

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA



# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE  
CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

## AUTORES

**Dr. João Caetano D. Marchesini**

Presidente da SBCBM  
(biênio 2017/2018).

**Dr. Luiz Vicente Berti**

Vice-presidente Executivo da SBCBM  
(biênio 2017/2018).

**Dr. Roberto Kaiser Jr.**

Diretor Técnico-científico da SBCBM  
(biênio 2017/2018).



# ÍNDICE

|    |                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------|
| 04 | INTRODUÇÃO                                                        |
| 06 | POPULAÇÃO-ALVO E USUÁRIOS FINAIS DESSA DIRETRIZ                   |
| 06 | SUMÁRIO DE RECOMENDAÇÕES                                          |
| 08 | MÉTODOS                                                           |
| 09 | AValiação NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO                               |
| 10 | COLECISTECTOMIA PROFILÁTICA                                       |
| 13 | PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DA COLELITÍASE                           |
| 16 | INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES BILIARES<br>APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA |
| 17 | ACOMPANHAMENTO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO                          |
| 17 | CONSIDERAÇÕES FINAIS                                              |
| 18 | REFERÊNCIAS                                                       |



# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## INTRODUÇÃO

A prevalência crescente de sobrepeso e obesidade ao longo dos anos é considerada um problema de saúde pública relevante para os países desenvolvidos e para aqueles em desenvolvimento.<sup>1</sup> Em 2016, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, 39% dos adultos com idade igual ou superior a 18 anos apresentavam sobrepeso, e desses, 13% eram obesos.<sup>2</sup> No Brasil, uma pesquisa nacional de população adulta com dados de peso e estatura autorreferidos (Vigitel 2016) mostrou que a frequência de adultos obesos foi de 18,9%.<sup>3</sup> A obesidade está relacionada ao desenvolvimento de comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e neoplasias, entre outras, e ao maior risco de mortalidade por qualquer causa, além da redução da qualidade de vida.<sup>4-9</sup> Com esse conjunto de fatores, a obesidade traz um importante impacto econômico para os sistemas de saúde.<sup>10</sup>

A cirurgia bariátrica é reconhecida como uma estratégia eficaz na indução e na manutenção da perda de peso em pacientes com obesidade clinicamente grave.<sup>11</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 100.512 cirurgias bariátricas foram realizadas no Brasil em 2016, com aumento de 7,5% em relação ao ano de 2015.<sup>12</sup> O Brasil é considerado o segundo país do mundo em número de cirurgias realizadas e as mulheres representam 76% dos pacientes.<sup>12</sup>

Tanto a obesidade como a perda de peso rápida predis põem à formação de cálculos biliares. A rápida perda de peso proporcionada pela cirurgia bariátrica associada a múltiplos fatores fisiológicos, como hipersaturação da bile com colesterol, aumento da produção de mucina e hipomotilidade da vesícula, assim como a divisão do ramo hepático do nervo vago, afetam a ocorrência de colelitíase.<sup>13,14</sup> Estima-se que o risco de formação de cálculos biliares seja 8 vezes maior em pacientes com índice de massa corporal  $> 40 \text{ kg m}^{-2}$ <sup>15</sup> e 5 vezes maior em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, quando comparados à população geral.<sup>16</sup> A incidência de colelitíase sintomática após cirurgias de derivação gástrica atinge de 28% a 71%<sup>13,17-20</sup> e a colecistectomia é indicada em até um terço dos pacientes no período de 3 anos após a cirurgia bariátrica.<sup>17,19</sup> O risco de ocorrência de colelitíase é máximo durante os 6 primeiros meses do pós-operatório, independentemente do tipo de cirurgia bariátrica realizada, com redução de casos após a estabilização do peso do paciente.<sup>21</sup>

No Brasil, estudos são escassos para determinar a prevalência da litíase biliar. Porém, há uma estimativa de incidência de 10,5% da doença na população acima de 20 anos e cerca de 50% após cirurgia bariátrica.<sup>22</sup>

Mais de 90% dos cálculos biliares são compostos por colesterol e se formam no interior da vesícula biliar. A formação do cálculo está relacionada com fatores fisiopatológicos, que envolvem a supersaturação hepática de colesterol, nucleação na presença de fatores pró-nucleação, como a mucina, e hipomotilidade vesicular.<sup>23-25</sup> A interação desses fatores resulta na retenção de cristais de colesterol mono-hidratados com gel de mucina na vesícula, onde o cálculo se formará pela aglomeração de cristais unidos pelo gel e misturados aos sais de cálcio.<sup>26-28</sup>





