crônica pode ser desencadeada por diversos fatores, como mudança na dieta e ingestão de fluidos, diminuição da ingestão de produtos contendo fibras, uso de determinados medicamentos, inatividade física, envelhecimento, dentre outros. Além disso, pode ser uma condição secundária à disbiose intestinal, caracterizada pela diminuição das bactérias benéficas e aumento das potencialmente patogênicas, afetando, assim, a motilidade intestinal e a função secretória intestinal.<sup>2,3</sup>

Com isso, diferentes abordagens, incluindo o uso de nutracêuticos (prebiótico e probiótico), têm sido utilizadas como

estratégias para a busca do reequilíbrio da microbiota intestinal, resultante do aumento da proporção das bactérias patogênicas.<sup>4,5</sup>

O presente estudo avaliou a ação de uma associação de cepas probióticas, contendo *Lactobacillus* e *bifidobacterium*, comparado ao placebo na busca do restabelecimento do equilíbrio da microbiota por meio da técnica de metagenômica, e a avaliação dos seus efeitos no trânsito intestinal de pacientes constipados. Assim, os dados deste estudo corroboram com o possível efeito benéfico dos probióticos e sua contribuição para manter a microbiota intestinal saudável em condições de estresse adversos, como na constipação.

## MÉTODO

Este estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisa (número do parecer: 1.580.466), e seguiu as orientações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as Boas Práticas Clínicas. O estudo foi registrado no Clinical Trials.gov sob número NCT03103958. A pesquisa foi conduzida pelo Investiga Instituto de Pesquisa e pelo laboratório Gentros Pesquisa e Desenvolvimento.

### Desenho do estudo

Pacientes adultos com idade entre 18-55 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de constipação, segundo os critérios de ROMA III, foram incluídos no estudo entre os períodos de junho a setembro de 2016.

Os critérios de exclusão foram: intolerância ou alergia a qualquer componente da formulação do produto estudado; gravidez ou lactação; história de cirurgia gastrointestinal; doença celíaca ou inflamatória intestinal; pacientes com doenças psiquiátricas, cardíacas, respiratórias, gastrointestinais, renais ou hepáticas, rejeição do paciente em participar do estudo; diagnóstico de diarreia por *Clostridium difficile* dentro de 3 meses antes da inclusão no estudo; doença imunossupressora conhecida; uso de antibiótico 30 dias antes da inclusão no estudo; uso frequente de laxantes ou outra medicação que altera o trânsito intestinal (suspensão de uso antes da inclusão no estudo); uso de probióticos ou simbióticos – incluindo uso de iogurte com probióticos (suspensão de uso uma semana antes de entrar no estudo) e uso regular de antidepressivo, analgésico opioide, antiespasmódico ou anticolinérgico.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e avaliação dos critérios de inclusão e de exclusão, os pacientes incluídos no estudo foram randomizados em dois grupos: o que recebeu o probiótico (grupo teste) e o que recebeu o placebo (grupo controle). Os primeiros 22 pacientes de cada grupo foram também alocados para avaliação por

metagenômica através de coleta das fezes antes e após o período de suplementação.

Adicionalmente ao recebimento dos produtos, os pacientes receberam um diário para avaliar a sua aderência ao tratamento e possíveis eventos adversos, e um questionário para relatar os sintomas gastrointestinais e o seu bem-estar geral, conforme tabela 1.

### Tabela 1. Questionário de Avaliação Subjetiva de Sintomas Abdominais e Bem-Estar Geral.

- 1) Quantas vezes por semana você evacua?
- 2) Classifique, na escala abaixo, a intensidade da dor ou desconforto abdominal ao evacuar  
*Leve-Moderada-Intensa*
- 3) Quando vai ao banheiro, você tem a sensação de esvaziamento intestinal incompleto?
- 4) Classifique, na escala abaixo, o desconforto relacionado à flatulência (gases):  
*Leve-Moderada-Intensa*
- 5) Classifique, na escala abaixo, o desconforto relacionado ao inchaço ou distensão abdominal:  
*Leve-Moderada-Intensa*
- 6) De acordo com a escala abaixo, classifique a consistência das suas fezes mais frequentemente apresentada (de 1 a 7)  
**1 2 3 4 5 6 7**
- 7) Quando vai ao banheiro, você costuma fazer força para evacuar?
- 8) Quando vai ao banheiro, qual é a frequência com que você sente bloqueio ou obstrução no ânus para eliminação das fezes?
- 9) Quando vai ao banheiro, qual é a frequência de uso de manobras manuais para facilitar as defecações (por exemplo, evacuação com ajuda digital, apoio do assoalho pélvico)
- 10) Como você classifica o grau de bem-estar geral?

As perguntas relativas à dor abdominal ao evacuar, sensação de esvaziamento incompleto, flatulência, distensão abdominal e bem-estar geral foram avaliadas por meio do uso da escala analógica de dor de 10 pontos, na qual a numeração de 0-2 significava intensidade leve, 3-7 moderada e 8-10 intensa.

A consistência e a frequência das fezes foram avaliadas por meio da escala de Bristol. As perguntas relativas ao esforço

evacuatório, sensação de obstrução ou bloqueio anal para eliminar as fezes e utilização de manobras manuais para facilitar a defecação foram avaliadas por meio do uso da escala de Linkert de 5 pontos, 100%, 50%-75%, 25%-50%, 0%-25% e 0% dos casos.

As avaliações dos sintomas gastrointestinais também ocorreram no início da pesquisa, após  $14 \pm 2$  dias do uso do produto (contato por telefone) e após  $28 \pm 2$  dias de tratamento. As amostras de fezes foram coletadas pelos próprios pacientes antes do início do tratamento (tempo 0-T0) e após 28 dias (tempo 28-T28). Os mesmos receberam dois kits e instruções de uso no início da pesquisa. Todos os tubos de coleta foram identificados e armazenados a  $4^\circ\text{C}$  no instituto de pesquisa antes da extração do DNA genômico das bactérias.

### Tratamento

Probiatop® (Laboratório Farmoquímica S.A) é uma preparação probiótica, contendo em cada sachê 1 g da formulação composta de *Lactobacillus acidophilus* NCFM ( $10^9$ ), *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ( $10^9$ ), *Lactobacillus paracasei* LPC-37 ( $10^9$ ) e *Bifidobacterium lactis* HN019 ( $10^9$ ). Os sachês do placebo, composto por maltodextrina, foram preparados de forma idêntica ao sachê do probiótico, não podendo ser distinguido do mesmo. Os pacientes eram “cegos” no estudo e foram instruídos a consumirem 2 sachês ao dia por 28 dias após a diluição do produto em 100 mL de água.

### Extração do DNA

Aproximadamente 700  $\mu\text{L}$  de suspensão de amostra fecal preservada a  $4^\circ\text{C}$  foi extraída seguindo as recomendações do fabricante do kit MoBio PowerSoil® DNA Isolation Kit.<sup>6</sup> O DNA extraído das amostras de fezes coletadas de cada paciente foi testado em uma reação de PCR para verificar integridade e pureza do material genético, dois parâmetros importantes para a qualidade da confecção das bibliotecas de DNA a ser sequenciado.

### Sequenciamento de Nova Geração (NGS)

DNA das amostras foi quantificado com o kit Qubit® dsDNA BR (Thermo Fisher Scientific). Foi utilizado 1  $\mu\text{L}$  (10 ng /  $\mu\text{L}$ ) de DNA na reação de PCR em triplicado. As ampliações da região 16S V4 (~ 300 pb) foram purificados com esferas magnéticas usando o kit AMPure XP (Beckman Coulter Life Sciences). Os produtos de PCR purificados foram quantificados por PCR em tempo real com o kit KAPA® Fast Universal kit (Kapa Biosystems). As bibliotecas foram construídas e sequenciadas a 12 pMol na plataforma Illumina Miseq.<sup>7</sup>

### Análise de Bioinformática

A técnica de metagenômica é livre de cultivo de microrganismos, pois estes são coletados diretamente das amostras e

seus materiais genéticos sequenciados; portanto, a terminologia para identificação de colônias de bactérias passa a ser leituras, pois cada colônia significa uma sequência de DNA lida. A análise da microbiota foi realizada tanto quantitativamente (abundância) quanto qualitativamente (diversidade), utilizando-se um pacote de *software* de código aberto para análise quantitativa em estudos de ecologia microbiana, o QIIME™.<sup>8</sup>

As leituras da microbiota geradas de cada paciente foram comparadas em bancos de dados públicos existentes para classificação das espécies presentes e o número de vezes que cada uma delas apareceu no microbioma do indivíduo na amostra coletada (abundância). Finalmente, os dados da Bioinformática foram embasados por uma análise estatística como forma de eliminar ruídos da análise.

### Análise estatística

As leituras geradas para cada espécie de bactéria encontrada em cada paciente do estudo foram transformadas através da função logarítmica como forma de diminuir a variação dos dados. Após esse tratamento, os dados foram analisados por dois métodos estatísticos não paramétricos: Wilcoxon Signed Rank, quando se comparou as amostras de fezes antes e depois do tratamento para o mesmo indivíduo, e Mann-Whitney, quando se comparou amostras de fezes dos indivíduos tratados com o probiótico e aqueles tratados com placebo.

Desta forma, as populações de microrganismos presentes nas fezes dos indivíduos foram comparadas entre si e apenas as leituras que obtiveram o nível de confiança 95% (5% significância) foram consideradas.

O *software* utilizado foi o XLSTAT 2015 e MINITAB 14. Os dados relacionados à avaliação dos sintomas gastrointestinais e do trânsito intestinal foram realizados por meio do teste t-student para amostras independentes, com hipótese bilateral e teste Z para duas proporções. O *software* XLSTAT2016 e MINITAB 14 foi utilizado para avaliação estatística, considerando o nível de confiança de 95%. A randomização entre os grupos foi efetuada por meio do uso *software* XLSTAT na função “randomização sem reposição”.

Este procedimento foi realizado em duas etapas: 1) os primeiros 44 pacientes foram randomizados de forma a balancear os sexos e idades (15-35 anos e 36-55 anos) para análise metagenômica, e 2) o restante dos pacientes foi randomizado diretamente na função “random.”

## RESULTADOS

### Dados demográficos

Cento de vinte e um (121) pacientes foram randomizados no estudo. Sete (7) pacientes descontinuaram ou foram excluídos

pelos seguintes motivos: dois (2) por motivos não relacionados ao estudo; quatro (4) excluídos por violação do protocolo e um (1) descontinuado por falha de seleção. Assim, 113 pacientes completaram o estudo, 56 no grupo teste e 57 no grupo controle. Os 22 primeiros pacientes de cada grupo foram incluídos na análise de metagenômica. Todos pertenciam ao sexo feminino. A média de idade foi 36 anos e a média do peso de 73 kg. Não houve diferença estatística entre os grupos.

**Tabela 2. Dados Demográficos.**

Variável	Grupo teste (n=56)	Grupo Controle (n=57)	Valor p
Idade	37	36,8	0,926
Peso	73,4	73,9	0,87

teste t para duas amostras independentes / teste two-tailed

Durante o estudo, os hábitos alimentares e físicos foram controlados, não sendo observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

### Evento adverso

Quarenta e quatro (44) pacientes reportaram eventos adversos transitórios durante o estudo. Entretanto, nenhum deles foi considerado grave, não havendo diferença significativa entre os grupos.

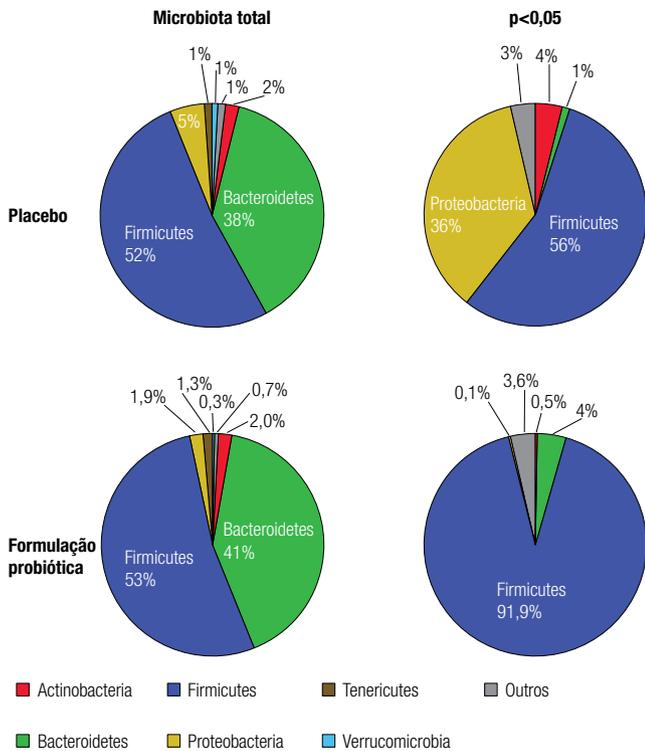
### Composição da microbiota dos participantes

O sequenciamento de DNA das amostras coletadas antes e depois do uso do probiótico e do placebo gerou 27.829.640 milhões de sequências e identificou 2.565 mil espécies diferentes de bactérias entre os participantes do estudo.

Estas espécies estão predominantemente divididas entre os quatro principais filos presentes em todos os seres vivos – *Actinobacterias*, *Bacteriodetes*, *Firmicutes* e *Proteobacterias* –, sendo que a maior prevalência de espécies do intestino pertence aos filos *Bacteriodetes* e *Firmicutes*, como podem ser observados na figura 1.

Apesar da distribuição dos filos parecer muito semelhante entre os grupos teste e controle na amostra em T0 e T28, existe diferença no perfil de distribuição entre os filos dependendo da suplementação realizada, conforme evidenciada pela avaliação estatística, na qual mostrou que a modulação da microbiota intestinal pelo probiótico foi significativamente diferente do placebo.

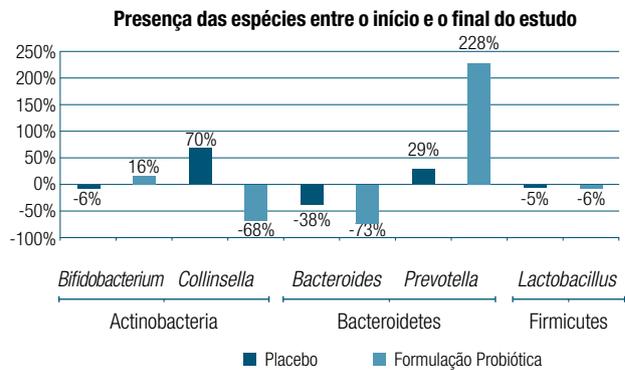
A análise estatística mostrou que a maior diferença encontrada entre os grupos que utilizaram placebo e probiótico ocorreu nas espécies dos filos *Firmicutes* e *Proteobacteria*, conforme a figura 1 ( $p < 0.05$ ).



