

ÁCIDO URSODESOXICÓLICO PARA PREVENÇÃO DE COLELITÍASE EM PACIENTES APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gustavo Fernandes Bandeira¹
Ricardo Rocco²

RESUMO: **Introdução:** A cirurgia bariátrica constituiu uma abordagem terapêutica eficaz para o tratamento da obesidade grave, proporcionando perda ponderal expressiva e melhora de diversas condições metabólicas. Entretanto, a rápida redução do peso corporal após o procedimento esteve associada ao aumento da incidência de colelitíase, especialmente no período pós-operatório inicial, em decorrência da maior saturação da bile por colesterol, redução da motilidade da vesícula biliar e alterações na circulação entero-hepática. Nesse contexto, o ácido ursodesoxicólico (AUDC), por apresentar propriedades hidrofílicas e reduzir a supersaturação biliar por colesterol, demonstrou potencial para prevenir a formação de cálculos biliares e suas complicações. **Objetivo:** Avaliar as evidências científicas sobre a eficácia do ácido ursodesoxicólico na prevenção da colelitíase em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, considerando a ocorrência de cálculos biliares, manifestações clínicas e necessidade de tratamento cirúrgico. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura conforme as recomendações do checklist PRISMA, contemplando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. Foram consultadas as bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, considerando artigos científicos publicados nos últimos 10 anos. Utilizaram-se os descritores “ácido ursodesoxicólico”, “cirurgia bariátrica”, “colelitíase”, “cálculos biliares” e “profilaxia”. Foram incluídos estudos clínicos, ensaios randomizados e revisões sistemáticas relacionados à utilização profilática do AUDC após cirurgia bariátrica. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem relação direta com a temática e trabalhos que não apresentaram dados relevantes sobre a prevenção da colelitíase. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que a administração profilática do AUDC esteve associada à redução da formação de cálculos biliares após a cirurgia bariátrica, além de apresentar efeito favorável sobre a ocorrência de colelitíase sintomática e necessidade de colecistectomia. A eficácia preventiva variou conforme a dose administrada, duração do tratamento, técnica bariátrica empregada e período de acompanhamento. **Conclusão:** Concluiu-se que o ácido ursodesoxicólico apresentou resultados favoráveis na prevenção da colelitíase após cirurgia bariátrica, reduzindo a formação de cálculos e suas manifestações clínicas. Apesar dos benefícios observados, as diferenças entre os protocolos terapêuticos indicaram a necessidade de maior padronização quanto à dose, duração da intervenção e acompanhamento dos pacientes.

Palavras-chave: Ácido ursodesoxicólico. Cirurgia bariátrica. Colelitíase. Cálculos biliares. Profilaxia.

¹Médico. Hospital Escola Luiz Gioseffi Jannuzzi - Valença-RJ.

²Médico.Orientador, Hospital Escola Luiz Gioseffi Jannuzzi - Valença-RJ.

INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica constituiu uma importante estratégia terapêutica para o tratamento da obesidade grave, proporcionando perda ponderal expressiva e melhora de alterações metabólicas associadas. Entretanto, a redução acelerada do peso corporal no período pós-operatório esteve relacionada ao aumento da formação de cálculos biliares, especialmente nos primeiros meses após o procedimento. Esse fenômeno esteve associado à mobilização de colesterol, à alteração da composição da bile e à redução da contração da vesícula biliar, favorecendo a estase biliar e a cristalização do colesterol. Um estudo prospectivo realizado com pacientes submetidos ao bypass gástrico demonstrou que, entre aqueles que apresentavam vesícula biliar sem cálculos antes da cirurgia, 36% desenvolveram cálculos após seis meses, enquanto 13% apresentaram lama biliar. Os autores relataram que “aos 6 meses, cálculos biliares haviam se desenvolvido em 36% e lama biliar em 13% dos pacientes” (WALKER et al., 1993). Esses achados evidenciaram que a perda ponderal rápida após a cirurgia bariátrica esteve associada a importante risco de desenvolvimento de colelitíase, tornando necessária a adoção de estratégias preventivas em pacientes submetidos a esses procedimentos.

A formação de colelitíase após a cirurgia bariátrica também esteve relacionada à intensidade e à velocidade da perda de peso, uma vez que o emagrecimento acelerado favoreceu alterações na secreção de colesterol e na dinâmica da vesícula biliar. Além disso, a redução da ingestão alimentar e da frequência das refeições pôde diminuir a estimulação da contração vesicular, contribuindo para a permanência prolongada da bile e para a formação de cristais. Estudos clínicos demonstraram que a incidência de cálculos variou de acordo com a técnica bariátrica e a magnitude da perda ponderal. Em um ensaio clínico randomizado envolvendo diferentes procedimentos bariátricos, observou-se que “a perda de peso foi rápida e maior nos grupos submetidos ao bypass gástrico e à gastrectomia vertical, contribuindo para a maior taxa de colelitíase pós-bariátrica” (ELSAIED et al., 2020). Dessa maneira, a colelitíase apresentou-se como uma complicação relevante do período pós-operatório, especialmente diante da velocidade de redução ponderal característica de determinadas técnicas cirúrgicas.