Na tentativa de reduzir ou eliminar a formação do cálculo biliar, o ácido ursodesoxicólico (AUDC) é um medicamento indicado para doenças hepatobiliares e colestáticas crônicas nas seguintes situações: dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase ou cole-docolitíase sem colangite ou colecistite por cálculos não radiopacos com diâmetro inferior a 1,5 cm<sup>24</sup>; tratamento da forma sintomática da cirrose biliar primária, litíase residual do colédoco ou síndrome pós-cole-cistectomia, dispepsia na vigência de colelitíase ou pós-colecistectomia, discinesias de conduto cístico ou da vesícula biliar e síndromes associadas, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, terapêutica coadju-vante da litotripsia extracorpórea para a dissolução dos cálculos biliares formados por colesterol em pacientes que apresentam colelitíase e alterações qualitativas e quantitativas da bile (colestases).<sup>29,30</sup>

Assim, o AUDC inibe a síntese hepática do colesterol e estimula a síntese de ácidos biliares, o que restabe-lece o equilíbrio entre eles.<sup>24</sup> O AUDC aumenta a capacidade da bile de solubilizar o colesterol e transforma a bile litogênica em bile não litogênica (que solubiliza o colesterol), o que previne a formação e favorecen-do a dissolução gradativa dos cálculos. A dissolução dos cálculos já formados se processa por meio da passagem do colesterol do estado cristalino sólido ao de cristais líquidos. Além disso, o AUDC substitui os ácidos biliares hidrofóbicos (tóxicos) por ácidos biliares hidrofílicos (menos tóxicos) nos processos colestáticos. Espera-se que os benefícios sejam maiores que os riscos, destacando-se a perda de peso, a redução das comorbidades, melhora da qualidade de vida e de cognição.<sup>24</sup>

No Brasil, até o momento, não existem diretrizes clínicas direcionadas especificamente aos cuidados necessários com o risco de desenvolvimento de colelitíase no período pós-operatório da cirurgia bariátrica.

Essa diretriz tem como objetivo estabelecer recomendações na prática clínica para a prevenção e o trata-mento da colelitíase em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, sob a perspectiva da equipe multidisciplinar envolvida no manejo desses pacientes no Brasil, em curto e longo prazo. Dessa forma, tem como intenção melhorar os indicadores de saúde e qualidade de vida, além de promover a utilização racional de recursos em saúde.

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## POPULAÇÃO-ALVO E USUÁRIOS FINAIS DESSA DIRETRIZ

A população-alvo é composta por pacientes adultos, elegíveis à cirurgia bariátrica realizada por qualquer técnica cirúrgica disponível. Essa diretriz é direcionada à equipe multidisciplinar envolvida no manejo de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, desde aqueles presentes na atenção primária até os especialistas. Pode se dirigir, ainda, a gestores e tomadores de decisão na área da saúde.

## SUMÁRIO DE RECOMENDAÇÕES

- I. A ultrassonografia não é recomendada como triagem de rotina no período pré-operatório da cirurgia bariátrica (GR: C). Se o paciente apresentar doença biliar sintomática e testes sanguíneos de função hepática elevados, recomenda-se a realização de ultrassonografia abdominal e de sorologias para hepatite viral (GR: D).
- II. O médico assistente deve considerar colecistectomia simultânea se o paciente apresentar sintomas biliares no momento da cirurgia bariátrica (GR: C).
- III. Não é recomendada a colecistectomia profilática de forma rotineira em pacientes assintomáticos (GR: C).
- IV. É recomendado o uso regular e prolongado de ácido ursodesoxicólico (AUDC) por via oral, em dose de 500 mg a 600 mg/dia após a cirurgia bariátrica, por estar associado à redução do risco de colelitíase (GR: B).
- V. Pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica devem ser seguidos com atenção especial se apresentam sintomas compatíveis com doenças biliares, pois têm risco aumentado de litíase biliar e suas complicações, como cólica biliar, pancreatite, coledocolitíase ou colecistite aguda (GR: D).
- VI. No período pós-operatório, a ultrassonografia abdominal deve ser solicitada se o paciente apresentar dor no quadrante superior direito do abdome para avaliação de possível colecistite (GR: D).