**Figura 1. Diferenças na microbiota no nível de filo entre grupos de participantes que usaram placebo dos que usaram a formulação probiótica. Os gráficos representam uma análise comparativa da microbiota dos participantes que usaram placebo daqueles que foram tratados com formulação probiótica por 28 dias. À esquerda estão representados os gráficos da microbiota total presente nos participantes do estudo. À direita estão os gráficos comparativos após a análise estatística. Foram consideradas apenas as espécies que obtiveram um nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ). Nos gráficos pós-tratamento estatístico, as porcentagens não devem ser interpretadas como aumento ou diminuição nos micróbios presentes na microbiota dos indivíduos, mas como diferenças que ocorreram entre o grupo que recebeu o placebo do grupo que recebeu a formulação probiótica. As cores de cada filo são as mesmas entre os gráficos e são indicadas pelas legendas.**

O filo *Firmicutes* apresentou maior diversidade das espécies no grupo probiótico do que no grupo placebo, contrariamente ao filo *Proteobacteria*, no qual o grupo placebo apresentou 3 vezes mais diversidade de espécies desse filo do que no grupo suplementado com o probiótico, partindo de 86 espécies para 224 diferentes espécies no final do estudo (dados não mostrados).

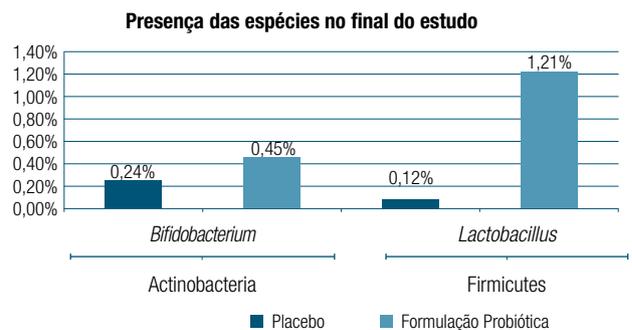
Outra diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos foi observada nos filios *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*, conforme figura 2, que mediu as diferenças na microbiota dos pacientes no início do estudo e após 28 dias de tratamento.



**Figura 2. Diferenças na microbiota entre o início e o final do estudo. O gráfico representa uma análise comparativa da microbiota dos participantes que utilizaram placebo e a formulação probiótica no início do estudo e após 28 dias de tratamento. As porcentagens indicam a diferença no número de espécies de cada gênero no início e no final do estudo. Apenas foram consideradas as espécies que obtiveram um nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ). As cores de cada grupo são indicadas pelas legendas.**

Foram consideradas apenas as espécies que obtiveram um nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ). O gênero *Bifidobacterium* ( $p < 0,001$ ) e as espécies do gênero *Prevotella* ( $p < 0,001$ ) foram favorecidos no grupo do probiótico, enquanto as espécies dos gêneros *Collinsella* ( $p < 0,042$ ) e *Bacteroides* ( $p < 0,014$ ) mostraram uma diminuição com o uso do probiótico.

A diferença de comportamento de algumas espécies no final do estudo em relação ao total de espécies que obtiveram o nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ) pode ser observado no gráfico da figura 3.



**Figura 3. Presença das espécies no final do estudo. O gráfico representa a análise comparativa da microbiota dos participantes que utilizaram o placebo e a formulação probiótica após 28 dias de tratamento. As porcentagens indicam a participação de algumas espécies desses gêneros no final do estudo em relação ao total de espécies que obtiveram o nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ). As cores de cada grupo são indicadas pelas legendas.**

Entre essas espécies, foram destacadas algumas pertencentes ao gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, favorecidos com o uso da associação de cepas probióticas em relação ao placebo (0.45% vs. 0.24% e 1.21% vs. 0.12%, respectivamente).

Esses resultados demonstraram que o uso do probiótico conseguiu modificar favoravelmente a microbiota intestinal do grupo que utilizou os probióticos em relação ao grupo que fez uso do placebo.

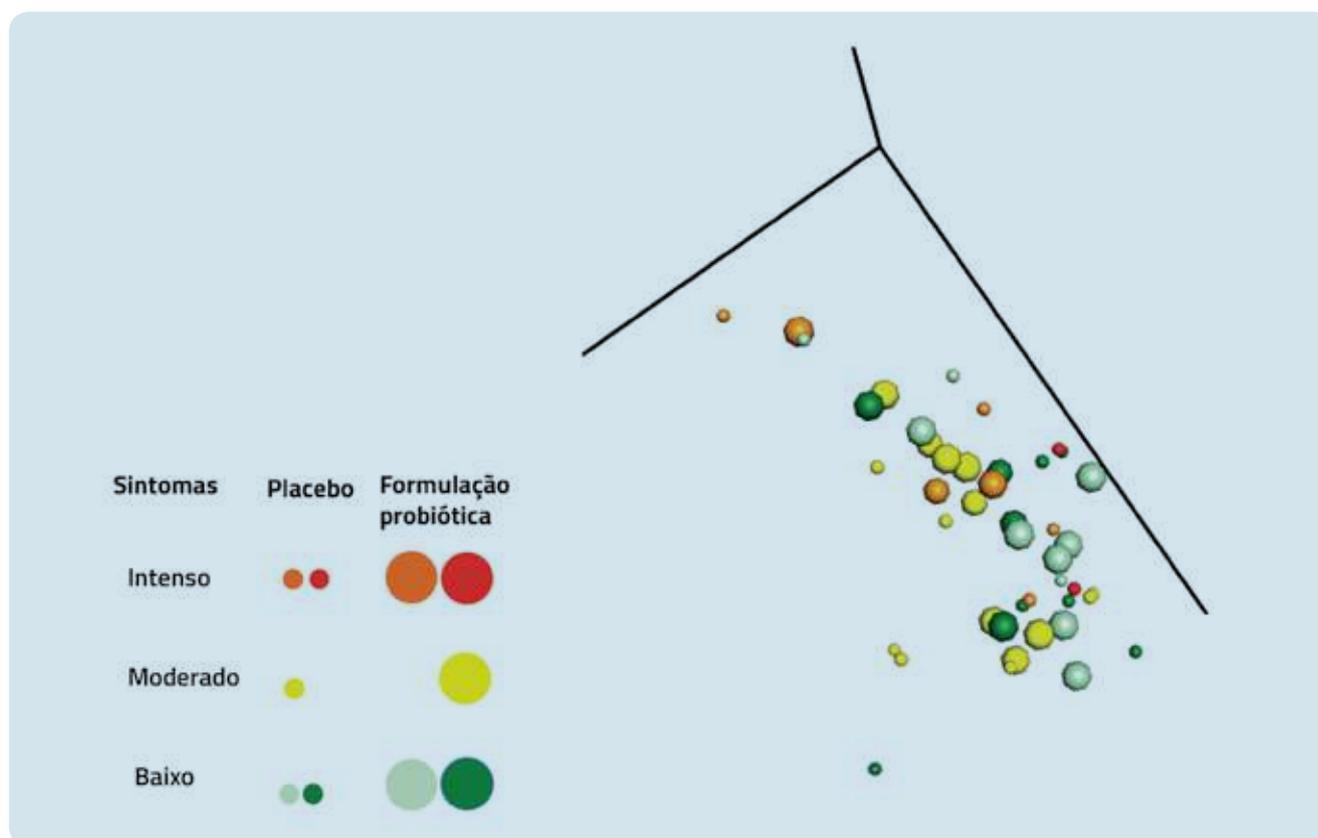
### Microbiota e os sintomas gastrointestinais

Os sintomas gastrointestinais foram analisados nos 113 pacientes do estudo. De acordo com os resultados, ambos os grupos melhoraram a intensidade da dor, desconforto abdominal, esforço evacuatório, sensação de esvaziamento incompleto, consistência das fezes e bem-estar geral dos pacientes. Entretanto, o grupo que usou o probiótico apresentou melhora superior ao grupo placebo com relação aos sintomas

flatulência ( $p < 0.045$ ) e desconforto relacionado à distensão abdominal ( $p < 0.039$ ) ao final da suplementação de 28 dias.

Resultados semelhantes também foram observados no grupo de pacientes que foram submetidos à avaliação metagenômica (22 pacientes em cada grupo), que, ao final do tratamento com o probiótico, apresentaram melhora superior ao grupo placebo com relação aos sintomas de flatulência ( $p < 0.042$ ) e desconforto relacionado à distensão abdominal ( $p < 0.022$ ).

Os dados da análise de metagenômica de cada paciente foram cruzados com os resultados obtidos pelos questionários de sintomas gastrointestinais e de bem-estar geral<sup>9</sup>, para determinar se os sintomas relatados pelos pacientes que fizeram uso do placebo e dos probióticos correlacionaram-se com as modificações ocorridas em seus respectivos padrões de microbiota. Adicionalmente, foi avaliado se os pacientes que foram submetidos ao uso de probióticos passaram a



**Figura 4. Correlação dos sintomas com a semelhança entre as microbiotas dos participantes. As esferas menores indicam os participantes que receberam placebo e as esferas maiores indicam os participantes que receberam a formulação probiótica após 28 dias de tratamento. A distância entre as esferas indica as semelhanças de microbiota entre espécies, e as cores das esferas indicam os sintomas percebidos pelos participantes a partir das respostas do questionário de avaliação subjetiva de sintomas abdominais e bem-estar geral. As cores verde e amarelo indicam respostas positivas para melhora nos sintomas de constipação, enquanto as cores laranja e vermelho indicam respostas negativas para melhoras nos sintomas de constipação.**

apresentar um perfil de microbiota mais semelhante entre si do que os pacientes do grupo placebo.

A figura 4 mostra que as esferas maiores, representadas pelos indivíduos do grupo testado, estão mais próximas entre si e suas colorações indicam melhores respostas, enquanto as esferas menores, apresentadas pelo grupo que recebeu placebo, encontram-se mais dispersas, indicando maiores diferenças entre os padrões de microbiota.

Nesse caso, suas colorações representaram, portanto, piores respostas em termos de sintomas de constipação.

Dessa forma, nota-se que os pacientes que receberam o probiótico apresentaram uma tendência de melhora baseada na análise dos sintomas gastrointestinais relatados e de seus respectivos perfis de microbiota, que se tornaram mais homogêneas em relação ao grupo controle.

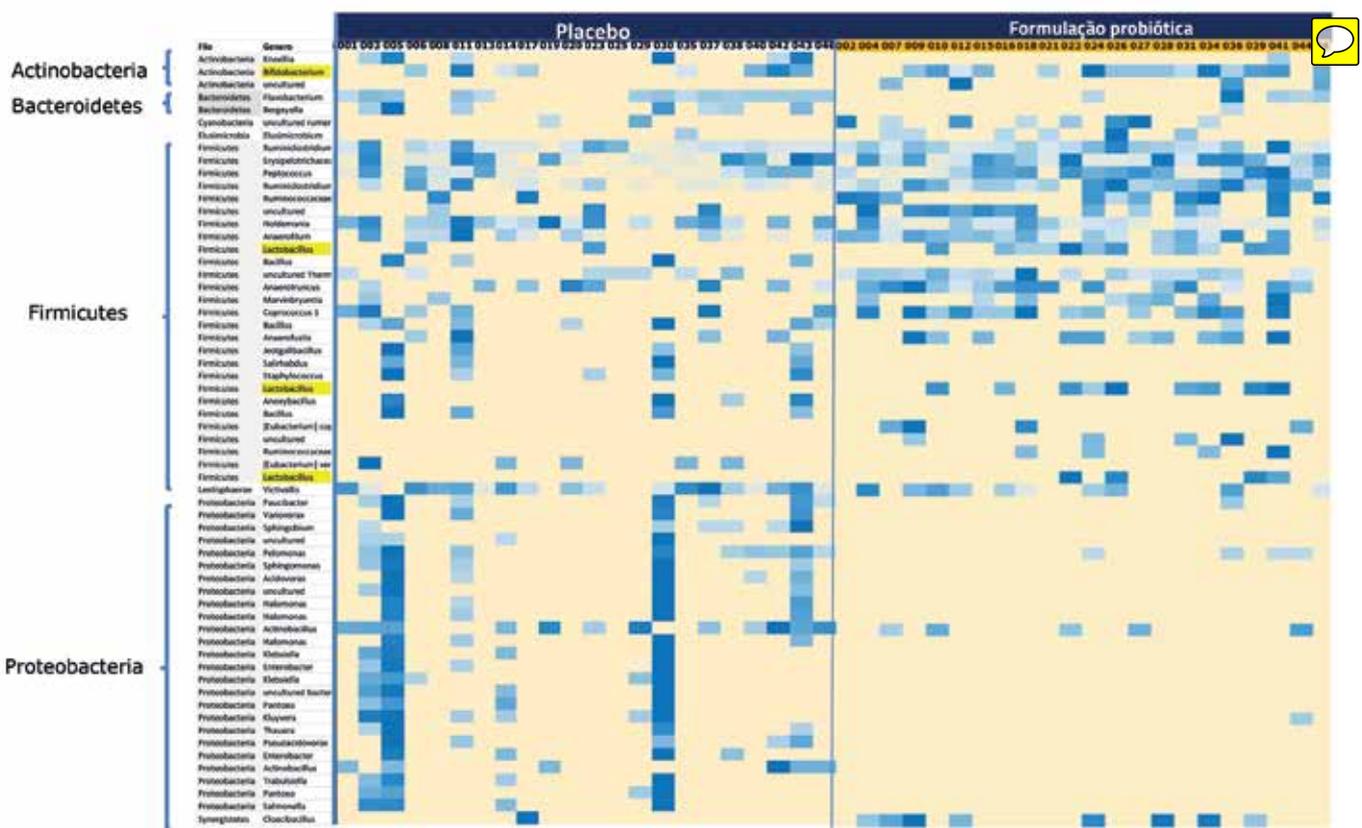
## DISCUSSÃO

### O uso do probiótico oral pode modular a microbiota intestinal?

Algumas espécies de probióticos são reconhecidas por gerarem impacto positivo no equilíbrio da microbiota intestinal, como as espécies dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pertencentes aos filos *Actinobacteria* e *Firmicutes*, respectivamente.