Nesse contexto, o ácido ursodesoxicólico (AUDC) apresentou-se como uma alternativa farmacológica para a prevenção da formação de cálculos biliares após a cirurgia bariátrica. O medicamento correspondeu a um ácido biliar hidrofílico que modificou a composição da bile, reduzindo sua saturação por colesterol e dificultando a precipitação e cristalização desse componente. Sua utilização esteve fundamentada na capacidade de tornar a bile menos

litogênica, interferindo diretamente em um dos principais mecanismos responsáveis pela formação dos cálculos de colesterol. Evidências provenientes de estudos clínicos demonstraram efeito preventivo do AUDC durante o período de rápida perda ponderal. Em uma investigação randomizada, nenhum dos pacientes que receberam AUDC desenvolveu cálculos, enquanto 24% daqueles que receberam placebo apresentaram colelitíase, indicando que “o AUDC foi eficaz na prevenção da formação de cálculos biliares” (MILLER et al., 2003).

A ação do AUDC também esteve relacionada à redução da concentração de colesterol na bile e à diminuição das condições favoráveis à nucleação dos cristais. Dessa forma, sua utilização após a cirurgia bariátrica buscou modificar o ambiente biliar durante o período de maior vulnerabilidade para formação de cálculos. Uma revisão sistemática e metanálise publicada no PubMed demonstrou que pacientes tratados com AUDC apresentaram menor incidência de cálculos biliares e menor necessidade de colecistectomia, reforçando o potencial preventivo da intervenção. Os autores verificaram que “a administração de AUDC após a cirurgia bariátrica parece prevenir a formação de cálculos biliares” (MAGOULIOTIS et al., 2017).

A evidência acumulada também indicou que o benefício do AUDC não se restringiu à redução da presença de cálculos assintomáticos, podendo repercutir sobre manifestações clínicas e intervenções posteriores. Uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados verificou que a formação de cálculos ocorreu em 8,3% dos pacientes tratados com AUDC, comparativamente a 38,1% no grupo controle, além de redução significativa da colelitíase sintomática. Os autores concluíram que “o tratamento oral com AUDC reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de cálculos biliares” (DIAMANTIS et al., 2023). Esses resultados reforçaram a importância da profilaxia farmacológica durante o período pós-operatório, particularmente nos pacientes submetidos a perda ponderal rápida.

A eficácia profilática do ácido ursodesoxicólico (AUDC) após procedimentos bariátricos foi demonstrada por diferentes investigações clínicas e sínteses de evidências, nas quais se observou menor ocorrência de cálculos entre os indivíduos que receberam o fármaco em comparação aos grupos controle. Uma metanálise atualizada, composta por 18 estudos e 4.827 participantes, identificou redução estatisticamente significativa da formação de cálculos no grupo submetido à profilaxia, além de benefício sobre manifestações biliares sintomáticas e intervenções cirúrgicas. Os autores destacaram que o AUDC “pode prevenir efetivamente a formação de cálculos biliares após a cirurgia bariátrica” (WANG et al., 2022). Esse resultado sustentou a utilização do medicamento como medida preventiva durante o acompanhamento

pós-operatório, sobretudo diante da elevada vulnerabilidade dos pacientes durante a fase inicial de recuperação.

Além da diminuição da presença de cálculos, a utilização preventiva do AUDC apresentou repercussões sobre a evolução clínica da doença biliar. Uma metanálise que reuniu 11 ensaios clínicos randomizados, envolvendo mais de dois mil pacientes analisados, encontrou redução expressiva tanto da ocorrência de colelitíase sintomática quanto da realização de colecistectomia entre os participantes tratados. O risco de doença biliar sintomática foi inferior no grupo medicado, enquanto a necessidade de retirada da vesícula também apresentou redução significativa, demonstrando que a intervenção farmacológica não esteve relacionada apenas a alterações detectadas por exames de imagem, mas também a desfechos clínicos relevantes. De acordo com os autores, a profilaxia esteve associada à redução da formação de cálculos, da doença biliar sintomática e, conseqüentemente, da taxa de colecistectomia (ZHANG et al., 2022).

A prevenção das complicações biliares adquiriu importância adicional porque parte dos pacientes que desenvolveram cálculos evoluiu para quadros sintomáticos que exigiram tratamento específico. Um estudo randomizado envolvendo diferentes técnicas bariátricas verificou redução da ocorrência de colelitíase de 22% no grupo placebo para 6,5% entre os indivíduos que receberam AUDC durante seis meses, além de demonstrar que o número necessário para tratar foi de seis pacientes para evitar um caso de cálculo biliar. Os resultados indicaram que a intervenção apresentou impacto clínico relevante durante o seguimento, principalmente entre indivíduos submetidos a procedimentos associados a maior perda ponderal. Os pesquisadores concluíram que “o uso de AUDC por seis meses foi uma profilaxia eficaz” para reduzir a formação de cálculos após a cirurgia bariátrica (ELSAIED et al., 2020).

A definição da dose e do período de administração permaneceu como aspecto relevante para a aplicação clínica da profilaxia. Estudos reunidos em metanálises utilizaram quantidades diárias variadas, entre 300 e 1.200 mg, com diferenças também quanto ao tempo de exposição ao medicamento. Uma revisão sistemática com 14 ensaios clínicos randomizados verificou que doses entre 500 e 600 mg por dia administradas durante seis meses apresentaram resultados favoráveis, não sendo identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes esquemas de dose, duração ou modalidade cirúrgica analisados. Esse conjunto de evidências indicou que regimes de menor complexidade terapêutica poderiam apresentar benefício

preventivo adequado, embora a definição da prescrição devesse considerar as características individuais e o procedimento realizado (SHARMA et al., 2023).