GR: grau de recomendação.

**Figura 1 - Sumário de recomendações para a prevenção e o tratamento da colelitíase em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.**



# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## MÉTODOS

As diretrizes foram desenvolvidas a partir de revisão sistemática da literatura científica para as questões relacionadas à colecistectomia profilática e à profilaxia medicamentosa da coledolitíase. As perguntas de pesquisa foram estruturadas no formato PICO, com determinação prévia da população, intervenção, comparador e desfechos de interesse. Foram considerados elegíveis os estudos que estivessem de acordo com os critérios da pergunta PICO, estudos comparativos (observacionais ou experimentais), séries de casos com controle histórico ou estudos antes e depois, sem restrição temporal ou de idioma, com texto completo ou resumo de dados. As seguintes bases de dados foram consultadas: MEDLINE (via PubMed), Embase, LILACS (via BVS), CENTRAL - Cochrane. As buscas foram complementadas por buscas manuais e literatura cinza.

Os estudos foram selecionados pelo título, sequencialmente, pelo resumo e, por fim, por meio de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos de interesse. O risco de vieses nos ensaios clínicos randomizados incluídos foi estimado por meio dos seguintes itens<sup>31</sup>: randomização, sigilo da alocação, duplo cegamento, perdas de seguimento, características prognósticas, desfechos, análise por intenção de tratamento, cálculo amostral e pontuação Jadad.<sup>32</sup> O risco de vieses nos estudos de coorte foi estimado por meio da escala Newcastle-Ottawa Scale, considerando os itens de seleção dos pacientes, comparabilidade entre os grupos e definição dos desfechos.<sup>33</sup> A força da evidência dos estudos observacionais e experimentais foi definida como forte, moderada, fraca ou muito fraca, levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (GRADE).<sup>34</sup>

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram: nome do autor, ano do estudo, características dos pacientes, tipo de cirurgia bariátrica realizada, tempo de seguimento, indicação de colecistectomia, posologia nos casos de uso de medicamentos e grupo comparador. Em relação aos desfechos, foram considerados: complicações, mortalidade, reoperações, tempo de hospitalização, duração do ato cirúrgico, ocorrência de coledolitíase e/ou realização de colecistectomia após a cirurgia bariátrica. Foram extraídos dos estudos o número absoluto de eventos e o número total de pacientes submetidos ao grupo intervenção ou ao grupo controle. Desfechos relativos à perda de peso não foram considerados. Os resultados individuais dos estudos foram expressos por meio do risco absoluto de eventos, da diferença de riscos entre os grupos, do intervalo de confiança de 95% (IC de 95%) e do número necessário para tratar (NNT) ou número necessário para causar dano (NNH). Para variáveis contínuas, foram utilizadas diferenças entre as médias.





Sempre que possível, os resultados dos estudos individuais foram agregados segundo o mesmo desfecho de interesse, com a condução de metanálises, com ou sem análise de subgrupos. Para a metanálise, utilizou-se o modelo fixo ou randômico (em heterogeneidade  $\geq 50\%$ ), com cálculo da heterogeneidade expresso pelo I<sup>2</sup>, teste de variância inversa para as variáveis contínuas, e de Mantel-Haenszel para as variáveis categóricas. Quando os desfechos dos estudos não puderam ser agrupados, as mesmas medidas foram utilizadas para expressar os resultados individuais dos mesmos.

## AValiação NO PERÍODO PRÉ-OPERATÓRIO

A avaliação pré-operatória convencional para a cirurgia bariátrica, que inclui anamnese, exame físico e exames complementares para determinação do risco cirúrgico, deve ser conduzida (grau de recomendação: A).<sup>11</sup>

Em concordância com as diretrizes clínicas para o suporte perioperatório do paciente submetido a cirurgia bariátrica da Sociedade Americana de Endocrinologia Clínica, Sociedade de Obesidade e Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, de 2013, a ultrassonografia não é recomendada como triagem de rotina para doença hepática (grau de recomendação: C).<sup>11</sup> Porém, se o paciente apresentar doença biliar sintomática e testes sanguíneos de função hepática elevados (duas a três vezes o limite superior da normalidade), a ultrassonografia abdominal está indicada, além de sorologias para hepatite viral (grau de recomendação: D).<sup>11,35</sup>