Estas espécies inibem o crescimento de bactérias exógenas que podem ser prejudiciais, assim como estimulam a função imune, auxiliando na digestão e absorção de nutrientes e minerais, contribuindo para a síntese de vitaminas.<sup>10,11</sup>

Análise quantitativa demonstrou que estas espécies aumentaram significativamente no grupo que utilizou o probiótico ( $p < 0.05$ ), comparado ao grupo placebo (figura 5).



**Figura 5.** HeatMap com as espécies que obtiveram um nível de confiança de 95% entre os participantes que receberam o placebo e a formulação probiótica. Os participantes que receberam o placebo estão representados no lado esquerdo do gráfico, enquanto os participantes que receberam a formulação probiótica estão representados no lado direito do gráfico, são eles: 001.003, 005, 006, 008, 011, 013, 014, 017, 019, 020 023, 025, 029, 030, 035, 037, 038, 040, 042, 043, 046 e 002, 004, 007, 009, 010, 012, 015, 016, 018, 021, 022, 024, 026, 027, 028, 031, 034, 036, 039, 041, 044 e 045, respectivamente. Os filós correspondentes são separados por colchetes no lado direito do HeatMap seguido dos gêneros encontrados. A cor azul mais intensa indica maior presença daquela espécie. Os gêneros *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BI-04*) e *Lactobacillus* (*Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus saniviri* e *Lactobacillus sp.* BS1) estão destacados em amarelo.

Diferentemente, o gênero *Collinsella*, pertencente ao filo *Actinobacteria*, apresentou significativa redução quantitativa neste grupo após 28 dias de suplementação, conforme figura 2. As espécies do gênero *Collinsella* são conhecidas por terem capacidade de fermentar grande parte dos carboidratos e gerar produtos, como o hidrogênio e o etanol, levando, conseqüentemente, ao aumento da produção de gases no sistema digestório.<sup>12</sup>

Os filios *Bacteroidetes* e *Firmicutes* constituem 90% das bactérias presentes no intestino humano.<sup>5</sup> As espécies pertencentes ao filo *Bacteroidetes* são aeróbicas gram-negativas e não esporuladas.<sup>13,14</sup> Muitas espécies deste filo são comensais e se alimentam da digestão de alimentos que permanecem no intestino do hospedeiro.

Dessa forma, estas espécies proporcionam o balanço da microbiota intestinal, uma vez que impedem a colonização por bactérias patogênicas.<sup>13</sup> Pelo fato desse filo ser predominante e muito importante no processo digestivo, sua população não deve variar substancialmente entre os indivíduos, exceto em casos de doenças ou uso de antibióticos ou probióticos.<sup>13</sup>

Neste contexto, a proporção da distribuição dos gêneros deste filo apresentou diferença significativa entre os pacientes do grupo placebo quando comparados ao grupo probióticos. Como exemplo, a proporção do gênero *Prevotella* aumentou significativamente ( $p < 0.001$ ) no grupo que usou probióticos quando comparado ao grupo placebo. Este grupo de bactérias indica uma dieta rica em fibras, e é reconhecida mais prevalente em vegetarianos.<sup>15</sup>

Este resultado sugere que o uso do probiótico modulou a microbiota dos indivíduos testados, mimetizando uma dieta rica em fibras e favorecendo a identificação deste tipo de bactérias.

Resultado significativamente diferente foi encontrado nos indivíduos do grupo placebo, nos quais a população de *Bacteroides* ( $p < 0.014$ ) permaneceu praticamente inalterada. Este grupo de bactérias, também pertencentes ao filo dos *Bacteroidetes*, indica uma alimentação essencialmente rica em carboidratos, e são sabidamente encontradas em maior número em pessoas obesas.<sup>13,14</sup>

Outro dado relevante que pôde ser evidenciado foi o aumento da diversidade e abundância das espécies do filo *Proteobacteria* nos indivíduos do grupo placebo, em comparação com o grupo que fez uso dos probióticos. Este filo é composto por bactérias gram-negativas, cujas espécies são importantes colonizadoras da pele humana.

Na pele, apresentam-se como um ecotipo específico, desempenhando papel em situações de infecções e na preservação

da homeostase e, em algumas circunstâncias, algumas espécies podem se tornar oportunistas.<sup>16</sup> Porém, no intestino existem muitas espécies deste filo classificadas como oportunistas que, em situações de estresse, podem se tornar patogênicas.

O grupo placebo apresentou grande aumento da diversidade de espécies deste filo, o que não foi observado com o grupo que fez uso do probiótico, que manteve o padrão habitual de *Proteobacterias*, com discreta variação de composição antes e pós-intervenção.

Mais uma vez, o uso do placebo aumentou a diversidade de bactérias que, isoladamente, não fazem parte dos processos digestórios, mas que, em determinadas situações de estresse, podem vir a se tornarem patogênicas.

Já o probiótico modulou a microbiota intestinal dos indivíduos, incrementando a população de bactérias benéficas que participam dos processos metabólicos intestinais e reduzindo proporcionalmente as espécies que estão relacionadas a eventos desfavoráveis, como a produção de gases intestinais.

### Modulação da microbiota e seu impacto clínico

É comprovado que o uso de probióticos alivia os sintomas da constipação.<sup>17</sup> Diversos estudos demonstraram melhora da consistência das fezes em pacientes constipados, segundo a escala de Bristol, assim como auxiliam na redução da dor durante a evacuação e aumentam a frequência evacuatória.<sup>18,19,20,21</sup>

Entretanto, tais achados não foram observados neste estudo. A maioria dos sintomas gastrointestinais melhorou em ambos os grupos do estudo, não havendo diferença entre eles, com exceção da flatulência e da distensão abdominal, nas quais o grupo que utilizou o probiótico apresentou melhora significativa ao final do estudo.

Entretanto, na análise por metagenômica foi verificada diferença estatisticamente significativa no perfil da microbiota dos pacientes que utilizaram probiótico em relação àqueles que receberam placebo ( $p < 0.05$ ).

Esse resultado pode ser explicado de duas formas: primeiramente, deve-se considerar que os sintomas de constipação intestinal são altamente influenciados por fatores psicológicos em grande parte dos casos<sup>22</sup>, de tal forma que, pelo simples fato do indivíduo ter ciência de que está sendo 'tratado para o seu problema', intuitivamente, possa determinar que o mesmo refira sentir-se melhor, podendo representar desvio nas respostas ao teste clínico.

Ademais, cabe ressaltar que a análise comparativa entre os perfis de microbiota apresentou diferenças significativas entre o grupo que utilizou o placebo e o suplementado com o probiótico.

Uma segunda razão pode explicar tal resultado seria uma possível discrepância entre a percepção dos pacientes e as modificações da microbiota.

Este fato consiste na existência de uma variabilidade individual da microbiota intestinal, que pode justificar porque a suplementação com probióticos pode levar a efeitos mensuráveis em alguns indivíduos, diferentemente de outros.<sup>8</sup> Em outras palavras, as alterações na microbiota ocorrem, mas não são refletidas na percepção de todos os pacientes de forma homogênea.

Tais fatos justificariam a necessidade de que os resultados devessem ser avaliados associados à análise metagenômica, objetivando determinar os efeitos do uso dos probióticos no trato gastrointestinal a despeito da subjetividade da resposta clínica dos indivíduos experimentados.

É importante ressaltar também que existem diversos estudos na literatura que comprovam os mecanismos de ação dos probióticos e seus efeitos benéficos.

Os resultados deste estudo, que contemplaram o aumento de bactérias benéficas com o uso do probiótico, podem ter sido determinados por meio da competição por nutrientes, área de adesão à mucosa ou receptores com bactérias patogênicas, diminuição do pH luminal ou por produção de substâncias bacteriostáticas ou bactericidas, como bacteriocinas.<sup>23</sup>

Deve-se mencionar que o estudo em questão apresentou algumas limitações. A população do estudo foi composta exclusivamente por mulheres, de forma que os efeitos benéficos mencionados anteriormente dizem respeito apenas a este gênero, apesar do critério de inclusão ter contemplado o recrutamento de ambos. Tal fato pode ter ocorrido em virtude de a constipação ser duas a três vezes mais prevalente e sintomática nas mulheres do que nos homens.<sup>1</sup>

Outra limitação foi o tempo de suplementação proposto para o grupo testado. Sabe-se que o efeito placebo tende a ocorrer, via de regra, nas fases iniciais dos estudos de intervenção, fato este que pode ter ocorrido no estudo. Ademais, em contextos tais como a constipação intestinal - cenário clínico que reconhecidamente apresenta cronicidade na grande maioria dos casos -, a proposta de intervenção, em muitos casos, pode ser procedida por períodos mais longos do que 4 semanas.<sup>24, 25</sup>

Portanto, a despeito da comprovação da eficácia do uso da formulação probiótica na avaliação objetiva da constituição da microbiota intestinal (metagenômica), é razoável imaginar que a continuação da administração deste produto por um período mais prolongado poderia agregar benefícios clínicos adicionais aos já mencionados anteriormente.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que houve modulação da microbiota intestinal nos pacientes constipados que fizeram uso do probiótico diferentemente do grupo placebo, evidenciando pelo incremento das bactérias benéficas e controle das potencialmente patogênicas.

Além disto, os pacientes que fizeram uso do probiótico apresentaram melhora da flatulência e da distensão abdominal, sintomas frequentemente relatados por pacientes constipados.

## REFERÊNCIAS

1. Leung, L, MBBChir, FRACGP, FRCGP, Riutta, T, MD, Jyoti Kotecha, MPA, MRSC, and Rosser, W MD, MRCGP, FCFP Chronic Constipation: An Evidence-Based Review. *JABFM* 2011; 24: 436-51
2. Saad, SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2006, 42: 1-16.
3. Waitzberg, DL, Logullo, LC, F, AA. Bittencourt, Torrinhas, RS. Effect of synbiotic in constipated adult women e a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clinical Nutrition* 2013, 32: 27-33.
4. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Frontiers in Microbiology* 2015; 6: 1050
5. Moraes FP, Colla LM. Functional foods and nutraceuticals: definition, legislation and health benefits. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2006; 3:109-22
6. The Human Microbiome Project Consortium. Human Microbiome Project - Core Microbiome Sampling Protocol A HMP Protocol # 07-001. Manual of Procedures 2010; 12. Available from: URL: [http://hmpdacc.org/doc/HMP\\_MOP\\_Version12\\_0\\_072910.pdf](http://hmpdacc.org/doc/HMP_MOP_Version12_0_072910.pdf)
7. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Huntley J, Fierer N, Owens SM, Betley J, Fraser L, Bauer M, Gormley N, Gilbert JA, Smith G, Knight R. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *ISME J.* 2012; 6:1621-4
8. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Peña AG, Goodrich JK, Gordon JI, Huttley GA, Kelley ST, Knights D, Koenig JE, Ley RE, Lozupone CA, McDonald D, Muegge BD, Pirrung M, Reeder J, Sevinsky JR, Turnbaugh PJ, Walters WA, Widmann J, Yatsunencko T, Zaneveld J, Knight R. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7:335-6
9. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32:920-4
10. Manning TS, Gibson GR. Microbial-gut interactions in health and disease. *Prebiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 18:287-98

11. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr* 2014; 215: 1-16
12. Kassinen A, Krogius-kurikka L; Paulin L; Corander J; Malinen E; Apajalahti J, Palva A. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-80.
14. Thomas F, Hehemann JH, Rebuffet E, Czjzek M, Michel G. Environmental and gut Bacteroidetes: the food connection. *Frontiers in Microbiology-Cellular and Infection Microbiology* 2011; 2:1-16
15. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:14691-6
16. Cosseau C, Romano-Bertrand B, Dupland H, Lucasa O, Ingrassia I, Pigassea C, et al. Proteobacteria from the human skin microbiota: Species-level diversity and hypotheses. *One Health* 2016; 2:33-41.
17. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J, Antolin M, Artiguenave F, Blottiere H, Borruel N, Bruls T, Casellas F, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Forte M, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Jamet A, Juste C, Kaci G, Kleerebezem M, Knol J, Kristensen M, Layec S, Le Roux K, Leclerc M, Maguin E, Minardi RM, Oozeer R, Rescigno M, Sanchez N, Tims S, Torrejon T, Varela E, de Vos W, Winogradsky Y, Zoetendal E. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-68
18. Tsutsumi,SH, Viana, RCB; Viana,VS; Cavalcante,RMS. Uso de simbiótico em idosos politraumatizados com obstipação crônica. *Geriatrics & Gerontologia*, 2011; 5(1):8-13.
19. De Paula JA, Carmuega E, Weil R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2008; 38(1):16-25.
20. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Alimen Pharmacol Ther*. 2007; 26:475-86.
21. Meance S, Cayuela C, Raimond A, Turchet P, Lucas C, AntoineJM. Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yoghurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb Ecol Health Dis*. 2003; 15:15-22.
22. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA1, Kashyap PC. Irritable Bowel Syndrome: A gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312(1): G52-G62
23. Ciorba, MA. A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(9): 960-968.
24. Coccorullo, P. et.al. *Lactococcus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo- controlled study. *The Journal of Pediatric, Itália*, 2010;157(4): 598-602.
25. Guerra, P. V.P. et.al. Pediatric functional constipation treatment with bifidobacterium-containing yogurt: A crossover, double-blind, controlled trial. *World Journal Gastroenterology*, Belo Horizonte, 2011; 17(34) :30916- 2921.

## Colite pseudomembranosa

### Pseudomembranous colitis

JOSUÉ BAYER DE CARVALHO<sup>1</sup>, MARCELO FABRICIUS ANDREANI<sup>2</sup>, MARLENE RAIMUNDA ANDREOLA PERAZZOLI<sup>3</sup>

#### RESUMO

A colite pseudomembranosa (CPM) foi descrita pela primeira vez em 1893 por Finney, sendo uma doença infecciosa que surge geralmente com o uso frequente de antibióticos, levando a um quadro de diarreia, sendo provocada por reação inflamatória intestinal às toxinas do *Clostridium difficile*. Apresenta-se, neste relato, o caso de uma paciente de 80 anos que, após internação, apresentou quadro de celulite nos membros inferiores (MMII), com hipertermia, rubor, dor, tratada por sete dias com ciprofloxacino 500mg de 12/12 horas com boa evolução. Trinta e cinco dias após, paciente retorna com quadro de distensão e de dor abdominal e diarreia mucosa. A retossigmoidoscopia associada à biópsia foi o método que estabeleceu o diagnóstico de colite pseudomembranosa, possibilitando tratamento clínico bem sucedido, evitando-se a intervenção cirúrgica.