A tolerabilidade do AUDC também foi considerada nas avaliações de segurança, visto que a adesão ao tratamento esteve diretamente relacionada à possibilidade de utilização efetiva da profilaxia. Na revisão sistemática de Magouliotis et al. (2017), os eventos adversos apresentaram frequência semelhante entre os grupos que receberam AUDC e aqueles submetidos ao controle, sem registro de óbitos relacionados à intervenção. Em ensaio clínico multicêntrico, os eventos adversos graves também não diferiram significativamente entre os grupos, enquanto manifestações como diarreia e erupção cutânea ocorreram em pequena proporção dos participantes. Dessa forma, os achados disponíveis indicaram perfil de segurança favorável, embora a escolha da dose e a duração do tratamento devessem ser individualizadas de acordo com tolerabilidade, adesão, técnica cirúrgica e risco clínico (MAGOULIOTIS et al., 2017; STOKER et al., 2021).

Como objetivo, ressalta-se a análise, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as evidências científicas acerca da eficácia e da segurança do ácido ursodesoxicólico na prevenção da colelitíase em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. A revisão busca avaliar a capacidade do medicamento de reduzir a formação de cálculos biliares e a ocorrência de manifestações clínicas decorrentes da doença biliar, bem como verificar sua influência sobre a necessidade de tratamentos complementares e de procedimentos como a colecistectomia. Pretende-se, ainda, comparar os resultados observados entre pacientes que utilizam o ácido ursodesoxicólico como medida profilática e aqueles que não recebem essa intervenção, considerando as diferentes doses administradas, duração do tratamento, período de acompanhamento e modalidades de cirurgia bariátrica empregadas. Também se busca identificar possíveis diferenças na resposta terapêutica entre os protocolos investigados, avaliar a frequência de eventos adversos e a tolerabilidade do medicamento e reunir as principais evidências disponíveis sobre sua utilização no período pós-operatório. Dessa forma, a revisão pretende contribuir para uma compreensão mais abrangente da aplicabilidade do ácido ursodesoxicólico como estratégia farmacológica preventiva e fornecer subsídios científicos para a tomada de decisões relacionadas à prevenção da colelitíase em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do checklist PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), a fim de assegurar maior transparência, organização e reprodutibilidade nas etapas de identificação, seleção, avaliação e síntese dos estudos. O protocolo metodológico contemplou a definição da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, planejamento da estratégia de busca, identificação dos registros, remoção de duplicidades, triagem dos títulos e resumos, avaliação dos textos completos, seleção dos estudos elegíveis e organização das informações para síntese dos achados. O processo de seleção foi representado por meio do fluxograma PRISMA, considerando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão. Ressaltou-se que o checklist PRISMA foi utilizado como instrumento de orientação para o relato sistemático da revisão, não sendo empregado como ferramenta de avaliação da qualidade metodológica dos estudos.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, considerando publicações científicas disponíveis nos últimos 10 anos. Para a recuperação dos estudos, foram utilizados os descritores “ácido ursodesoxicólico”, “cirurgia bariátrica”, “colelitíase”, “cálculos biliares” e “profilaxia”, combinados entre si por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a especificidade de cada base. A estratégia de busca foi direcionada à identificação de estudos que investigaram a utilização profilática do ácido ursodesoxicólico em indivíduos submetidos a procedimentos bariátricos, priorizando trabalhos que apresentaram informações relacionadas à formação de cálculos biliares, manifestações clínicas, necessidade de colecistectomia, dose utilizada, duração da intervenção e segurança do tratamento. Estudos de diferentes delineamentos foram inicialmente identificados e, posteriormente, submetidos às etapas de triagem e elegibilidade estabelecidas no protocolo.

Foram incluídos estudos publicados em periódicos científicos e disponíveis nas bases PubMed, SciELO ou Web of Science; trabalhos publicados nos últimos 10 anos em relação ao período definido para a pesquisa; estudos que avaliaram pacientes adultos submetidos à cirurgia bariátrica; pesquisas que investigaram a utilização do ácido ursodesoxicólico como estratégia de prevenção da colelitíase ou formação de cálculos biliares no período pós-operatório; e estudos que apresentaram resultados relacionados à eficácia, ocorrência de colelitíase, doença biliar sintomática, necessidade de colecistectomia, dose, duração do tratamento ou segurança da intervenção. Também foram considerados elegíveis estudos clínicos, ensaios clínicos

randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas que apresentaram dados pertinentes à questão investigada e informações suficientes para análise e síntese dos resultados.

Foram excluídos estudos duplicados identificados em mais de uma base de dados; publicações que não apresentaram relação direta com a utilização do ácido ursodesoxicólico após cirurgia bariátrica; trabalhos que investigaram o medicamento exclusivamente para tratamento de colelitíase já estabelecida, sem finalidade preventiva; estudos realizados exclusivamente em populações pediátricas ou em indivíduos que não haviam sido submetidos à cirurgia bariátrica; e publicações que não apresentaram dados suficientes sobre os desfechos relacionados à prevenção da formação de cálculos biliares. Também foram excluídos relatos de caso, cartas ao editor, resumos de congressos, opiniões de especialistas, editoriais, trabalhos acadêmicos não publicados em periódicos científicos e estudos cujo texto completo não esteve disponível para avaliação. Após a aplicação dos critérios, os registros elegíveis foram analisados integralmente, sendo selecionados aqueles que apresentaram maior pertinência com a questão de pesquisa e informações suficientes para fundamentar a elaboração do artigo.