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## COLECISTECTOMIA PROFILÁTICA

Durante o período da cirurgia bariátrica aberta, a realização concomitante de colecistectomia era frequentemente recomendada, porém, atualmente, com o desenvolvimento da cirurgia bariátrica por videolaparoscopia, esse tema se tornou mais controverso e estudos foram desenvolvidos para avaliar benefícios e danos da colecistectomia profilática. Em alguns cenários, a colecistectomia passou a ser recomendada apenas para casos confirmados de colelitíase sintomática.<sup>36</sup>

De acordo com as diretrizes clínicas da European Association for the Study of the Liver (EASL), de 2016, a colecistectomia profilática não deve ser rotineiramente indicada durante a cirurgia bariátrica, com grau de recomendação fraco.<sup>37</sup> Já as diretrizes clínicas para cuidados perioperatórios na cirurgia bariátrica da Sociedade Americana de Endocrinologia Clínica, Sociedade de Obesidade e Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica dizem que a colecistectomia profilática pode ser considerada nos pacientes submetidos a derivações gástricas em Y de Roux, e também no pós-operatório, com grau de recomendação B.<sup>11</sup>

### Resultados da revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática desenvolvida para avaliar a colecistectomia profilática incluiu 35 estudos de coorte<sup>38-72</sup>, totalizando 861.750 pacientes com o IMC médio acima de 40 kg m<sup>-2</sup>. As técnicas de cirurgia bariátrica empregadas foram: gastrectomia vertical em 12 coortes, derivação gástrica em Y de Roux em 26, duodenal switch em 2, derivação biliopancreática em 1 e banda gástrica em 5 estudos. O tempo de seguimento variou entre 1 e 70 meses.

### A colecistectomia realizada simultaneamente com a cirurgia bariátrica aumenta o risco de complicações pós-operatórias?

Não foram encontradas diferenças quanto a complicações cirúrgicas graves, mortalidade em 30 dias, tempo de hospitalização e taxa de reoperações quando a colecistectomia foi realizada simultaneamente com a cirurgia bariátrica.

**Força da evidência:** fraca. Grau de recomendação: C.



Para responder à pergunta sobre maior risco de complicações pós-operatórias (mortalidade, complicações gerais, reoperações, tempo de hospitalização e duração do ato cirúrgico) nos casos em que a colecistectomia é realizada simultaneamente com a cirurgia bariátrica, nove estudos foram selecionados.<sup>46,49,60,63,67-70,72</sup>

O total de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica sem colecistectomia foi de 697.104 e com colecistectomia simultânea 85.509. No primeiro grupo, a mortalidade variou de 0,1% a 0,2%, as complicações gerais de 3% a 25%, as reoperações de 0,5% a 2%, o tempo de hospitalização de 2 a 10 dias e a duração do ato cirúrgico de 68 a 244 minutos. No segundo grupo (com colecistectomia), a mortalidade variou de 0,1% a 1%, as complicações gerais de 5,7% a 45%, as reoperações de 0,7% a 3%, o tempo de hospitalização de 1 a 7 dias e a duração do ato cirúrgico de 94 a 293 minutos.

Na análise específica para o desfecho mortalidade, foram incluídos 5 estudos, totalizando 125.678 pacientes.<sup>46,67-69,72</sup> A associação de cirurgia bariátrica com colecistectomia simultânea não foi associada a maior risco de mortalidade pós-operatória em 30 dias quando comparada à cirurgia bariátrica sem colecistectomia (diferença de risco: 0,00; IC de 95% 0,00 a 0,00; n: 125.678; I<sup>2</sup>: 0%; força da evidência: fraca).

Na análise do desfecho complicações gerais, 7 estudos foram incluídos, totalizando 713.155 pacientes.<sup>46,49,60,67,68,70,72</sup> A colecistectomia simultânea à cirurgia bariátrica induziu a maior risco de complicações gerais do que a cirurgia bariátrica sem colecistectomia (diferença de risco: 0,02; IC de 95% 0,02 a 0,02; n: 713.155; I<sup>2</sup>: 42%; força da evidência: fraca). Para tal análise de diferença de risco, um estudo<sup>69</sup> foi excluído após ser identificado como *outlier* em aplicação do teste de Egger (*funnel plot*).