**Unitermos:** Colite Pseudomembranosa, Diarreia, Colonoscopia.

#### SUMMARY

Pseudomembranous colitis was initially described in 1893 by Finney, resulting in an infectious disease which arises in the daily antibiotic consume, leading basically to diarrhea symptoms, induced by *Clostridium difficile* toxin inflammatory reactions. This case report exhibits a 80<sup>th</sup>-year patient who, after being treated of an limb cellulitis, with pain,

blush and heat, with ciprofloxacin 500mg 12/12h, being curable. Thirty five days later, patient returns presenting abdominal pain and distention, and volumous mucosal diarrhea. Submitted to a retossigmoidoscopy followed by a biopsy, diagnosing a diffuse pseudomembranous colitis, clinically treated, avoiding the surgical treatment.

**Keywords:** Colitis Pseudomembranous, Diarrhea, Colonoscopy.

#### INTRODUÇÃO

A colite pseudomembranosa (CPM) é uma doença caracterizada por febre, dor abdominal e diarreia volumosa e persistente, que surge geralmente na sequência de antibioterapia prévia, tendo como agente etiológico o *Clostridium difficile*.<sup>1,2</sup> O que parece estar relacionado ao uso crescente de antibióticos e ao aumento da faixa etária dos doentes hospitalizados e hospitalizações mais prolongadas.<sup>3,4</sup>

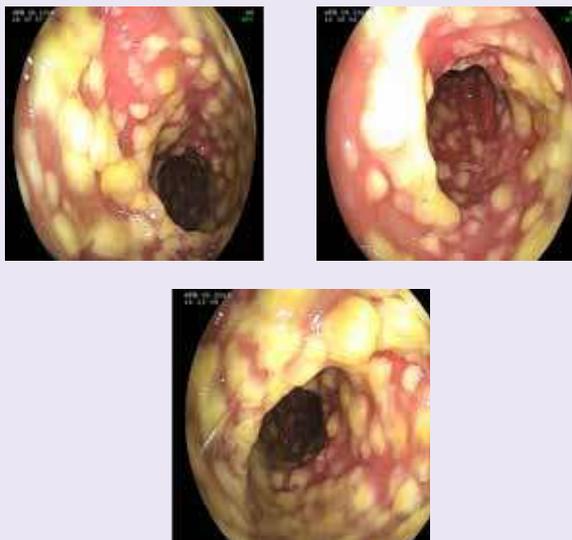
A CPM caracteriza-se pela presença de importante hiperemia e placas amarelas/esbranquiçadas ou pseudomembranas formadas por um exsudado inflamatório, constituído por fibrina, muco, neutrófilos e células epiteliais necrosadas<sup>4</sup> na mucosa colônica. No estado de doença ativa, o epitélio do cólon é o maior alvo das toxinas do *Clostridium difficile*.<sup>5</sup> A infecção por *Clostridium difficile* inicia-se pela perturbação da microflora normal do cólon.<sup>7,8,9</sup>

**1.** Médico pela Universidade Federal de Santa Maria (RS), Cirurgião Geral, Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e da Sociedade Brasileira de Cirurgias Videolaparoscópicas, Cirurgião Geral no Hospital Salvadoriano Divino Salvador e Hospital Santa Maria em Videira - SC. **2.** Médico Endoscopista e Cirurgião Geral, Membro Titular da SOBED e SOBRACIL, Cirurgião Geral no Hospital Salvadoriano Divino Salvador e Hospital Santa Maria - Videira - SC. **3.** Bacharel em Enfermagem pela Universidade do Oeste de Santa Catarina - Campus de Videira - SC, Especialista em Terapia Intensiva pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos em São Leopoldo - RS e em Oncologia pelo Instituto Brasileiro de Terapia e Ensino IBRATE - Curitiba (PR) e Mestre em Ciência e Biotecnologia pela Universidade do Oeste de Santa Catarina - Campus de Videira. **Endereço para correspondência:** Marlene Raimunda Andreola Perazzoli - Rua Abraão Brandalise, 85 - Videira - Santa Catarina - CEP 89560-000/**e-mail:** marleneperazzoli@yahoo.com.br. **Recebido em:** 27/11/2016. **Aprovado em:** 21/12/2016.

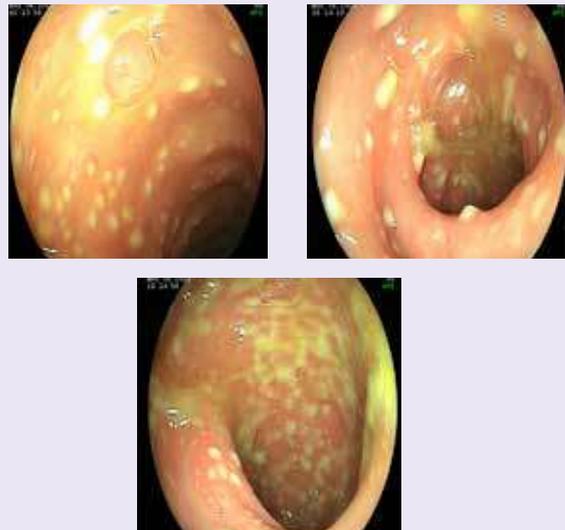
Os antibióticos agem desestabilizando a microflora normal do cólon, permitindo o estabelecimento e proliferação do *Clostridium difficile*, de origem endógena ou exógena, sendo que a patogênese da infecção geralmente começa com a ingestão do organismo geralmente na forma de esporos resistentes.

Os esporos sobrevivem à acidez gástrica, germinam no intestino delgado para a forma vegetativa e colonizam o cólon, onde produzem toxinas que iniciam uma série de fenômenos que culmina com a perda da função de barreira das células epiteliais, o aparecimento de diarreia e a formação de pseudomembranas.<sup>9,10</sup>

**Figura 1. Retossigmoidoscopia 05/04/2016.**



**Figura 2. Retossigmoidoscopia 13/04/2016.**



Observa-se, no cólon descendente, a presença de lesões puntiforme-purulentas, de aspecto de colite pseudomembranosa. Houve uma evolução favorável do quadro, sendo que, no reto, já se observa quase que a resolução total dos achados endoscópicos. Foi suspensa a antibioticoterapia com 14 dias de tratamento. O exame histopatológico concluiu inflamação crônica ulcerada.

Após trinta e cinco dias, paciente hospitalizada novamente com quadro, diarreia e dor abdominal, com as mesmas alterações laboratoriais com aspecto séptico. Em nova retossigmoidoscopia, observa-se a recidiva do quadro.

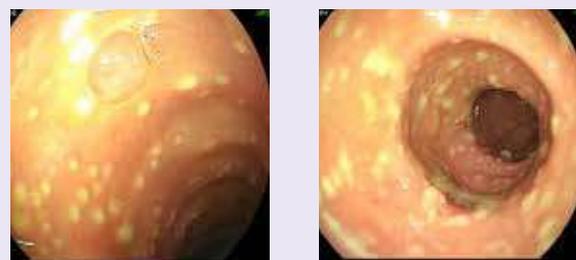
## RELATO DO CASO E DISCUSSÃO

Mulher com 80 anos, hospitalizada com quadro de distensão e de dor abdominal, diarreia mucosa, desenvolvendo quadro séptico, realizado retossigmoidoscopia, apresentando inúmeras áreas com placas recobertas por secreção purulenta, circundadas por um edema importante de mucosa, de aspecto endoscópico compatível com colite pseudomembranosa de Grau Severo. Foram realizadas biópsias locais e encaminhadas para o histopatológico.

Iniciado tratamento com metronidazol 400mg de 8/8 horas, associado à vancomicina 500mg de 6/6 horas, ambos via oral, apresentando evolução favorável tanto clínica como laboratorial, entre o primeiro (Hbg 10,6; Ht 31,5; Leucócitos: 32.300; Bastões: 18%) e o décimo segundo dia de internação (Hbg 10,7; Ht 31,8; Leucócitos:10000; Bastões: 2%), bem como a melhora no padrão inflamatório da mucosa do sigmoide ao exame de retossigmoidoscopia após sete dias.

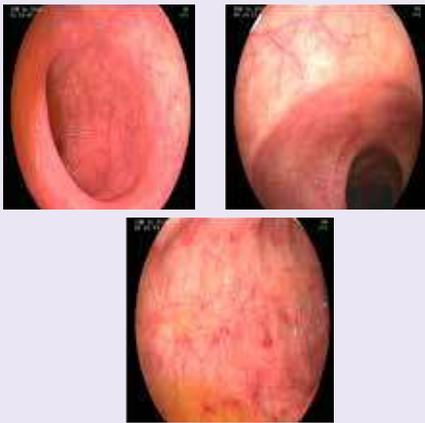
**Figura 3. Retossigmoidoscopia – 06/05/2016.**

**Cólon descendente, sigmoide e reto, apresentando inúmeras placas punctiformes recobertas por secreção purulenta, circundadas por edema leve da mucosa de aspecto endoscópico com colite pseudomembranosa de grau moderado.**



Em relação ao exame de 05/04, houve melhora, mas em relação ao exame de 13/04, houve uma evolução desfavorável. Optou-se por reiniciar o tratamento com metronidazol 400 mg de 8/8 horas por mais 21 dias e vancomicina 500 mg de 6/6 horas por mais 10 dias, ambos por via oral, ambos suspensos pela evolução clínica favorável da paciente e pelos achados nos exames laboratoriais.

**Figura 4. Retossigmoidoscopia - 01/06/2016. Cinquenta e nove dias após o primeiro exame. Observam-se algumas erosões superficiais de aspecto inespecífico, sem secreção purulenta e reto preservado com mucosa normal, sem sinais inflamatórios.**



## CONCLUSÃO

A colite pseudomembranosa é uma doença rara, mas que pode ser prevenida, evitando-se o uso indiscriminado de antibióticos. Deve ser investigada em qualquer paciente que apresente diarreia persistente e volumosa por 72 horas ou mais após hospitalização e/ou que tenha recebido antibioticoterapia prévia por tempo indeterminado. A retossigmoidoscopia associada à biópsia é uma importante ferramenta, permitindo o correto diagnóstico e condução do caso, impedindo intervenções mais agressivas e invasivas.

## REFERÊNCIAS

1. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular Trends in Hospital-Acquired Clostridium difficile Disease in the United States, 1987-2001. *J Inf Diseases* 2004; 189: 1585-9
2. Morris A, Jobe B, Stoney M, Deveney C, Deveney K. Clostridium difficile colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: A5-A26
3. Freeman, J. et al (2010). The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol*, 23, pp 529-549
4. Sunenshine, R.H. e McDonald, L.C. (2006). Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med*, 73, pp 187-197.
5. Rocha, M., Sidrim, J. e Lima, A. (1999). O Clostridium difficile como agente indutor da diarreia inflamatória. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32(1), pp 47-52
6. Silva, C. e Salvino, C. (2003). Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais das infecções por Clostridium difficile. *RBAC*, 35(2), pp 65-71.
7. Elliot, B. et al (2007). Clostridium difficile-associated diarrhea. *Intern Med J*, 37, pp 561-568.
8. Janoir, C. et al (2007). Cwp84, a surface-associated protein of Clostridium difficile, is a cysteine protease with degrading activity an extracellular matrix proteins. *J Bacteriol*, 189, pp 7174-7180.
9. Wistrom, J. et al (2001). Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*, 47, pp 4350.
10. Poutanen, S.M. e Simor, A.E. (2004). Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ*, 171, pp 51-58.

## Hepatite E crônica - relato de um caso brasileiro

### Chronic hepatitis E – a brasilian case report

KATIA CRISTINA KAMPA, JULIANA AYRES DE ALENCAR ARRAIS GUERRA, DAPHNE BENATTI GONÇALVES MORSOLETO, MARIANA FAUCZ MUNHOZ DA CUNHA, JUSSARA SOARES FONTES DE SOUZA, MÔNICA MARIA GOMES DA SILVA, ANA PAULA PERCICOTE, CLÁUDIA ALEXANDRA PONTES IVANTES, ALCINDO PISSAIA JUNIOR

#### RESUMO

Hepatite é a quinta forma conhecida de hepatites humanas virais. Apesar de ser muito incomum em nossa prática clínica, a incidência em países ocidentais vem aumentando. O vírus da Hepatite E (HVE) pode estar relacionado à doença aguda, falência hepática, hepatite crônica e cirrose. O HVE é um RNA vírus, com 5 genótipos descritos (1, 2, 3, 4 e 5), sendo que quatro deles podem afetar humanos. Além das manifestações hepáticas, o genótipo 3 pode também levar a manifestações extra-hepáticas, como alterações neurológicas, renais e reumatológicas. O diagnóstico pode ser difícil porque existem poucos testes validados e ainda com baixa sensibilidade e especificidade. A hepatite aguda não precisa ser tratada, já a hepatite E crônica deve ser tratada. Relatamos aqui um caso brasileiro de Hepatite E crônica em um paciente imunossuprimido.

**Unitermos:** Hepatite E, Hepatite E Crônica, Imunossupressão, Transplante.

#### SUMMARY

Hepatitis E is the fifth known form of human viral hepatitis. Although not very common in our clinical practice, the incidence in Western countries is increasing. Hepatitis E virus (HEV) may be related to acute illness, liver failure, chronic hepatitis and cirrhosis. HEV is an RNA virus, with 5 described genotypes (1,2,3,4,5), 4 of them can affect humans. Besides liver manifestations, genotype 3 is also related to extra-hepatic manifestations, such as neurological, renal and rheumatological. The diagnosis may be

difficult because of the low availability of tests and due to low sensibility and specificity. The acute illness does not have to be treated, but the chronic one does. We present here a Brazilian case of chronic hepatitis E in an immunosuppressed patient.

**Keyword:** Hepatitis E, Chronic Hepatitis E, Immunosuppression, Transplantation.

#### INTRODUÇÃO

A Hepatite E é a quinta hepatite viral humana conhecida e é, provavelmente, a causa mais comum de hepatite aguda e icterícia no mundo.<sup>1-3</sup> Apesar de ser uma causa importante de hepatite, o vírus da hepatite E é, ainda hoje, pouco estudado, com mecanismos de replicação e patogênese pouco compreendidos.<sup>4</sup>

Foi inicialmente identificada em 1980, como Hepatite não A, não B. Em 1983, o virologista russo Mikhail Balayn visualizou o vírus através da imunomicroscopia eletrônica ao examinar suas próprias fezes, após autoadministração de material contaminado.<sup>1,5</sup>

A incidência de Hepatite E aguda é estimada em 3 milhões de casos humanos por ano no mundo, com cerca de 70 mil óbitos.<sup>6</sup> A maioria dos casos ocorre em países endêmicos, porém tem aumentado o número de casos em países industrializados.<sup>6</sup> A soroprevalência de vírus da Hepatite E é alta em países em desenvolvimento, como Índia e Sudeste Asiático, de 27-80%.<sup>1,6</sup> Surpreendentemente, alguns estudos em países desenvolvidos, como Estados

1. xxxxxx. **Endereço para correspondência:** Katia Cristina Kampa - Rua Fernando Suckow, 40 - Araucária - PR - CEP 83702-200/**e-mail:** kattia\_kampa@yahoo.com.br. **Enviado em:** 29/05/2017. **Aprovado em:** 14/07/2017.