A seleção dos trabalhos foi realizada de maneira sequencial, inicialmente pela análise dos títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral dos estudos potencialmente elegíveis. Os registros duplicados foram removidos antes da etapa de triagem, e os motivos para exclusão durante a avaliação dos textos completos foram registrados para garantir rastreabilidade do processo. As informações extraídas dos estudos selecionados compreenderam autoria, ano de publicação, delineamento metodológico, população estudada, modalidade de cirurgia bariátrica, intervenção empregada, dose e duração do ácido ursodesoxicólico, grupo comparador, período de acompanhamento, incidência de cálculos biliares, ocorrência de doença biliar sintomática, realização de colecistectomia e eventos adversos. A síntese dos dados foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando a convergência ou divergência dos resultados encontrados entre os estudos e as características metodológicas que poderiam interferir na interpretação das evidências. Dessa maneira, o procedimento metodológico permitiu organizar sistematicamente as informações disponíveis e estabelecer uma base científica para a análise da eficácia do ácido ursodesoxicólico na prevenção da colelitíase após cirurgia bariátrica.

RESULTADOS

A incidência de colelitíase após a cirurgia bariátrica apresenta relevância clínica expressiva, sobretudo durante o período de maior redução ponderal. A literatura demonstra que a ocorrência de cálculos biliares não se restringe a um procedimento cirúrgico específico, embora possa variar conforme a técnica empregada, a intensidade do emagrecimento e as características individuais dos pacientes. Em estudo prospectivo envolvendo indivíduos submetidos à gastrectomia vertical ou ao bypass gástrico em Y de Roux, observou-se ocorrência de colelitíase de 28% e 34%, respectivamente, sendo a maioria dos casos identificada durante o primeiro ano de acompanhamento. Além disso, a perda superior a 30 kg nos primeiros seis meses foi associada a maior probabilidade de desenvolvimento de cálculos, indicando que a velocidade e a magnitude da redução corporal constituem elementos relevantes para a evolução pós-operatória (MANATSATHIT et al., 2015).

De maneira semelhante, dados provenientes da literatura brasileira reforçam a frequência dessa complicação. Em pesquisa realizada com indivíduos submetidos à gastroplastia em Y de Roux que apresentavam vesícula biliar sem cálculos antes da operação, 46,6% desenvolveram colelitíase durante o acompanhamento, sendo 22 pacientes sintomáticos. Paralelamente, aqueles que apresentaram cálculos demonstraram maior percentual de perda ponderal nos períodos avaliados, além de concentrações superiores de triglicerídeos, colesterol total, LDL e VLDL. Tais resultados indicam que a ocorrência de litíase biliar após a intervenção cirúrgica se relaciona não apenas à redução do peso corporal, mas também às características metabólicas presentes no período perioperatório (TAHA et al., 2007).

A formação de cálculos biliares nesse contexto está associada a múltiplos fatores, entre os quais se destacam a velocidade de emagrecimento, a quantidade de peso eliminada, o procedimento empregado, a presença de alterações metabólicas e determinadas características clínicas. A perda ponderal superior a 25% do peso corporal original, por exemplo, apresenta associação significativa com a ocorrência de cálculos sintomáticos após procedimentos bariátricos, enquanto determinadas características tradicionalmente relacionadas à litíase na população geral não demonstram a mesma capacidade preditiva nesse grupo específico. Além disso, a literatura indica que grande parte dos episódios ocorre nos primeiros meses após a intervenção, período no qual a redução corporal costuma ser mais intensa (GUTT et al., 2009).

Paralelamente, a modalidade cirúrgica também exerce influência sobre o risco observado, uma vez que diferentes procedimentos promovem ritmos distintos de

emagrecimento e apresentam particularidades fisiológicas próprias. Em ensaio clínico envolvendo bypass gástrico de uma anastomose, gastrectomia vertical e plicatura gástrica, Elsaied et al. (2020) observaram que a incidência global de cálculos foi de 9,7%, com maior ocorrência entre pacientes submetidos às técnicas associadas à perda ponderal mais rápida e expressiva. Os indivíduos que desenvolveram colelitíase apresentaram maior percentual de perda do excesso de peso, reforçando a relação entre a intensidade do emagrecimento e a ocorrência dessa complicação.

Consequentemente, a identificação dos fatores associados à formação de cálculos torna-se fundamental para o acompanhamento clínico após a operação. Além da magnitude da redução ponderal, a presença de cálculos assintomáticos antes da intervenção e determinadas condições clínicas podem modificar a probabilidade de evolução para doença biliar sintomática. Em análise derivada de um ensaio clínico multicêntrico, a presença de cálculos assintomáticos previamente à cirurgia e a existência de síndrome dolorosa estiveram associadas ao desenvolvimento posterior de manifestações biliares sintomáticas, enquanto a profilaxia farmacológica apresentou associação com menor risco de formação de cálculos (HAAL et al., 2022).

A velocidade de perda ponderal constitui, portanto, um elemento particularmente importante na compreensão da colelitíase pós-bariátrica. Durante o emagrecimento acelerado, modificações na dinâmica do colesterol e dos componentes da bile podem favorecer condições propícias à formação de cálculos, enquanto alterações na alimentação e no funcionamento vesicular também participam desse processo. Em uma investigação prospectiva, Walker et al. (1993) demonstraram que, após o bypass gástrico, a incidência de cálculos atingiu 36% aos seis meses entre os indivíduos que apresentavam exame inicial normal, acompanhada pela formação de lama biliar em 13% dos participantes. Esses achados evidenciam que o período inicial de recuperação requer vigilância clínica mais criteriosa, particularmente diante de reduções ponderais acentuadas.