Na análise do desfecho reoperações, 2 estudos foram incluídos, totalizando 104.703 pacientes.<sup>70,72</sup> A cirurgia bariátrica concomitante à colecistectomia não esteve associada a uma maior necessidade de reintervenções cirúrgicas do que a cirurgia bariátrica sem colecistectomia (diferença de risco: 0,00; IC de 95% 0,00 a 0,00; n: 104.703; I<sup>2</sup>: 0,0%; força da evidência fraca). Na análise do tempo de hospitalização, 6 estudos foram incluídos, totalizando 559.986 pacientes.<sup>46,49,60,63,67,69</sup> A cirurgia bariátrica concomitante à colecistectomia não esteve associada a maior tempo de internação do que a cirurgia bariátrica sem colecistectomia (diferença de -0,03 dias; IC de 95% -0,63 a 0,56; n: 559.986; I<sup>2</sup>: 87%; força da evidência: fraca).

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

Na análise da duração do ato cirúrgico, 6 estudos foram incluídos, totalizando 559.986 pacientes.<sup>46,60,63,67,69,70</sup> A cirurgia bariátrica concomitante à colecistectomia esteve associada a maior tempo de duração do ato cirúrgico do que a cirurgia bariátrica sem colecistectomia com diferença de 32,84 minutos (IC 95,0 % 14,81 a 50,87; N: 58.076; I2: 96,0 %; força da evidência: fraca). Se o paciente apresentar sintomas biliares no momento da cirurgia bariátrica, o médico assistente deve considerar colecistectomia simultânea, com risco de complicações gerais baixo e sem diferenças quanto a complicações cirúrgicas graves, mortalidade em 30 dias, tempo de hospitalização e taxa de reoperações.

## Em qual momento o risco cirúrgico da colecistectomia é maior: antes, simultaneamente ou após a cirurgia bariátrica?

Não foram evidenciadas diferenças de risco significativas para colecistectomia realizada anterior ou posteriormente à cirurgia bariátrica.

**Força da evidência:** fraca. Grau de recomendação: C.

Para responder à pergunta sobre o momento de realização da colecistectomia associado a maior risco de desfechos indesejáveis (antes, simultaneamente ou após a cirurgia bariátrica) foram incluídos quatro estudos que avaliaram mortalidade, complicações gerais e cirúrgicas graves e reoperações.<sup>39,42,65,70</sup>

Foram incluídos 1.210 pacientes submetidos a colecistectomia previamente à cirurgia bariátrica, 399 de forma concomitante e 1.231 após a cirurgia bariátrica. No primeiro grupo (colecistectomia prévia), não houve mortes, as complicações gerais variaram de 0% a 6,5%, e não foram registradas complicações cirúrgicas graves nem reoperações. No segundo grupo (colecistectomia concomitante), não houve mortes, as complicações gerais variaram de 3% a 7,7%, as complicações cirúrgicas graves de 1% a 7,7% e as reoperações de 1% a 2%. No terceiro grupo (colecistectomia após a cirurgia bariátrica), não houve mortes, as complicações gerais variaram de 0% a 14,1%, não houve complicações cirúrgicas graves e as reoperações ocorreram de 0% a 4,1%.

Na análise do desfecho complicações gerais, 2 estudos foram incluídos, totalizando 2.309 pacientes.<sup>39,70</sup> Os resultados permitiram concluir que a colecistectomia simultânea à cirurgia bariátrica não agrega maior risco de complicações gerais do que se realizada antes ou após a cirurgia bariátrica (diferença de risco: - 0,01; IC de 95%: - 0,13 a 0,12; n: 2.309; I2: 70%; força da evidência: fraca). Na análise do desfecho complicações cirúrgicas graves, 2 estudos foram incluídos, totalizando 459 pacientes.<sup>42,65</sup> Os resultados

permitem concluir que a colecistectomia realizada de forma simultânea à cirurgia bariátrica não agrega maior risco de complicações cirúrgicas graves do que se realizada antes ou após a cirurgia bariátrica (diferença de risco: - 0,02; IC de 95% - 0,11 a 0,07; n: 459; I2: 85%; força da evidência: fraca).