Unidos e Reino Unido, mostraram inesperada elevada soroprevalência de 21-25% e apontam como possíveis razões: infecção subclínica, exposição a animais, reatividade sorológica cruzada com outros agentes ou falso positivo.<sup>6</sup> A mortalidade da doença aguda é entre 1% e 4%, com risco sendo maior em gestantes e imunodeficientes.<sup>6</sup>

## OBJETIVO

Relatar um caso de Hepatite E crônica em paciente transplantado renal, confirmado por sorologia e carga viral no Brasil.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 20 anos de idade, submetido a transplante renal aos 9 anos; aos 7 anos de idade, apresentou quadro de Síndrome Hemolítica Urêmica, evoluindo com doença renal crônica e necessidade de hemodiálise. Foi submetido a transplante renal intervivos, tendo o pai como doador. Na evolução apresentou plaquetopenia e vasculite cerebral, necessitando tratamento com rituximabe (há 5 anos sem essa medicação).

Há 2 anos iniciou quadro de paraparesia espástica progressiva, sendo diagnosticada doença desmielinizante e indicado uso de imunoglobulina, a qual usou por 2 anos (há 3 meses sem esse tratamento).

Desde o transplante renal apresenta alteração de transaminases hepáticas, com investigação não elucidativa e sem melhora dos níveis mesmo após troca de imunossupressão (ciclosporina por tacrolimus) e suspensão de rituximabe. Atualmente em uso de tacrolimus 3 mg/dia, micofenolato sódico 1080 mg/dia, enalapril 20 mg/dia, baclofeno 10mg/dia e alendronato sódico 70 mg/semana.

Após primeira consulta no serviço, optado por internamento para investigação dos quadros neurológico e hepático. Realizados diversos exames, entre eles punção de líquor (LCR) com PCR positivo para Epstein Barr Virus (EBV). Tratado com ganciclovir (1500mg/dia, por 14 dias), mas sem melhora das alterações neurológicas e hepáticas.

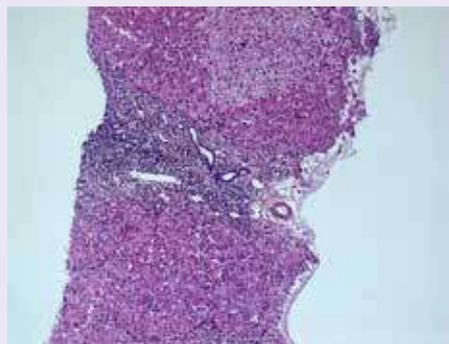
Na investigação foram realizadas pesquisa de Hepatites virais A, B e C (sorologia e carga viral), pesquisa de doenças autoimunes, doenças de depósito com alvo o fígado e outras doenças infecciosas, com resultados negativos.

Os exames laboratoriais e complementares tiveram os seguintes resultados: TGP 181U/L (VR:54), TGO 144 U/L (34), TAP 10,2 segundos, RNI 0,86, FA 83 U/L (126), gama-GT 350 U/L (48), BT 0,7mg/dL, BD 0,2 mg/dL, creatinina 1,9 mg/dL (1,5 mg/dL), ecografia de abdômen com sinais de hepatopatia crônica, endoscopia digestiva alta com esofagite não erosiva e ausência de varizes esofágicas.

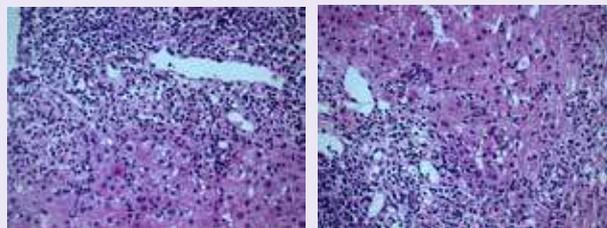
A biópsia hepática foi realizada e apresentou as seguintes características: onze espaços porta, arquitetura lobular alterada por alargamento portal às custas de acentuado infiltrado inflamatório crônico, com extravasamento de linfócitos pela placa limitante e por depósito fibroso, constituindo septos alongados com esboços nodulares nítidos. Hepatite crônica de interface acentuada com atividade inflamatória e fibrose portal grau III/IV (figuras 1 e 2).

Tecido hepático com arquitetura lobular alterada pelo esboço de nódulos decorrente da expansão fibrosa dos espaços-porta, com a formação de septos porta-porta e porta-centro. Nota-se moderado infiltrado linfocitário portal e septal com extravasamento de linfócitos para a interface e focos de necrose em saca-bocados. Vasos e ductos portais preservados.

**Figura 1. Parênquima hepático, evidenciado moderado infiltrado linfocitário portal associado à expansão fibrosa do espaço-porta (HE, 40x).**



**Figura 2. A e B. Há extravasamento de linfócitos para a interface extensa e focos de necrose em saca-bocados (HE, 400x).**



Na investigação do caso, foi solicitada sorologia para hepatite E com anti-HVE positivo (IgM 3,9, e IgG 5,2). Em seguida, solicitado PCR de HVE RNA quantitativo com resultado positivo: 10.401,03 UI/ml (4,02 log/ml), sendo o exame realizado na Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro - RJ. Após o diagnóstico, iniciado ribavirina 250 mg ao dia, com plano de aumento progressivo, mantendo acompanhamento ambulatorial. Paciente mantém acompanhamento para elucidação do quadro neurológico, que pode estar relacionado com o quadro da Hepatite E.

## VIROLOGIA

O vírus da Hepatite E é pequeno, com 27-34nm de diâmetro, não envelopado, contendo cadeia de RNA simples.<sup>1,7,8</sup> Ele se replica no citoplasma das células<sup>8,9</sup>, podendo se replicar em hepatócitos, células do intestino delgado e cólon, e linfonodos.<sup>9</sup>

Apresenta 3 regiões de leitura aberta descontínuas e parcialmente sobrepostas, chamadas de ORF (Open Reading Frame).<sup>8,10</sup> Destas regiões, a ORF1 é a maior e codifica proteínas não estruturais, contendo diversos domínios conservados. Já a ORF2 codifica a proteína do capsídeo viral, enquanto a ORF3 codifica pequena fosfoproteína de função incerta.<sup>7</sup> A proteína do capsídeo é altamente imunogênica e anticorpos contra ela neutralizam, e são protetores.

A doença hepática causada pela infecção do vírus da Hepatite E é principalmente uma consequência de respostas imunes, humoral e celular, uma vez que o vírus da Hepatite E é, na maioria das circunstâncias, não citopático.<sup>11</sup> Cinco genótipos de HEV foram descritos, dos quais os genótipos 1 a 4 infectam seres humanos<sup>1,5,6,7</sup>, enquanto o genótipo 5 só é conhecido por infectar aves.

Os 4 genótipos acima são alocados em 2 grupos:<sup>1</sup>

Hepatite E epidêmica: inclui genótipos 1 e 2, que são considerados vírus humanos, causam as epidemias de hepatites. A transmissão é, principalmente, por água contaminada e fecal-oral.

Hepatite E autóctone/endêmica: inclui os genótipos 3 e 4, que são considerados vírus suínos (comum em porcos domésticos e selvagens), infectando humanos como hospedeiro acidental. Por isso, considerado zoonose. Os casos de Hepatite E crônica são causados habitualmente pelo vírus de genótipo 3, apesar de haver relato de um caso de Hepatite E crônica pelo genótipo 4.<sup>6</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Baseado em soroprevalência, estima-se que um terço da população mundial tenha sido infectado com vírus da hepatite E.<sup>12</sup> O período médio de incubação da Hepatite E é de 40 dias e a maior taxa de acometimento está entre 15 e 40 anos de idade.<sup>12</sup> Acomete mais homens que mulheres, com proporção de 2:1 em países em desenvolvimento e > 3:1 em países desenvolvidos.<sup>9</sup>

No Brasil, os dados sobre a soroprevalência de Hepatite E são limitados. Embora o país seja classificado como região de endemia moderada para Hepatite E, a maioria dos estudos é antiga ou não pode ser comparada adequadamente por terem pequeno número de casos ou metodologias diferentes.

Passos-Castilho *et al* avaliaram retrospectivamente todos testes para Hepatite E realizados em um grande laboratório, em São Paulo, entre 1998 e 2013. Concluíram que as taxas de soroprevalência e detecção da Hepatite E parecem ter aumentado nos últimos anos e sugerem que elas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de hepatites no Brasil.<sup>13</sup> Estudo com alimentos derivados de carne de porco no Brasil encontrou 36% de positividade para HEV (genótipo 3), o que pode ser uma possível fonte de contaminação.<sup>14</sup>

Em relação à transmissão, o vírus da Hepatite E é excretado nas fezes de pessoas infectadas e é transmitido pelas seguintes rotas<sup>7,15</sup>: transmissão fecal-oral por contaminação de água potável por fezes; transmissão alimentar pela ingestão de alimentos provenientes de animais infectados; transmissão zoonótica através da exposição humana a fluidos corporais de animais infectados; transmissão através da transfusão de produtos sanguíneos contaminados<sup>16</sup>, e transmissão vertical (materno-fetal). Destes, o mais comum é através de água contaminada.<sup>4</sup> Existem os reservatórios zoonóticos, entre eles suínos, ratos e aves.<sup>17</sup>

Sabe-se que mulheres grávidas que adquirem o vírus da Hepatite E estão mais propensas à doença grave e fulminante<sup>1,7,17</sup>, porém o motivo não é totalmente esclarecido. A mortalidade da Hepatite E nesta população chega a 20%<sup>2,5,9,12</sup>, geralmente no terceiro trimestre.<sup>9</sup> A morte ocorre por problemas obstétricos, incluindo hemorragia ou eclâmpsia, ou por insuficiência hepática fulminante.<sup>9</sup>

A mortalidade da Hepatite E aguda é 1-4%.<sup>1,2,5,6,7</sup> No entanto, talvez haja viés neste dado, uma vez que vários estudos só incluíram pacientes hospitalizados. Já em estudos de pesquisas populacionais em surtos, a taxa de mortalidade observada foi 0,07-0,6%.<sup>7</sup>

## CLÍNICA

O curso e a apresentação clínica da Hepatite E é bastante variável.<sup>11,18</sup> Os mecanismos detalhados que levam aos diferentes desfechos clínicos na Hepatite E são apenas parcialmente entendidos. Sabe-se que tanto fatores virais (genótipo e dose do inóculo) quanto fatores do hospedeiro (presença de doença hepática prévia, gestação e polimorfismos genéticos distintos) determinam o curso da infecção.<sup>11</sup>

Na maioria dos casos, a Hepatite E causa doença autolimitada, que dura de alguns dias a semanas, com média de 4-6 semanas.<sup>18</sup> No entanto, em países desenvolvidos, pode causar doença crônica com progressão rápida para cirrose, principalmente em pacientes transplantados, pacientes com malignidades hematológicas requerendo quimioterapia e pacientes com HIV.<sup>9</sup>

Seguindo um período de incubação entre 2 e 6 semanas, aparecem os sintomas comuns de hepatite, como febre, náusea, dor abdominal, vômito, anorexia, mal-estar e hepatomegalia.<sup>9,18</sup> A icterícia ocorre em cerca de 40% dos casos em países em desenvolvimento e em até 75% dos casos nos países desenvolvidos.<sup>9</sup> O período de sintomas e icterícia pode durar dias ou muitas semanas.<sup>1</sup> Além disso, a Hepatite E pode levar à insuficiência hepática aguda e deve ser lembrada no diagnóstico diferencial.<sup>19,20</sup>

Nas regiões hiperendêmicas, a maioria dos casos apresenta quadro de hepatite icterícia aguda, autolimitada e com resolução espontânea (clearance viral dentro de 1 a 3 meses). O quadro dura geralmente poucas semanas, embora alguns casos apresentem doença colestática prolongada. Além disso, a infecção assintomática também é comum nestas áreas.

Alguns pacientes podem apresentar doença grave, com possível evolução para hepatite fulminante. Em pacientes com doença hepática crônica prévia, há risco maior de prognóstico ruim. Nestes casos, muitas vezes a doença crônica de base era desconhecida/silenciosa e o diagnóstico só é feito quando a Hepatite E se sobrepõe.<sup>6,7</sup>

Nas regiões de baixa endemia, a maioria dos casos é reconhecida durante a investigação de uma hepatite inexplicada e esporádica.<sup>7</sup> Os sintomas são similares aos de regiões hiperendêmicas. Alguns pacientes apresentam sintomas inespecíficos ou elevação assintomática de transaminases. Nestas áreas, a maioria dos pacientes é de adultos ou idosos<sup>9</sup> e, muitas vezes, os pacientes têm outras doenças associadas.

Alguns casos de cronificação de Hepatite E têm sido relatados, resultando em transaminases persistentemente elevadas, lesão hepática progressiva e cirrose. Ocorre principalmente em imunossuprimidos, por exemplo, transplantados de órgãos sólidos, HIV positivo com CD4 baixo, malignidades hematológicas recebendo quimioterapia.<sup>1,6,21</sup> No entanto, há casos relatados em imunocompetentes.<sup>1,6,22</sup> A doença crônica tem sido descrita quase exclusivamente pelo genótipo 3, no entanto, há um relato de doença crônica em criança pelo genótipo.<sup>4,6,7</sup>

Manifestações extra-hepáticas da Hepatite E podem ocorrer nas fases aguda e crônica. Entre elas, as complicações neurológicas são as mais comuns.<sup>6</sup>

Em estudo com 126 pacientes com infecção aguda e crônica por hepatite E, 5,5% tiveram manifestações neurológicas.<sup>6,9</sup> As manifestações descritas neste estudo foram sinais piramidais bilaterais, ataxia, miopatia proximal, encefalite, disfunção cognitiva, polineuropatia desmielinizante periférica e neuropatia sensorial dolorosa periférica. Em 4 pacientes com a doença crônica foi detectado RNA do vírus da Hepatite E no líquido.