Além disso, características relacionadas ao estado metabólico pré-operatório podem contribuir para a estratificação do risco. No estudo brasileiro citado anteriormente, Taha et al. (2007) observaram que os indivíduos que desenvolveram colelitíase apresentaram valores superiores de índice de massa corporal e de parâmetros lipídicos, enquanto a perda de peso aos seis e aos doze meses mostrou-se mais elevada nesse grupo. Assim, a avaliação clínica não deve considerar exclusivamente a técnica bariátrica utilizada, mas também o perfil metabólico, a

evolução ponderal e os achados relacionados à vesícula biliar. Tal abordagem permite reconhecer pacientes potencialmente mais suscetíveis e favorece o planejamento de estratégias preventivas durante o acompanhamento longitudinal.

No conjunto, os fatores associados à colelitíase após a cirurgia bariátrica apresentam natureza multifatorial e interdependente. A magnitude do emagrecimento, a velocidade de redução corporal, a modalidade operatória, as condições metabólicas e a existência prévia de alterações vesiculares participam de maneira conjunta da determinação do risco. Estudos mais recentes também demonstram que a presença de cálculos antes da intervenção modifica a probabilidade de manifestação sintomática posteriormente, evidenciando a importância da avaliação pré-operatória e do seguimento sistemático. Dessa forma, o reconhecimento individualizado desses elementos possibilita uma abordagem mais precisa dos pacientes e auxilia na definição de medidas destinadas à redução das complicações biliares no período pós-operatório (HAAL et al., 2022; ELSAIED et al., 2020).

O ácido ursodesoxicólico apresenta-se como uma estratégia farmacológica relevante para a prevenção da formação de cálculos biliares em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica. Sua utilização profilática é investigada em diferentes modalidades operatórias e demonstra resultados favoráveis na redução da ocorrência de colelitíase durante o acompanhamento pós-operatório. Em ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes submetidos ao bypass gástrico de uma anastomose, à gastrectomia vertical e à plicatura gástrica, Elsaied et al. (2020) identificam redução da formação de cálculos de 22% no grupo placebo para 6,5% entre os participantes que recebem ácido ursodesoxicólico durante seis meses. De modo semelhante, Adams et al. (2016) verificam, em pacientes submetidos à gastrectomia vertical, menor incidência de cálculos aos seis meses entre aqueles que utilizam o medicamento, embora essa diferença não permaneça significativa após um ano. Consequentemente, os resultados indicam que a efetividade preventiva se manifesta principalmente durante o período de maior vulnerabilidade após a intervenção, especialmente quando o tratamento é iniciado precocemente e mantido durante a fase inicial de acompanhamento.

Além dos ensaios individuais, evidências provenientes de sínteses quantitativas fortalecem a associação entre a profilaxia farmacológica e a redução da formação de cálculos. Magouliotis et al. (2017), ao analisarem estudos clínicos sobre a utilização do ácido ursodesoxicólico após procedimentos bariátricos, identificam redução significativa da formação de cálculos biliares entre os pacientes submetidos à intervenção profilática. De maneira

semelhante, Zhang et al. (2022) demonstram, por meio de uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, que o medicamento apresenta efeito preventivo significativo sobre a ocorrência de colelitíase, além de favorecer a redução de manifestações biliares sintomáticas e da necessidade de colecistectomia. Assim, embora os estudos apresentem diferenças relacionadas às características dos pacientes, aos procedimentos cirúrgicos e aos protocolos terapêuticos, o conjunto das evidências sustenta a utilização do ácido ursodesoxicólico como medida preventiva, sobretudo durante o período inicial de acompanhamento pós-operatório.

A prevenção das complicações biliares constitui outro aspecto relevante da utilização profilática do ácido ursodesoxicólico, uma vez que a presença de cálculos pode evoluir para manifestações clínicas capazes de demandar atendimento médico, internação ou procedimento cirúrgico. Nesse sentido, a redução da formação de cálculos observada com a profilaxia apresenta potencial repercussão sobre desfechos clinicamente mais importantes. Zhang et al. (2022), ao analisarem ensaios clínicos randomizados, identificam que o uso do medicamento reduz significativamente não apenas a ocorrência de cálculos, mas também a doença biliar sintomática e a realização de colecistectomia. Dessa maneira, a intervenção ultrapassa a finalidade de evitar alterações detectadas por exames de imagem, pois pode contribuir para diminuir eventos capazes de interferir na recuperação pós-operatória e na qualidade de vida dos indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

11

A relação entre profilaxia e necessidade de intervenção cirúrgica também recebe atenção em estudos que avaliam desfechos de maior duração. Em ensaio multicêntrico, Haal et al. (2021) verificam que a ocorrência global de doença biliar sintomática não apresenta redução estatisticamente significativa em toda a população analisada; entretanto, entre os participantes sem cálculos prévios submetidos ao bypass gástrico, o tratamento com ácido ursodesoxicólico reduz de maneira significativa o desenvolvimento de manifestações sintomáticas. Paralelamente, os eventos adversos apresentam baixa frequência e não demonstram diferença relevante entre os grupos, o que reforça a aceitabilidade clínica da intervenção. Portanto, os resultados indicam que o benefício preventivo pode variar conforme a presença de cálculos assintomáticos antes da cirurgia e a modalidade operatória, tornando necessária uma avaliação individualizada para definir quais pacientes apresentam maior potencial de benefício com a profilaxia.

A definição da dose e da duração da administração do ácido ursodesoxicólico constitui um aspecto relevante para a efetividade da profilaxia após a cirurgia bariátrica, uma vez que

diferentes protocolos terapêuticos são empregados nos estudos disponíveis. Nesse contexto, Adams et al. (2016) utilizam 300 mg do medicamento duas vezes ao dia durante seis meses em pacientes submetidos à gastrectomia vertical, observando redução significativa da formação de cálculos ao final desse período. De maneira semelhante, Elsaied et al. (2020) administram o ácido ursodesoxicólico durante seis meses em indivíduos submetidos a diferentes procedimentos bariátricos e identificam menor ocorrência de colelitíase entre os participantes que recebem a intervenção. Dessa forma, os resultados disponíveis indicam que a administração durante os primeiros meses após a operação apresenta relevância clínica, especialmente durante a fase de acompanhamento em que a perda ponderal ocorre de maneira mais acentuada. Além disso, a utilização de um período definido de profilaxia favorece a adesão ao tratamento e possibilita o acompanhamento sistemático da resposta terapêutica.