## PROFILAXIA MEDICAMENTOSA DA COLELITÍASE

### O uso de ácido ursodesoxicólico após a cirurgia bariátrica reduz o risco de coleditíase?

O uso de AUDC no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica reduz o risco de coleditíase em 22% (IC de 95%: 16% - 28%; NNT: 5), sem associação com aumento no risco de eventos adversos. Análises restritas a ensaios clínicos randomizados mostraram resultados estatisticamente significativos a favor do AUDC 500-600 mg, com baixa heterogeneidade.

**Força da evidência:** moderada. Grau de recomendação: B.

O AUDC é um ácido biliar presente na bile humana em baixas concentrações.<sup>73,74</sup> Além da proteção contra a toxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, o AUDC induz a secreção de bicarbonato, protege contra o estresse oxidativo e parece apresentar funções antiapoptóticas e imunomoduladoras.<sup>73</sup> É indicado para a prevenção da formação de cálculos biliares.<sup>75</sup> Atualmente, são considerados cinco mecanismos de ação para o AUDC, descritos na sequência. O AUDC apresenta ação colerética, que converte a bile litogênica em bile não litogênica e, dessa forma, previne a formação e favorece a dissolução gradativa dos cálculos.<sup>73</sup> Adicionalmente, promove uma dessaturação da bile por meio da redução da síntese de colesterol sem interferir na síntese dos ácidos biliares. Além disso, o fármaco promove a formação de complexos de cristais de colesterol líquido que levam a sua dispersão em meio aquoso e aceleram sua remoção da vesícula biliar, o que proporciona melhora na secreção biliar.<sup>73</sup> O AUDC também causa um balanço positivo na retenção de ácidos biliares hidrofílicos em detrimento dos hidrofóbicos, o que previne danos celulares nos hepatócitos, e – consequentemente – apoptose, necrose, fibrose e cirrose hepática. O fármaco também inibe a absorção ileal desses ácidos biliares tóxicos, evitando os desfechos mencionados anteriormente.<sup>73</sup> Por fim, apresenta função imunomoduladora. Em doenças hepáticas crônicas, tem diminuído de forma significativa a expressão de antígenos de histocompatibilidade (HLA classe I e II) nos hepatócitos pela redução da influência dos ácidos biliares hidrofóbicos.<sup>73</sup>



# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

De acordo com as diretrizes clínicas da European Association for the Study of the Liver (EASL) de 2016, em situações associadas a rápida perda de peso, incluindo a cirurgia bariátrica, o uso de AUDC na dose mínima diária de 500 mg é recomendado até a estabilização do peso (grau de recomendação: fraco).<sup>37</sup> Da mesma forma, as diretrizes clínicas para cuidados perioperatórios na cirurgia bariátrica da Sociedade Americana de Endocrinologia Clínica, da Sociedade de Obesidade e da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica recomendam a administração oral mínima de AUDC de 300 mg ao dia, em doses fracionadas, para todos os pacientes submetidos a cirurgia bariátrica que não tenham sido submetidos a colecistectomia, com grau de recomendação A.<sup>11</sup>

Magouliotis et al. (2017)<sup>76</sup>, desenvolveram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do AUDC na prevenção de cálculos biliares decorrentes da rápida perda de peso pós-cirurgia bariátrica. Foram selecionados oito estudos comparativos incluindo uma análise retrospectiva, uma análise não randomizada prospectiva e seis estudos randomizados controlados.<sup>43,77-83</sup> O tamanho amostral totalizou 1.355 pacientes, 816 tratados com AUDC.

De acordo com a análise de subgrupos, os resultados mostraram menor incidência de cálculos biliares em pacientes tratados com o AUDC, independentemente do tipo de cirurgia bariátrica realizada. Os *odds ratio* (OR) foram iguais a 0,14 (IC de 95%: 0,05 a 0,39;  $p < 0,00002$ ), 0,25 (IC de 95%: 0,15 a 0,44;  $p < 0,00001$ ), 0,30 (IC de 95%: 0,04 a 2,61;  $p=0,28$ ) e 0,25 (IC 95%: 0,10 a 0,63;  $p < 0,003$ ) para as cirurgias gastrectomia vertical, derivação gástrica em Y de Roux, gastroplastia em banda vertical e gastroplastia em banda ajustada, respectivamente. A análise comparativa dos estudos referente à dose administrada mostrou que ambas as doses de 500 a 600 mg/dia e de 1.000 a 1.200 mg/dia de AUDC se mostraram eficazes em termos de profilaxia da formação de cálculos biliares pós-cirurgia bariátrica, com OR de 0,21 (IC 95%: 0,12 a 0,38;  $p<0,00001$ ) e 0,13 (IC de 95%: 0,04 a 0,38;  $p < 0,00002$ ).