Interessante que, ao clonarem o material genético encontrado no líquido, notaram compartimentalização de “quasispecies”, sugerindo que a lesão neurológica nestes casos deve estar associada a variantes neurotrópicas emergentes. No entanto, ainda não são conhecidos o mecanismo e a patogênese das manifestações neurológicas na Hepatite E.<sup>23</sup> Outras manifestações neurológicas já descritas: síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, mielite transversa aguda e meningoencefalite aguda.<sup>9,21</sup>

Além disso, complicações renais (glomerulonefrite membranoproliferativa, recidiva de nefropatia por IgA e crioglobulinemia)<sup>24</sup> e reumatológicas (artralgia, mialgia, rash cutâneo) também são relatadas.<sup>6</sup> Pancreatite aguda e doenças hematológicas (trombocitopenia e anemia aplásica) já foram descritas em associação à Hepatite E aguda.<sup>9</sup>

## DIAGNÓSTICO

A Hepatite E é uma doença subdiagnosticada, em parte devido ao uso de testes sorológicos com baixa sensibilidade.<sup>9</sup>

O diagnóstico pode ser feito de forma indireta, por meio da detecção de anticorpos contra vírus da Hepatite E no soro, ou de forma direta, por meio da visualização do genoma do vírus no sangue ou em outros fluidos corporais.<sup>9</sup> Não há teste sorológico genótipo-específico.<sup>9</sup>

Um estudo determinou a cinética dos anticorpos anti-Hepatite E. Na fase de sintomas, os níveis de anticorpos anti-Hepatite E já atingiram o pico, permanecendo nestes níveis por 8 semanas. Em seguida, níveis de IgM decaem rapidamente, caindo abaixo do nível detectável, na maioria dos pacientes, após 32 semanas. Já os níveis de IgG estavam subindo quando pacientes se apresentavam sintomáticos, atingindo pico 4 semanas após início dos sintomas e se mantendo em níveis elevados por mais de 1 ano. A duração exata da permanência da resposta IgG ainda não é conhecida.<sup>9</sup>

Estes testes para pesquisa de anticorpos anti-Hepatite E estão disponíveis comercialmente, porém nenhum aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration). Infelizmente, a sensibilidade e a especificidade dos testes variam muito, e isto poderia explicar as discrepâncias nas taxas de anticorpos anti-Hepatite E veiculadas em várias publicações. Até os testes serem aprovados pelo FDA, os médicos dependerão de testes localmente disponíveis. Já os testes para pesquisa do RNA viral no soro e fezes são confirmatórios, porém ainda experimentais.<sup>1</sup>

Em relação à viremia, o pico ocorre durante período de incubação e fase sintomática inicial.<sup>9</sup> O RNA da Hepatite E no sangue torna-se indetectável cerca de 3 semanas após

início dos sintomas, mas pode ser detectado nas fezes ainda por mais 2 semanas. Não há correlação entre níveis de viremia e intensidade dos sintomas.<sup>9</sup>

Desta forma, o exame inicial para diagnóstico da Hepatite E deve ser o anticorpo anti-Hepatite E IgM, deixando o PCR-RNA vírus Hepatite E para casos suspeitos com anti-hepatite E IgM negativo, especialmente em imunocomprometidos.<sup>7,6,9</sup>

Já a Hepatite E crônica é diagnosticada pela detecção do RNA do vírus da Hepatite E nas fezes ou no soro, após mínimo de 3 a 6 meses do diagnóstico de Hepatite E. Sendo assim, os testes sorológicos IgM e IgG não servem para diagnosticar ou excluir doença crônica.<sup>6</sup> Dados muito recentes, no contexto de pacientes transplantados, observou-se que não há clearance espontâneo do vírus da Hepatite E entre 3 e 6 meses após infecção aguda, e isso sugere que a infecção crônica deveria ser considerada quando a replicação dura mais de 3 meses.<sup>9</sup>

Um estudo mostrou que, ao diagnóstico, as transaminases eram mais baixas nos pacientes que evoluíram para doença crônica (ALT média de 300IU/L na doença crônica e de 1000IU/L na doença aguda.<sup>6</sup>) Não há correlação entre concentração sérica viral e risco de progressão para fibrose.<sup>6</sup>

Biópsias hepáticas de pacientes com Hepatite E aguda mostram um quadro típico de inflamação portal e lobular associada à necrose de hepatócitos. Colestase e proliferação ductular podem também ser observadas em diferentes graus, e até casos de colangite linfocítica destrutiva têm sido relatados.<sup>6</sup> O infiltrado inflamatório celular na Hepatite E aguda não complicada é predominantemente de neutrófilos.<sup>6</sup>

## TRATAMENTO

Várias etapas do ciclo celular do vírus da Hepatite E podem ser potenciais alvos para desenvolvimento de drogas antivirais.<sup>8</sup>

A infecção aguda geralmente não exige tratamento, porém a infecção crônica deve ser tratada por meio da redução da imunossupressão em pacientes transplantados ou pelo uso de terapia antiviral.<sup>9</sup>

Hepatite E crônica pode levar à resolução espontânea em alguns casos, mas também pode levar à rápida progressão para cirrose e óbito.<sup>6</sup> Por isso é importante considerar o tratamento.

Kamar *et al* demonstraram que reduzir imunossupressão que atinge células T ajuda a erradicar Hepatite E nos transplantados, de forma espontânea, em até 1/3 dos casos.<sup>6,9</sup> Nos 2/3 restantes, a terapia antiviral estaria indicada. Todos os dados

publicados são baseados em pequenas séries e relatos de casos, uma vez que nenhum estudo randomizado foi realizado.<sup>9</sup> Porém, um risco da redução da imunossupressão é o aumento do risco de rejeição.<sup>18,21</sup>

O uso de interferon peguilado pode ser realizado em transplantados hepáticos e pacientes em hemodiálise, com resposta virológica sustentada. No entanto, o interferon não pode ser usado após transplante de rim, coração e pulmão devido ao risco de rejeição aguda.<sup>9</sup>

Ribavirina, um análogo da guanosina, inibe a replicação de vários vírus de RNA e DNA.<sup>25</sup> Estudos mostraram que ribavirina isolada na dose de 600-800mg/dia por 12 semanas levou a resposta virológica sustentada em, pelo menos, 2/3 dos casos de Hepatite E crônica e dados com resposta em pacientes pós-transplante (rim, fígado, coração, rim e pâncreas, pulmão). Além disso, o sucesso com a ribavirina levou ao uso para também tratar a Hepatite E aguda grave, com resultados promissores.<sup>1,26</sup> O principal efeito colateral da ribavirina foi anemia vista em 54% dos pacientes com 12% necessitando de transfusão sanguínea.<sup>6</sup>

Sendo assim, terapia em monoterapia com ribavirina tem sido empregada, apresentando resultados promissores, tanto em adultos quanto crianças. O mecanismo de ação da ribavirina contra vírus da hepatite E ainda é desconhecido.<sup>9</sup>

Estudos com uso de Sofosbuvir (SOF), uma droga nucleotídea contra o vírus da Hepatite C foi efetiva na inibição da replicação do HVE genótipo 3 *in vitro*; esse efeito é maior se for associação do SOF com ribavirina.<sup>27</sup>

Entretanto, até o momento, tratamento de Hepatite E é experimental, não há guidelines<sup>21</sup>, e nem ribavirina, nem interferon foram aprovados para este uso.<sup>1</sup> Por outro lado, Murali *et al*<sup>6</sup> sugerem como conduta que, inicialmente, a imunossupressão seja reduzida; caso não haja resposta adequada, seja iniciada ribavirina 600-800mg/dia por 3 meses, com monitorização da anemia.

## HEV CRÔNICA E TRANSPLANTE

A Hepatite E crônica tem sido descrita, na maioria dos casos, em imunossuprimidos e pelo genótipo 3<sup>1,6</sup>, com primeiro caso descrito em 2008.<sup>28</sup> Todos os casos descritos são autóctones, não associados a viagens.<sup>9,29</sup> Entre os imunossuprimidos, os casos em transplantados têm sido os mais estudados.<sup>29</sup>

Nos casos de hepatite crônica, as vias de transmissão parecem ser as mesmas da população geral (áreas de baixa endemicidade), com consumo de carne de porco, carnes de caça e mariscos.<sup>30</sup>

Estudos em pacientes monitorados após transplante de órgãos sólidos mostraram que a infecção crônica por Hepatite E desenvolveu em 2/3 dos pacientes que adquiriram Hepatite E. A redução da imunossupressão levou ao clearance viral espontâneo em 1/3 dos pacientes.<sup>1,9</sup> Além disso, a Hepatite E crônica também foi suscetível à terapia antiviral.<sup>1</sup>

Nos pacientes com doença crônica, os níveis de transaminases são elevados, em torno de 300 IU/L, porém bem menores que os níveis encontrados em imunocompetentes, em torno de 1000-3000 IU/L.<sup>9</sup> Além disso, tem sido observado que a evolução da fibrose é mais rápida nos pacientes transplantados (hepático ou outro órgão) com hepatite E crônica, levando à cirrose em 2-3 anos.<sup>31,32</sup> Ademais, a evolução para fibrose é inclusive mais rápida que a observada nos casos de recorrência de hepatite C após transplante.<sup>9</sup>

Deve-se lembrar que a detecção tanto de anticorpos anti-Hepatite E IgM quanto IgG pode ser bastante tardia em indivíduos sendo tratados com imunossupressão tripla, com inibidores de calcineurina, esteroides e micofenolato<sup>31</sup>; por isso, o PCR-RNA deve ser usado para diagnóstico.

## CONCLUSÃO

A Hepatite E constitui uma importante causa de hepatite viral aguda em todo o mundo, sendo a principal causa de hepatite em alguns locais. Apesar disso, ainda hoje, impõe diversos desafios e não é totalmente compreendida, com muitas perguntas ainda sem respostas. É provavelmente subdiagnosticada, tendo em vista a falta de métodos diagnósticos confiáveis. Evidencia-se a necessidade de mais estudos sobre patogênese e tratamento, além do desenvolvimento de métodos diagnósticos mais acurados, que facilitem o diagnóstico e a adequada tomada de conduta, melhorando prognóstico e evitando complicações.

Apesar de rara em nosso meio, relatamos aqui um caso brasileiro com evolução para cirrose, mostrando a importância desta doença no diagnóstico diferencial das alterações hepáticas, principalmente nos pacientes imunocomprometidos.

## REFERÊNCIAS

1. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367:1237-44
2. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virology Journal* 2010, 7:213
3. Krawczynski K. Hepatitis E in 2013: Essential Facts, Emerging Concepts and Challenges. *Semin Liver Dis* 2013; 33:1-2
4. Meng XJ. From Barnyard to Food Table: The Omnipresence of Hepatitis E virus and Risk for Zoonotic Infection and Food Safety. *Virus Res.* 2011 October; 161(1): 23-30
5. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 494-503
6. Murali AR, Kotwal V, Chawla S. Chronic hepatitis E: A brief review. *World J Hepatol* 2015 September 8; 7(19): 2194-2201
7. Aggarwal R. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus and susceptibility: A systematic Review. *WHO/IVB/10.14*, 2010
8. Ahmad I, R. Holla P, Jameel S. Molecular Virology of Hepatitis E Virus. *Virus Res.* 2011 October; 161(1): 47-58
9. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews.* January 2014. Vol 27 Num 1 p.116-138
10. Unzueta A, Rakela J. Hepatitis E Infection in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation* 20:15-24, 2014
11. Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of Hepatitis E Virus Infection. *Semin Liver Dis* 2013; 33:71-78
12. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen P, Thapa GB, Thapa N Et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356:895-903
13. Passos-Castilho AM, Sena A, Reinaldo MR, Granato CFH. Hepatitis E virus infection in Brazil: results of laboratory-based surveillance from 1998 to 2013. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 48(4):468-470, Jul-Aug, 2015
14. Heldt FH, Staggmeier R, Gularte JS, Demoliner M, Henzel A, Spilki FR. Hepatitis E virus in surface water, sediments, and pork products marketed in Southern Brazil. *Food and Environmental Virology*, 2016, vol 8, issue 3, pp 200-205
15. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *International Journal of Infectious Diseases* 17 (2013) e228-e233
16. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion.* 2008. vol 48:1368-1375
17. Piper-Jenks N, Horowitz HW and Schwartz E. Risk of Hepatitis E Infection to Travelers. *J Travel Med* 2000; 7: 194-199
18. Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of Hepatitis E Virus: Recent Advances in Its Diagnosis and Management. *International Journal of Hepatology* Volume 2015, Article ID 872431

19. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A et al. Hepatitis E Virus Infection as a Possible Cause of Acute Liver Failure in Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13:1836-1842
20. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute Hepatitis E Infection Accounts for Some Cases of Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2011 November; 141(5): 1665-72. e1-9
21. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic Hepatitis E: A Review of the Literature. *J Viral Hepat*. 2014;21(2):78-89
22. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic Hepatitis E in an Immunocompetent Patient: A Case Report. *Hepatology* January 2014.
23. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, Cintas P, Prudhomme L, Mansuy JM, et al. Hepatitis E Virus and Neurologic Disorders. *Emerging Infectious Diseases*. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 17, No. 2, February 2011
24. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, et al. Hepatitis e virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012; 93(6):617-623
25. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Espósito L et al. Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 2010; 139:1612-1618
26. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2014; 370:1111-20
27. Thi VLD, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D and Gouttenoire J. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E virus replication Replication in vitro and results in an Additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150:82-85
28. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J et al. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2008; 358:811-7
29. Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection in Immunosuppressed Patients: Natural History and Therapy. *Semin Liver Dis* 2013; 33:62-70
30. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic Hepatitis E Virus Infection and Treatment. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3:134-140
31. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010; 16(1):74-82
32. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8:1744-1748