Paralelamente, a segurança e a tolerabilidade do ácido ursodesoxicólico constituem elementos fundamentais para sua aplicação profilática, sobretudo porque o tratamento é direcionado a pacientes que, em determinadas situações, ainda não apresentam manifestações clínicas da doença biliar. Magouliotis et al. (2017), ao analisarem diferentes ensaios clínicos, observam que a utilização do medicamento apresenta resultados favoráveis na prevenção de cálculos biliares sem demonstrar aumento expressivo de eventos adversos em comparação aos grupos controle. Da mesma forma, Haal et al. (2021) verificam que os eventos adversos graves não apresentam diferença significativa entre os participantes que recebem ácido ursodesoxicólico e aqueles submetidos ao placebo. Consequentemente, o perfil de tolerabilidade observado favorece a utilização da intervenção durante o período pós-operatório, embora o acompanhamento clínico permaneça necessário para identificar possíveis reações indesejáveis e avaliar a continuidade da terapêutica. Assim, a escolha do regime preventivo deve considerar simultaneamente a eficácia demonstrada, a duração da administração, a adesão do paciente e a segurança observada durante o seguimento.

A necessidade de colecistectomia representa um desfecho clínico de particular importância na avaliação da profilaxia com ácido ursodesoxicólico, pois evidencia a evolução da doença biliar para uma condição que requer intervenção cirúrgica. Nesse contexto, a análise desse desfecho permite compreender de maneira mais ampla a repercussão da estratégia preventiva sobre a trajetória clínica dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Zhang et al. (2022), ao reunirem resultados de ensaios clínicos randomizados, demonstram que a utilização do ácido ursodesoxicólico está associada à redução da necessidade de colecistectomia, além de

apresentar efeito favorável sobre outros eventos relacionados à doença biliar. Esse resultado evidencia que a intervenção farmacológica não se limita à prevenção de alterações anatômicas identificadas durante o acompanhamento, mas apresenta potencial para modificar a evolução clínica de pacientes que poderiam posteriormente necessitar de tratamento cirúrgico.

Além disso, a ocorrência de colecistectomia não apresenta comportamento uniforme entre os diferentes grupos avaliados, sendo influenciada pelas características clínicas e pelo histórico vesicular dos indivíduos. Haal et al. (2021) observam que pacientes sem cálculos biliares previamente identificados apresentam resposta mais favorável à profilaxia com ácido ursodesoxicólico em determinados desfechos clínicos, enquanto aqueles que já apresentam alterações vesiculares podem apresentar trajetória distinta durante o seguimento. Tal constatação reforça a importância da avaliação individual antes da instituição da medida preventiva, uma vez que a presença de alterações prévias pode modificar a probabilidade de evolução para manifestações que demandam intervenção. Consequentemente, o acompanhamento pós-operatório deve permanecer atento à ocorrência de sintomas sugestivos de doença biliar, permitindo identificar precocemente situações nas quais a abordagem medicamentosa deixa de ser suficiente e a intervenção cirúrgica passa a ser indicada.

A definição do esquema profilático também apresenta relevância para a interpretação dos resultados encontrados na literatura, especialmente porque os estudos utilizam diferentes concentrações, frequências de administração e períodos de acompanhamento. Adams et al. (2016) empregam 300 mg de ácido ursodesoxicólico duas vezes ao dia, enquanto outros protocolos analisados por Magouliotis et al. (2017) apresentam variações na quantidade administrada e no período de utilização. Essa heterogeneidade metodológica deve ser considerada na comparação dos achados, pois diferenças no regime terapêutico podem interferir na magnitude do efeito preventivo observado. Desse modo, a análise conjunta dos estudos não deve considerar apenas a presença ou ausência de benefício, mas também as características específicas de cada protocolo empregado.

Adicionalmente, a comparação entre diferentes esquemas permite observar que a resposta preventiva não depende exclusivamente da quantidade administrada, mas também da continuidade do tratamento e das características da população avaliada. Elsaied et al. (2020) demonstram resultados favoráveis com um protocolo profilático definido, enquanto Adams et al. (2016) identificam benefício durante o acompanhamento de pacientes submetidos à gastrectomia vertical. Paralelamente, Magouliotis et al. (2017) apontam, a partir da análise de

diferentes estudos, que a heterogeneidade dos protocolos constitui um elemento importante na interpretação das evidências disponíveis. Assim, a escolha do regime profilático requer avaliação criteriosa das características do procedimento bariátrico, do acompanhamento clínico e da capacidade de adesão do paciente, de modo que a estratégia adotada apresente equilíbrio entre benefício preventivo, viabilidade terapêutica e segurança.