Também foi realizada a comparação da incidência de cálculos biliares entre os períodos de 6 e 12 meses após a cirurgia bariátrica. Os pacientes tratados com AUDC mostraram menor incidência de cálculos biliares em relação aos não tratados ou aos que receberam placebo. A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos tratado e não tratado (OR: 1,67; IC de 95%: 0,67 a 4,14;  $p = 0,27$ ). O estudo concluiu que a administração de AUDC após a cirurgia bariátrica é eficaz na prevenção da formação de cálculos biliares, independentemente do tipo de procedimento de redução gástrica realizado. A dosagem de 500 a 600 mg/dia foi recomendada em virtude da melhor aceitação desta por parte dos pacientes quando comparada à de 1.000 a 1.200 mg/dia de AUDC.<sup>76</sup>



## Resultados da revisão sistemática da literatura

Foram incluídos 7 ensaios clínicos randomizados (ECR), totalizando 764 pacientes - 479 em uso de AUDC e 285 em braços comparadores (183 em uso de placebo e 102 sem tratamento).<sup>18,19,78,79,82-84</sup> As doses de AUDC utilizadas foram de 300 mg/dia (2 ECRs), 500 mg/dia (1 ECR), 600 mg/dia (4 ECRs), 1 g/dia (1 ECR), 1,2 g/dia (1 ECR) e 10 mg/kg/dia (1 ECR). Os desfechos analisados foram a ocorrência de colelitíase (7 ECRs) e eventos adversos (2 ECRs), em seguimentos de 3 ou 12 meses. Todos os ECRs mostraram redução no risco de colelitíase com o uso de AUDC versus placebo ou não tratar. A redução no risco variou de 3% a 38% (NNT: 3 a 5), sendo não significativa em 2 ECRs.

A metanálise incluiu 5 ECRs,<sup>18,19,82-84</sup> 2 com mais de uma dose de AUDC, totalizando 495 pacientes. Em 250 pacientes submetidos ao uso de AUDC versus placebo ou não tratar houve redução significativa no risco de colelitíase de 22% (IC de 95% de 16% a 28%;  $p < 0,00001$ ; I<sup>2</sup>: 0%), sendo necessário tratar 5 pacientes para se evitar uma colelitíase (NNT: 5).

A metanálise realizada para avaliação de eventos adversos leves, moderados ou intolerância incluiu 2 ECRs,<sup>78,82</sup> totalizando 213 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa no risco de eventos adversos com o uso de AUDC.

Quatro estudos de coorte foram incluídos<sup>43,77,85,86</sup> totalizando 938 pacientes (559 em uso de AUDC e 379 sem tratamento). Uma das coortes incluiu pacientes com colelitíase. As doses de AUDC utilizadas foram de 500 mg/dia (2 coortes) e 600 mg/dia (2 coortes). Os desfechos analisados foram a ocorrência de colelitíase (4 coortes) e a realização de colecistectomia (1 coorte) em 12 meses de acompanhamento. Todos os estudos de coorte mostraram redução no risco de colelitíase com o uso de AUDC versus não tratamento. Essa redução no risco variou de 5% a 68% (NNT: 2 a 20). A única coorte que avaliou como desfecho a realização de colecistectomia demonstrou diferença não significativa com o uso de AUDC versus não tratar.

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES BILIARES APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA

### A incidência de complicações biliares em pacientes pós-cirurgia bariátrica é significativa?

Os pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica têm risco aumentado para litíase biliar e suas complicações, como cólica biliar, pancreatite, coledocolitíase ou colecistite aguda. Os pacientes em pós-operatório de cirurgia bariátrica devem ser acompanhados com atenção especial a sintomas compatíveis com complicações biliares.