## Balão intragástrico como tratamento ponte para a cirurgia bariátrica

### Intragastric balloon as bridge treatment for bariatric surgery

AMÉRICO DE OLIVEIRA SILVÉRIO<sup>1,5</sup>, BIANCA ROSA RODRIGUES REBELO<sup>2</sup>, CAMILA ARAÚJO PRUDENTE<sup>3</sup>, CAROLINE OLIVEIRA MONTEIRO MARTINS<sup>3</sup>, PAULA MALAGONI CAVALCANTE OLIVEIRA<sup>2</sup>, DANIELA MEDEIROS MILHOMEM CARDOSO<sup>1,5</sup>, JOSÉ CRISTIANO FERREIRA RESPLANDE<sup>1</sup>, JUAREZ TÁVORA DE SIQUEIRA JÚNIOR<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A obesidade, uma doença crônica e degenerativa de causa multifatorial, é um problema crescente de saúde pública em todo o mundo, associada à alta morbiletalidade. O balão intragástrico (BIG) é um tratamento endoscópico temporário para a obesidade e pode ser aplicado aos pacientes com obesidade grave como uma “ponte de tratamento”, com intuito de reduzir os riscos cirúrgicos. **Objetivo:** Avaliar o impacto da perda de peso com uso do BIG nos resultados cirúrgicos de pacientes obesas. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram avaliados as pacientes obesas submetidas à colocação de BIG e posteriormente operadas. Foram colhidos dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e cirúrgicos. **Resultados:** A média de idade das 12 pacientes foi de  $36,6 \pm 7,3$  anos, altura média de  $1,64 \pm 0,06$  m e o tempo médio de permanência do balão de  $199,3 \pm 9,6$  dias. A média de peso antes da colocação do BIG era de  $132,7 \pm 17,7$  kg e o IMC de  $49,2 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup> e, após a retirada do balão,  $120,3 \pm 18,7$  kg, com IMC de  $44,7 \pm 7,2$  kg/m<sup>2</sup> respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Observou-se uma redução média de  $9,4 \pm 5,4\%$  do peso corporal. Uma paciente (8,4%) realizou “sleeve” gástrico e as demais, cirurgias de Fobi-Capella. O tempo de internação pós-cirúrgico foi de  $6 \pm 2,1$  dias, não havendo intercorrências transoperatórias ou complicações cirúrgicas no grupo. A média de peso seis meses após a cirurgia foi de  $96,4 \pm 2,0$  kg e o IMC de  $35,9 \pm 8,6$  kg/m<sup>2</sup>. A porcentagem de perda de peso média foi de  $21,5 \pm 6,1\%$ . **Conclusão:** Quando aplicado em instituições especializadas, com experiência no tratamento da obesidade, o BIG representa uma

modalidade segura, mesmo em pacientes obesos de alto risco. E, embora temporária, representa uma maneira útil de reduzir o IMC e auxiliar no controle de comorbidades em pacientes extremamente obesos, podendo tratar-se de um tratamento ponte para a cirurgia bariátrica.

**Unitermos:** Obesidade, Balão Intragástrico, Cirurgia Bariátrica.

#### SUMMARY

**Introduction:** Obesity, a chronic and degenerative disease caused by multiple factors, is a growing public health problem worldwide, associated with high morbidity and mortality. The intragastric balloon (BIB) is a temporary endoscopic treatment for obesity and can be applied to patients with severe obesity as a “bridge treatment” with the aim of reducing the surgical risk. **Objective:** To evaluate the impact of weight loss with BIB’s use in surgical outcomes of obese patients. **Method:** This is a retrospective study which evaluated obese patients undergoing placement of BIB and later operated. Sociodemographic, anthropometric, clinical and surgical data were collected. **Results:** The mean age of the 12 patients was  $36.6 \pm 7.3$  years, mean height of  $1.64 \pm 0.06$  m and the average length of balloon stay was  $199.3 \pm 9.6$  days. Mean weight prior to placing the BIG was  $132.7 \pm 17.7$  kg, BMI  $49.2 \pm 7.7$  kg / m<sup>2</sup> and, after removal of the balloon,  $120.3 \pm 18.7$  kg, with BMI  $44.7 \pm 7.2$  kg / m<sup>2</sup> respectively ( $p < 0.0001$ ). There was a mean reduction of  $9.4 \pm 5.4\%$  of body weight.

1. Médicos do Serviço de Endoscopia Digestiva Alta do Hospital Geral de Goiânia - Dr. Alberto Rassi (HGG). 2. Médicas Residentes do Programa de Gastroenterologia do HGG. 3. Acadêmicas de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás). 4. Coordenador do Programa de Controle e Cirurgia da Obesidade (PCCO) do HGG. 5. Professores do Departamento de Medicina da PUC-Goiás. **Endereço para correspondência:** Rua SB 41 Qd 41 Lote 09 - Loteamento Portal do Sol II - CEP 74884-651 - Goiânia - GO/e-mail: xxxxx. **Enviado em:** 14/6/2016. **Aprovado em:** 22/8/2016.

One (8.4%) patient underwent “sleeve” stomach and other Fobi-Capella surgery. The time of postoperative hospital stay was  $6 \pm 2.1$  days, there were no intraoperative complications or surgical complications in the group. The average weight six months after surgery was  $96.4 \pm 2.0$  kg and BMI  $35.9 \pm 8.6$  kg / m<sup>2</sup>. The percentage of average weight loss was  $21.5 \pm 6.1\%$ . **Conclusion:** When applied in specialized agencies with experience in treating obesity, BIB is a safe mode even in high-risk obese patients. And although temporary, is a useful way to reduce BMI and assist in the control of comorbidities in extremely obese patients, can be treated as bridge treatment for bariatric surgery.

**Keywords:** Obesity, Intra gastric Balloon, Bariatric Surgery, Morbid Obesity, Fobi-Capella, Bridge Treatment.

## INTRODUÇÃO

A obesidade, doença crônica, genética e degenerativa de causa multifatorial, é um problema crescente de saúde pública em todo o mundo, associada à alta morbiletalidade. É a principal responsável pela manifestação da resistência à insulina e síndrome metabólica, visto que favorece ou agrava inúmeras outras condições patológicas como diabetes *mellitus*, hipertensão e dislipidemias. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade grave é classificada por um IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup> associado à comorbidades, ou por um IMC maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Conforme o mapeamento da obesidade realizado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica em 2007, 51% da população brasileira estava acima do peso e 12% eram obesos<sup>1</sup>. Em levantamento feito pela Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) em 2014, o Ministério da Saúde divulgou que 52,5% da população brasileira estava acima do peso com 17,9% de casos de obesidade.<sup>2</sup>

O excesso de gordura intra-abdominal, quando acumulada em tecidos, como o que ocorre em homens com obesidade central e em mulheres pós-menopausa, predispõe estes indivíduos às complicações da resistência à insulina. Estas complicações incluem um maior risco para doenças cardiovasculares, aumento dos níveis plasmáticos de glicose, insulina em jejum e diabetes do tipo 2.<sup>3</sup> Estudos têm demonstrado que a redução da gordura corporal pode refletir no perfil lipídico, alterar o metabolismo dos carboidratos, diminuir a morbidade e a mortalidade e ainda melhorar a qualidade de vida de pacientes obesos.<sup>3,4</sup>

Vários métodos são sugeridos para a diminuição da gordura corporal, desde dieta hipocalórica, exercícios físicos e medicações, até métodos invasivos como o balão intragástrico (BIG) e a cirurgia bariátrica.

As cirurgias bariátricas têm demonstrado ser um meio mais eficaz no manuseio e na profilaxia das complicações da obesidade, sendo o propósito primário a diminuição do risco das morbidades e mortalidades. Trata-se de um procedimento cirúrgico que associa o componente restritivo a um processo de diminuição da absorção intestinal.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica, o bypass gástrico é a técnica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, sendo considerado o padrão ouro devido a sua segurança e eficácia.<sup>5</sup>

O BIG é sugerido como um tratamento endoscópico temporário de obesidade e pode desempenhar um papel importante no grupo de indivíduos obesos. Também pode ser utilizado como um teste de pré-operatório antes de se submeter o paciente à cirurgia bariátrica restritiva.

Além disso, o dispositivo intragástrico pode ser aplicado a pacientes com obesidade grave como uma “ponte de tratamento” antes da cirurgia, a fim de reduzir a possibilidade de riscos relativos da operação.<sup>6</sup>

Alger-Mayer *et al*<sup>7</sup> observaram que a perda ponderal, nos meses que antecedem à cirurgia, promovia uma diminuição no volume do fígado e no volume visceral, redução do tempo cirúrgico, da perda sanguínea e estava associada a menores taxas de complicações perioperatórias.<sup>7</sup>

Portanto, a perda de peso no pré-operatório dos pacientes obesos é uma medida recomendada para que haja uma diminuição dos riscos associados à cirurgia bariátrica. Nesse contexto, nosso estudo propõe investigar a segurança, a eficácia, e redução de peso pré e pós-operatório da terapia com o BIG.

## METODOLOGIA

### População/Amostra

Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram recrutadas as pacientes submetidas à colocação do BIG durante oficina de treinamento de passagem do balão promovida pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED), que aconteceu no Serviço de Gastroenterologia/Endoscopia Digestiva Alta do Hospital Geral de Goiânia (Hospital Dr. Alberto Rassi) - HGG, no mês de novembro de 2013.

### Critérios de Inclusão

Foram incluídas pacientes que apresentavam os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos.

- Não apresentar limitação física e/ou psicológica que possa resultar em constrangimento para participação.

### Critérios de Exclusão

Foram excluídas pacientes:

- Que ficaram com o BIG por período inferior a 180 dias.
- Não submetidas à cirurgia bariátrica após a retirada do BIG.
- Incapazes de responder às perguntas ou cujo prontuário, ou médico assistente, não forneça as informações necessárias para preenchimento do formulário padronizado.
- Que se recusaram a participar da pesquisa.

### Coleta de Dados

Foram revisados os prontuários e avaliados dados de identificação (nome, idade, sexo e raça), medidas antropométricas pré e pós-BIG e pré e pós-cirurgia (peso, altura e calculado o IMC), presença de comorbidades, dados sobre o procedimento de colocação (data, marca do balão, volume de enchimento do balão, sonda utilizada, terapêutica instituída de imediato, quanto à evolução de dieta, uso de IBP e antiemético) e de retirada do BIG (data e motivo da retirada), tipo de procedimento cirúrgico, complicações imediatas e tardias (incluindo óbito), tanto do balão quanto do procedimento cirúrgico.

### Análise Estatística

Os cálculos estatísticos foram feitos utilizando os programas SPSS versão 18.0 e Epi Info 3.5.2 (Centers for Disease Control Epidemiology Program Office, Atlanta, Georgia). Os valores das variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão e representadas em intervalos de frequências.

A comparação de médias para variáveis contínuas foram efetuadas por intermédio do Teste t de Student para amostras pareadas depois de se comprovar a distribuição normal das mesmas. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson, com a correção pelo teste de Yates ou Exato de Fisher, quando necessário. Foi considerada existência de significância estatística se  $p < 0,05$ .

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todas as pacientes estudadas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Durante a citada oficina, foi passado o BIG em 21 pacientes do Programa de Controle e Cirurgia da Obesidade (PCCO) do HGG. Destas, uma (4,7%) paciente faleceu quatro me-

ses após por complicações clínicas não relacionadas ao procedimento. Foram excluídas oito pacientes (38,1%), sendo três (14,3%) por terem retirado precocemente o balão - uma por intolerância, outra por ter evoluído com encefalopatia de Wernicke e outra por desenvolver coledoclitase sintomática. A permanência do BIG nesses casos foi de 57, 110 e 149 dias respectivamente. Em outras cinco (23,8%), a exclusão ocorreu por não terem sido submetidas à cirurgia após a retirada do balão. As 12 (54,5%) pacientes restantes compuseram nosso grupo de estudo.

Todas as 12 pacientes são do gênero feminino, a média de idade foi de  $36,6 \pm 7,4$  anos (variando de 26 a 48 anos), a média de peso foi de  $132,7 \pm 17,7$  kg (111 a 179,6 kg) e o IMC  $49,2 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup> (37,1 a 67,6 kg/m<sup>2</sup>). O tempo médio da permanência do BIG foi de  $199,3 \pm 9,5$  dias (191 a 222 dias).

Após a retirada do balão, elas pesaram em média  $120,3 \pm 18,7$  kg (101,5 a 170 kg), com IMC de  $44,7 \pm 7,3$  kg/m<sup>2</sup> (35,2 a 63,9 kg/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,0006$  respectivamente). Portanto, o procedimento gerou uma redução média no peso de  $12,4 \pm 7,3$  kg (5 a 30,4 kg) e no IMC de  $4,5 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup> (0,7 a 12,6 kg/m<sup>2</sup>). A porcentagem de perda de peso média foi de  $9,4 \pm 5,4\%$  (3,6 a 21,9%). Não houve diferença na perda de peso, de acordo com a idade ( $p=0,5$ ).

A média de tempo decorrido entre a retirada do BIG e a cirurgia foi de  $68 \pm 42,8$  dias (variando de 24 a 175 dias). Uma (8,3%) paciente foi submetida ao "sleeve" gástrico e as demais à gastroplastia vertical a Fobi-Capella. Todas as pacientes apresentavam ao menos uma comorbidade (tabela 1).

**Tabela 1. Comorbidades apresentadas pelas 12 pacientes.**

Comorbidade	Número de pacientes
Hipertensão arterial sistêmica	8
Diabete <i>mellitus</i>	8
Dislipidemia	4

Não houve complicações pós-operatória no grupo. O tempo médio de internação após a cirurgia foi de  $6 \pm 2,1$  dias (4 a 10 dias).

A média de peso imediatamente antes da cirurgia foi de  $121,9 \pm 20,7$  kg (95 a 174 kg) e o IMC  $45,3 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup> (35,1 a 65,5 kg/m<sup>2</sup>), não diferindo em relação às medidas logo após a retirada do BIG ( $p > 0,1$ ). Seis meses após a retirada do balão, elas pesavam em média  $96,4 \pm 22,8$  kg (76 a 157 kg), com IMC de  $35,8 \pm 8,6$  kg/m<sup>2</sup> (25,6 a 59,1 kg/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,0001$  em relação às medidas antes da colocação do BIG).

A redução média de peso após ambos os procedimentos foi de  $36,3 \pm 8,9$  kg (22 a 50,2 kg) e do IMC de  $13,4 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> (7,4 a 21,3 kg/m<sup>2</sup>). Não houve diferença na perda de peso, de acordo com a idade ( $p=0,5$ ). A tabela 2 resume os valores médios do peso e do IMC em cada fase da avaliação.