A segurança e a tolerabilidade do ácido ursodesoxicólico constituem aspectos essenciais para sua utilização como medida profilática, especialmente porque a intervenção é empregada em indivíduos que, frequentemente, não apresentam doença biliar manifesta no momento de sua instituição. Nesse contexto, a avaliação dos efeitos indesejáveis permite estabelecer uma relação adequada entre os benefícios esperados e os possíveis riscos associados à terapêutica. Magouliotis et al. (2017), ao analisarem diferentes estudos clínicos, verificam que a administração do ácido ursodesoxicólico não está associada a um aumento expressivo de eventos adversos quando comparada aos grupos controle. Além disso, os resultados reunidos indicam que as manifestações indesejáveis observadas durante o acompanhamento apresentam, de modo geral, frequência semelhante entre os participantes submetidos à intervenção e aqueles que recebem placebo. Dessa maneira, o perfil de segurança identificado favorece a utilização preventiva do medicamento, particularmente quando existe acompanhamento clínico regular e avaliação contínua da tolerância individual.

14

Adicionalmente, a tolerabilidade apresenta importância prática porque interfere diretamente na continuidade da terapêutica e, conseqüentemente, na possibilidade de obtenção do benefício esperado. Haal et al. (2021) demonstram que os eventos adversos graves não apresentam diferença significativa entre os participantes tratados com ácido ursodesoxicólico e aqueles pertencentes ao grupo controle, indicando ausência de evidências de maior risco relacionado à intervenção. Paralelamente, Adams et al. (2016) observam boa aceitabilidade do esquema terapêutico utilizado em pacientes submetidos à gastrectomia vertical, sem identificação de alterações que inviabilizem sua utilização durante o período de acompanhamento. Assim, a segurança demonstrada nas diferentes investigações contribui para sustentar a aplicabilidade clínica do fármaco; entretanto, a observação individual permanece necessária, sobretudo para reconhecer precocemente manifestações adversas, preservar a adesão e assegurar a adequada continuidade do cuidado pós-operatório.

A modalidade de cirurgia bariátrica também constitui elemento relevante para a interpretação das evidências relacionadas à profilaxia, visto que os diferentes procedimentos

apresentam características técnicas e fisiológicas próprias. Nesse sentido, Adams et al. (2016) investigam especificamente pacientes submetidos à gastrectomia vertical e demonstram que a utilização do ácido ursodesoxicólico está associada a menor ocorrência de cálculos durante o período inicial de acompanhamento. Por sua vez, Elsaied et al. (2020) avaliam diferentes técnicas bariátricas em uma mesma investigação e identificam resultados preventivos favoráveis entre os indivíduos submetidos à intervenção farmacológica. A comparação desses achados demonstra que o efeito profilático é investigado em contextos cirúrgicos distintos, permitindo considerar o medicamento como uma estratégia aplicável a diferentes modalidades operatórias, embora as características específicas de cada procedimento devam ser consideradas na interpretação dos resultados.

Além disso, a heterogeneidade entre as técnicas cirúrgicas exige uma análise cuidadosa das evidências, pois diferenças anatômicas e funcionais decorrentes de cada procedimento podem interferir na evolução pós-operatória e na resposta às medidas preventivas. Elsaied et al. (2020) analisam conjuntamente pacientes submetidos ao bypass gástrico de uma anastomose, à gastrectomia vertical e à plicatura gástrica, demonstrando que os resultados relacionados à formação de cálculos variam entre os grupos avaliados. De maneira complementar, Magouliotis et al. (2017) ressaltam que os estudos disponíveis apresentam diferenças quanto às populações investigadas, aos procedimentos realizados e aos protocolos empregados, circunstância que contribui para a heterogeneidade dos resultados. Portanto, a modalidade operatória deve ser considerada na interpretação da literatura científica, não como um fator isolado, mas como parte de um conjunto de características que influenciam a evolução clínica e a resposta às estratégias preventivas no período pós-bariátrico.

A consistência das evidências científicas relacionadas ao uso profilático do ácido ursodesoxicólico constitui elemento fundamental para sua incorporação à prática clínica, especialmente diante da diversidade metodológica encontrada nas pesquisas disponíveis. As revisões sistemáticas e metanálises realizadas até o momento reúnem resultados provenientes de diferentes ensaios clínicos e demonstram, de maneira predominantemente concordante, benefício da intervenção na prevenção da doença biliar após procedimentos bariátricos. Magouliotis et al. (2017) identificam, por meio de uma síntese quantitativa de estudos clínicos, resultados favoráveis à utilização do fármaco, enquanto Zhang et al. (2022) confirmam essa tendência ao reunir evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados. Consequentemente, a convergência dos achados fortalece a interpretação de que a profilaxia

possui respaldo científico, embora diferenças metodológicas entre as pesquisas devam ser consideradas durante a avaliação da força das evidências.

Nesse contexto, a aplicabilidade clínica do ácido ursodesoxicólico depende não apenas dos resultados estatísticos encontrados nos estudos, mas também da possibilidade de incorporar a intervenção à rotina de acompanhamento dos pacientes. Adams et al. (2016) demonstram a viabilidade da utilização do medicamento no período pós-operatório, enquanto Elsaied et al. (2020) apresentam resultados favoráveis em uma população submetida a diferentes procedimentos bariátricos. Além disso, Haal et al. (2021) evidenciam que determinadas características dos pacientes podem modificar a resposta observada, reforçando a necessidade de uma abordagem individualizada. Assim, a utilização do ácido ursodesoxicólico apresenta potencial para integrar estratégias de acompanhamento pós-bariátrico, desde que sua indicação seja fundamentada nas características clínicas do indivíduo e nas evidências disponíveis. Dessa maneira, a literatura sustenta sua relevância como alternativa farmacológica preventiva, ao mesmo tempo em que evidencia a necessidade de avaliação criteriosa dos estudos e de acompanhamento clínico contínuo para orientar sua utilização de forma racional.