**Tabela 2. Valores médios do peso e do IMC apresentado pelas 12 pacientes.**

Característica	Antes do balão	Após o balão	Antes da cirurgia	Após a cirurgia
Média de peso $\pm$ dp	132,7 $\pm$ 17,7	120,3 $\pm$ 18,7	121,9 $\pm$ 20,7	96 $\pm$ 22,8
Média do IMC $\pm$ dp	49,2 $\pm$ 7,7	44,7 $\pm$ 7,3	45,3 $\pm$ 7,7	35,8 $\pm$ 8,6

\*  $p < 0,001$ ;

\*\*  $p$  não significativa;

\*\*\*  $p < 0,0001$

*	**	*
***		



## DISCUSSÃO

A obesidade é um problema cada vez mais preocupante na sociedade atual, assumindo aspectos de uma verdadeira “epidemia”. A abordagem destes doentes tem de ser obrigatoriamente multidisciplinar e o gastroenterologista deve fazer parte da equipe que os acompanha.

A redução de peso pré-cirurgia pode ser altamente benéfica não só pela melhoria das comorbidades, mas pela redução de peso facilitar o procedimento cirúrgico.<sup>6</sup> Nos casos de obesidade, a gastroplastia redutora e derivação gastrojejunal em Y de Roux (também chamada de cirurgia de Fobi Capella) é a técnica mais realizada pelos cirurgiões bariátricos nos Estados Unidos e no Brasil. Baseia-se na associação da restrição alimentar com a diminuição de absorção de nutrientes proporcionada pela derivação gastrojejunal. O avanço tecnológico dos equipamentos de laparoscopia – aperfeiçoamento de endogrampeadores, surgimento de insufladores de CO<sub>2</sub> mais potentes, bisturi harmônico para hemostasia – aliado ao refinamento técnico dos cirurgiões na via laparoscópica propiciou a adoção do método para agregar, a um modelo cirúrgico eficiente, as vantagens da cirurgia minimamente invasiva.<sup>8</sup>

O BIG, entre as diferentes opções de tratamento para a obesidade, é uma intervenção não cirúrgica temporária, que pode ser usado como uma ponte para a cirurgia bariátrica, a fim de que haja maior redução no peso pós-operatório, menores complicações cirúrgicas (intra e pós-operatória), menos tempo de internação e diminuição das comorbidades.<sup>6</sup> É considerado um procedimento restritivo, com a finalidade de proporcionar sensação de saciedade, que é completamente

reversível e repetível em qualquer tempo.<sup>1,2</sup> O BIG é composto por um macio e flexível elastômero de silicone, implantado dentro do estômago do paciente por via endoscópica, enchendo-se com solução salina e permanecendo na cavidade gástrica por um período de aproximadamente 6 meses.<sup>9</sup>

O objetivo deste estudo foi investigar a segurança, a eficácia, e redução de peso pré e pós-operatório da terapia com o BIG. Os resultados indicam que a inserção balão é um procedimento potencialmente eficaz para o tratamento inicial de obesidade mórbida.

A perda de peso pré-operatório é provavelmente o fator mais importante para reduzir riscos cirúrgicos em pacientes extremamente obesos.<sup>10,11</sup> Demonstrou-se que uma perda de peso pré-operatória modesta de 10–20% é responsável por reduzir significativamente as complicações. No presente estudo, a inserção do BIG resultou em uma redução média no peso de  $12,4 \pm 7,3$  kg (5 a 30,4 kg) e no IMC de  $4,5 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup> (0,7 a 12,6 kg/m<sup>2</sup>). A porcentagem de perda de peso média foi de  $9,4 \pm 5,4\%$  (3,6 a 21,9%). E, de fato, o grupo não apresentou complicações pós-operatórias precoces ou tardias.

Göttig e colaboradores<sup>12</sup> avaliaram retrospectivamente 190 pacientes que utilizaram o BIG por seis meses para a redução de peso pré-operatório, e observaram uma redução média do peso de  $21,2 \pm 14,0$  kg (variando de 0 a 80 kg) e redução média no IMC de  $7,2 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> (variando de 0 a 28,9 kg/m<sup>2</sup>).<sup>12</sup> Um grande estudo italiano avaliou 2.515 pacientes que foram retrospectivamente recrutados no banco de dados do Grupo de Estudo Colaborativo Italiano para Lap-Band e BIB. O IMC médio do grupo foi de  $44,4 \pm 7,8$  kg/m<sup>2</sup> (variando de 28,0–79,1), significando um excesso de peso de  $59,5 \pm 29,8$  kg (variando de 16 a 210 kg). Após 6 meses, a média do IMC foi de  $35,4 \pm 11,8$  kg/m<sup>2</sup> (variando de 24 a 73 kg/m<sup>2</sup>) e porcentagem de excesso de peso perdido foi de  $33,9 \pm 18,7\%$  (variando de 0 a 87). A perda de IMC foi de  $4,9 \pm 12,7$  kg/m<sup>2</sup> (variando de 0 a 25 kg/m<sup>2</sup>).<sup>13</sup>

Os autores concluíram que o BIG foi um procedimento seguro e eficaz para redução de peso, com baixas taxas de morbidade e mortalidade, desempenhando um papel no tratamento pré-operatório de pacientes com obesidade mórbida que serão submetidos à cirurgia bariátrica ou outras cirurgias eletivas, através da redução do risco de morbidade e mortalidade.<sup>11</sup>

Em outro estudo, realizado na Turquia, 25 pacientes foram submetidos à passagem do BIG (destes, um foi excluído devido à intolerância psicológica) na média de IMC de  $43,5 \pm 8,7$  kg/m<sup>2</sup>. No final do período inicial de seis meses, o IMC médio era de  $35,7 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> e perda de peso foi de  $46,9 \pm 11,3\%$ . Todavia, embora 22 dos 24 pacientes (91,6%) tenham alcançado sucesso ao final do tratamento, com IMC médio em torno de  $41,9 \pm 7,7$  kg/m<sup>2</sup> no final do período de acompanhamento, apenas dois pacientes foram capazes de manter a perda de excesso

**Vonau**<sup>®</sup> *Flash*  
ondansetrona cloridrato

Propaganda em revista

A  
**PRIMEIRA**  
**ESCOLHA NA GASTRO**  
PARA **NÁUSEAS**  
E **VÔMITOS**

**GANHOU UMA  
NOVA INDICAÇÃO**

**ONDANSETRONA**



de peso de 25% no final do estudo, resultando numa taxa de sucesso, em longo prazo, de 8,3%.<sup>14</sup>

Os autores concluem que o BIG é uma modalidade terapêutica segura e eficaz, mas temporário para o tratamento da obesidade.<sup>13</sup> Não obstante a esses resultados, alguns estudos não evidenciaram uma substancial melhora dos pacientes com o uso do BIG.<sup>15,16</sup>

No estudo de Göttig<sup>12</sup>, dos 190 pacientes que foram submetidos à passagem do BIG, 76 (40,0%) foram posteriormente operados. Destes, 7 pacientes tinham um IMC < 50 kg/m<sup>2</sup>, enquanto todos os outros eram superobesos (IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>). Cinquenta e oito (58) pacientes (30,5%) com IMC > 60 kg/m<sup>2</sup>, que apresentavam um risco cirúrgico elevado, puderam ser cirurgicamente tratados por causa de uma substancial perda de peso e/ou redução das comorbidades.

Os autores concluem que o BIG parece ser um procedimento seguro, tolerável e potencialmente eficaz para o tratamento inicial da obesidade mórbida.<sup>12</sup> No nosso estudo, após a colocação do balão e realização cirúrgica, conseguimos, após seis meses, reduzir a média do peso de 132,7 ± 17,7 kg para 96,4 ± 2,0 kg e queda do IMC de 49,2 ± 7,7 kg/m<sup>2</sup> para 35,9 ± 8,6 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Os pacientes não apresentaram complicações pós-operatórias e o tempo de internação após a cirurgia foi de 6 ± 2,1 dias.

## CONCLUSÃO

Quando aplicado em instituições especializadas, com experiência no tratamento da obesidade, o BIG representa uma modalidade segura mesmo em pacientes obesos de alto risco. E, embora temporária, representa uma maneira útil de reduzir o IMC em pacientes extremamente obesos, podendo tratar-se de um tratamento ponte para a cirurgia bariátrica.

## REFERÊNCIAS

- Oliveira MRM, Fortes RC, Efeitos da Gastroplastia Redutora com Derivação Intestinal em Y de Roux sobre a obesidade grave e Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura. *Com. Ciências Saúde*. 2014; 24(3): 267-280
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia - <http://www.endocrino.org.br/numeros-da-obesidade-no-brasil/>
- Alves A, Freire R, Alves MR, Barreto JA. Impacto da cirurgia bariátrica nos níveis de IGF-I, glicemia, insulina e resistência à insulina em pacientes obesos mórbidos. *Bariátrica e Metabólica Ibero-Americana*. 2011, 1:.
- Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer MM, Santos RC, Vieira P, et al. Obesidade: Atualização Sobre Sua Etiologia, Morbidade e Tratamento. *Revista Nutrição*. 2000, 13:17-28.
- Sociedade Brasileira De Cirurgia Bariátrica E Metabólica (SBCBM). *Cirurgia bariátrica e metabólica: quando fazer*. São Paulo, 2011. <http://www.sbcbm.org.br/wordpress/tratamento-cirurgico/cirurgia-laparoscopica/>
- Almeida N, Gomes D, Gonçalves C, Gregório C, Brito D, Campos CJ. O Balão Intragástrico nas formas graves de obesidade. *GE - J Port Gastroenterol* 2006, 13: 220-225.
- Alger-Mayer S, Alami RS, Hsu MS, Safadi Y, Sanchez BR, Morton JM et al. Preoperative weight loss as a predictor of long term success following Roux-en Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008; 18: 772-775
- Brandalise A, Aranha N., Brandalise, N. Gastroplastia Redutora e Derivação Gastrojejunal em Y de Roux Sem Anel Por Laparoscopia. *Rev bras videocir* 2005;3(2):60-650.
- Imaz I, Martínez-Cervell C, García-Alvarez EE. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. *A meta-analysis* *Obes Surg*. 2008 Jul;18(7):841-6
- Alvarado R, Alami RS, Hsu G, Safadi BY, Sanchez BR, Morton JM, Curet MJ: The impact of preoperative weight loss in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1282-1286.
- Liu RC, Sabnis AA, Forsyth C, Chand B: The effects of acute preoperative weight loss on laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1396-1402.
- Gottig, S., Weiner, R.A., Deskalakis, M. Preoperative Weight Reduction Using the Intra-gastric Balloon. Center for Minimal-Invasive Surgery, Department of General and Bariatric Surgery, Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt/M., Germany. *Obesity Facts* 2009;2(suppl 1):20-23.
- Genco A, Bruni T, Doldi S B, Forestieri P, Marino M, Busetto L, et al. BioEnterics Intra-gastric Balloon: The Italian Experience with 2,515 Patients. *Obesity Surgery*. 2005;15:1161-1164.
- Saruç M, Böler D, Karaarslan M, Baysal Ç, Rasa K, Çakmakçi M, et al. Intra-gastric balloon treatment of obesity must be combined with bariatric surgery: a pilot study in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2010; 21(4):333-7.
- Ganesh R, Rao AD, Baladas HG, Leese T. The Bioenteric Intra-gastric Balloon (BIB) as a treatment for obesity: poor results in Asian patients. *Singapore Med J*. 2007; 48(3):227-31.
- Leeman MF, Ward C, Duxbury M, de Beaux AC, Tulloh B. The intra-gastric balloon for pre-operative weight loss in bariatric surgery: is it worthwhile? *Obes Surg*. 2013; 23(8):1262-5.
- Ramos AC, Silva ACS, Ramos MG, Canseco EGC, Galvão-Neto MP, Menezes MA et al. Bypass Gástrico Simplificado: 13 anos de experiência e 12.000 pacientes operados. *Arq Bras Cir Dig* 2014; 27(Suppl 1):2-8

# ONDANSETRONA NA SII-D

- Inibe a **atividade motora do intestino**, diminuindo os episódios de diarreia na SII-D\*.<sup>2-5</sup>
- Melhora a consistência das fezes e **reduz a gravidade dos sintomas da SII-D\***.<sup>2-4</sup>
- Menor número de evacuações e **maior controle das urgências**.<sup>3</sup>
- **Diminui a dispepsia funcional**.<sup>3</sup>
- **Alivia os sintomas mais presentes na SII-D\***.<sup>3,4</sup>

**Vonau Flash®** (cloridrato de ondansetrona), 4 mg e 8 mg, comprimido de desintegração oral. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS DE IDADE. Indicações: prevenção e tratamento de náuseas e vômitos em geral. Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Crianças abaixo de 2 anos. Advertências e precauções: Não deve ser usado em substituição a aspiração nasogástrica. Fenilcetonúricos e lactantes devem utilizar com cautela. Mulheres grávidas não devem utilizar sem orientação médica. Em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda exceder a dose diária 8 mg. Interações medicamentosas: indutores ou inibidores das enzimas do sistema citocromo P450. Reações adversas: cefaleia, constipação, fadiga, diarreia, exantema cutâneo. Para maiores informações sobre reações incomuns, consultar a bula de Vonau Flash®. Posologia: Uso adulto: 16 mg de ondansetrona (2 comprimidos de 8 mg). Uso pediátrico: Para pacientes maiores de 11 anos, recomenda-se a dose de 4 a 8 mg de ondansetrona (1 a 2 comprimidos de 4 mg). Para crianças de 2 a 11 anos: recomenda-se a dose de 4 mg de ondansetrona (1 comprimido de 4 mg). Verificar a bula de Vonau Flash® sobre a necessidade de ajuste de dose/populações especiais. Registro MS – 1.0974.0194. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou Serviço de Atendimento ao Cliente Biolab - SAC 0800-724-6522 – e-mail: faleconosco@biolabfarma.com.br.

**Contraindicações:** pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Crianças abaixo de 2 anos.

**Interações medicamentosas:** indutores ou inibidores das enzimas do sistema citocromo P450.

#### Referências bibliográficas:

1. Close Up Mai/2017. 2. Goldberg PA, Kamim MA, Setti-Carraro P, van der Sijp JR, Roth C. Modification of visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome by 5-HT3 antagonism (ondansetron). Digestion 1996;57: 478-83. 3. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciari L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. Gut. 2014 Oct;63(10):1617-25. 4. Corsetti M, Whorwell P. Novel pharmacological therapies for irritable bowel syndromes. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Jul;10(7):807-15. 5. [ ] Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology Vol. 150, No. 6.

SAC 0800 724 65 22

www.biolabfarma.com.br

Material científico destinado exclusivamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Rua Olímpadas, 242 • 3º andar • 04551-000 • São Paulo SP • Tel: 55 11 3573 6000

**biolab**  
FARMACÉUTICA

ANÚNCIO 4 capa