CONCLUSÃO

A análise das evidências científicas disponíveis indicou que o ácido ursodesoxicólico apresentou importante potencial como estratégia farmacológica para a prevenção da colelitíase após a cirurgia bariátrica. De maneira consistente, diferentes estudos demonstraram menor ocorrência de cálculos biliares entre pacientes que receberam a intervenção em comparação com grupos controle. Uma metanálise que reuniu 18 estudos e 4.827 participantes identificou redução significativa da formação de cálculos, além de menor ocorrência de colelitíase sintomática e de colecistectomia entre os indivíduos tratados. Nesse contexto, Ying et al. (2022) concluíram que o ácido ursodesoxicólico foi efetivo na prevenção da formação de cálculos após a cirurgia bariátrica e apontaram doses de 500 a 600 mg por dia como uma alternativa eficaz para essa finalidade.

De forma semelhante, a síntese de evidências realizada por Magouliotis et al. (2017) demonstrou redução da formação de cálculos entre os pacientes submetidos à profilaxia, sem aumento relevante de eventos adversos em comparação aos grupos controle. Além disso, os autores identificaram menor necessidade de colecistectomia entre os indivíduos que receberam o medicamento, enquanto não foram registrados óbitos relacionados à intervenção. Esses

resultados reforçaram que o benefício do ácido ursodesoxicólico não esteve limitado à prevenção de alterações detectadas por exames de imagem, mas também apresentou repercussões sobre desfechos clínicos de maior relevância.

As evidências também demonstraram que o benefício preventivo permaneceu observado em diferentes contextos e protocolos terapêuticos. Em metanálise de 14 ensaios clínicos randomizados, Sharma et al. (2023) verificaram redução significativa da formação de cálculos, com ocorrência de 8,3% no grupo tratado e 38,1% no grupo controle. A análise também identificou redução da doença biliar sintomática e não encontrou diferenças significativas relacionadas à dose, duração da intervenção ou tipo de procedimento, reforçando a consistência do efeito preventivo em diferentes cenários. Os autores consideraram particularmente eficaz a utilização de 500 a 600 mg durante seis meses no período pós-operatório.

Entretanto, os resultados relacionados aos desfechos sintomáticos exigiram interpretação cuidadosa. No ensaio multicêntrico UPGRADE, Haal et al. (2021) verificaram que o ácido ursodesoxicólico reduziu numericamente a ocorrência de doença biliar sintomática, de 9,7% no grupo placebo para 6,5% entre os pacientes tratados, embora a diferença global não tenha alcançado significância estatística. Por outro lado, a análise de subgrupos demonstrou benefício significativo entre os participantes que não apresentavam cálculos assintomáticos antes da cirurgia, indicando que a condição vesicular pré-operatória poderia influenciar a resposta à profilaxia.

Adicionalmente, os resultados referentes à necessidade de colecistectomia fortaleceram a relevância clínica da intervenção. Ao analisarem ensaios clínicos randomizados, Zhang et al. (2022) identificaram redução significativa da formação de cálculos, da doença biliar sintomática e da realização de colecistectomia nos pacientes submetidos à profilaxia. Dessa maneira, o tratamento apresentou potencial para reduzir não apenas a presença de cálculos, mas também a progressão para situações capazes de exigir intervenção cirúrgica.

Assim, o conjunto das evidências permitiu concluir que o ácido ursodesoxicólico apresentou benefício consistente na prevenção da colelitíase após a cirurgia bariátrica, especialmente durante o período de maior vulnerabilidade pós-operatória. A literatura também indicou perfil de segurança favorável, conforme demonstrado por Magouliotis et al. (2017), que identificaram frequência de eventos adversos semelhante entre os grupos tratados e controle. Embora tenham sido observadas diferenças entre estudos quanto aos protocolos terapêuticos, características dos pacientes e duração do acompanhamento, a tendência geral permaneceu

favorável à profilaxia. Portanto, os achados sustentaram a utilização do ácido ursodesoxicólico como alternativa preventiva relevante, sobretudo em pacientes sem cálculos previamente identificados, contribuindo potencialmente para reduzir a ocorrência de colelitíase, manifestações sintomáticas e intervenções cirúrgicas subsequentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, Lindsay B. et al. Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy. *Obesity Surgery*, v. 26, n. 5, p. 990-994, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1858-5>.
2. DIAMANTIS, T. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones formation in bariatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Obesity Surgery*, v. 33, p. 3021-3030, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06804-6>.
3. ELSAIED, M. et al. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surgical Endoscopy*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07323-7>.
4. GUTT, C. N. et al. The incidence of gallstones after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 2009.
5. HAAL, S. et al. Risk factors for symptomatic gallstone disease and gallstone formation after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, v. 32, p. 1161-1169, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-05947-8>.
6. HAAL, S. et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery (UPGRADE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled superiority trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2021.
7. MAGOULIOTIS, D. E. et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 11, p. 3021-3030, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2924-y>.
8. MANATSATHIT, W. et al. Comparison of the incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in obese patients: a prospective study. *Obesity Surgery*, 2015.
9. MILLER, K. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Hepato-Gastroenterology*, 2003.
10. SHARMA, A. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones formation in bariatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Obesity Surgery*, v. 33, n. 12, p. 4115-4124, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06893-9>.
11. TAHA, M. I. A. et al. Fatores preditivos de colelitíase em obesos mórbidos após gastroplastia em Y de Roux. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2007.

12. WALKER, A. M. et al. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *The American Journal of Surgery*, 1993.
13. WANG, Y. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on gallstone formation after bariatric surgery: an updated meta-analysis. *Obesity*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23427>.
14. ZHANG, J. et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones and subsequent cholecystectomy after bariatric surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2022.