**Força da evidência:** muito fraca. Grau de recomendação: D.

De acordo com dados da literatura, a rápida perda de peso proporcionada pela cirurgia bariátrica, associada a múltiplos fatores fisiológicos, afeta a ocorrência de coledocolitíase<sup>13,14</sup> com incidências de coledocolitíase sintomática após cirurgias de derivação gástrica que variam de 28% a 71%.<sup>13,17-20</sup>

### Resultados da revisão sistemática da literatura

Considerando pacientes que não realizaram colecistectomia antes ou conjuntamente à cirurgia bariátrica, a taxa de incidência de complicações biliares, incluindo pancreatite, coledocolitíase, colecistite aguda e cólica biliar, foi de 378,27 casos/100.000 pacientes por ano (DP  $\pm$  404,26).<sup>38-66</sup> Força da evidência: muito fraca. O paciente em pós-operatório de cirurgia bariátrica tem risco aumentado para litíase biliar e suas complicações, como cólica biliar, pancreatite, coledocolitíase ou colecistite aguda. Embora a taxa de incidência de complicações biliares seja relativamente baixa, os pacientes devem ser acompanhados com atenção especial a sintomas compatíveis com complicações biliares.



## ACOMPANHAMENTO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

No período pós-operatório, um exame de ultrassonografia abdominal deve ser solicitado se o paciente apresentar dor no quadrante superior direito do abdome, para avaliação de possível colecistite, em concordância com as diretrizes clínicas - da Sociedade Americana de Endocrinologia Clínica, da Sociedade de Obesidade e da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica - para suporte perioperatório do paciente submetido a cirurgia bariátrica (grau de recomendação: D).<sup>11,35</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta é a primeira diretriz brasileira com recomendações para prevenção e tratamento da colelitíase em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Melhores práticas clínicas e a redução no risco de colelitíase podem permitir que os pacientes se beneficiem ao máximo com os resultados da cirurgia bariátrica, evitando efeitos indesejados. Novas evidências com melhor qualidade metodológica ainda são necessárias para que as perguntas sobre a prática clínica sejam respondidas com melhores níveis de evidência e graus de recomendação.

# DIRETRIZES SOBRE A COLELITÍASE ASSOCIADA À CIRURGIA BARIÁTRICA

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Sobre peso e obesidade. In: Inquérito Domiciliar sobre Comportamento de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2003. p. 69–80. Available from: <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/sobrepesoobesidade.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. Fact sheet. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados b. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 160 p.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
5. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008 Jan;32(3):190–9.
6. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009 Dec 25;9(1):88.
7. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):221–9.
8. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683–93.
9. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015 Oct 4;25(10):1822–32.
10. Bahia L, Coutinho ESF, Barufaldi LA, Abreu G de A, Malhão TA, de Souza CPR, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012 Jun 18;12(1):440.
11. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):159–91.
12. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Número de cirurgias bariátricas no Brasil cresce 7,5% em 2016 – SBCBM [Internet]. 2017 [cited 2018 May 13]. Available from: <https://www.sbcm.org.br/numero-de-cirurgiasbariatricas-no-brasil-cresce-75-em-2016/>
13. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM, Brewer WH, Moore EW. allstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol*. 1991 Aug;86(8):1000–5.
14. Shiffman ML, Shamburek RD, Schwartz CC, Sugerman HJ, Kellum JM, Moore EW. Gallbladder mucin, arachidonic acid, and bile lipids in patients who develop gallstones during weight reduction. *Gastroenterology*. 1993 Oct;105(4):1200–8.
15. Grover BT, Kothari SN. Biliary issues in the bariatric population. *Surg Clin North Am*. 2014 Apr;94(2):413–25.
16. Jonas E, Marsk R, Rasmussen F, Freedman J. Incidence of postoperative gallstone disease after antiobesity surgery: population-based study from Sweden. *Surg Obes Relat Dis*. 2010 Jan;6(1):54–8.
17. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg*. 1985 Apr;149(4):551–7.
18. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res*. 2002 Jan;102(1):50–6.
19. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, Brolin RE, Fobi MA, Linner JH, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric bypass–induced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995 Jan;169(1):91–6–7.
20. Schmidt JH, Hocking MP, Rout WR, Woodward ER. The case for prophylactic cholecystectomy concomitant with gastric restriction for morbid obesity. *Am Surg*. 1988 May;54(5):269–72.
21. Desbeaux A, Hec F, Andrieux S, Fayard A, Bresson R, Pruvot M-H, et al. Risk of biliary complications in bariatric surgery. *J Visc Surg*. 2010;147(4):e217–20.
22. Taha MIA, Freitas WR, Puglia CR, Lacombe A, Malheiro CA. Fatores preditivos de coledoclitíase em obesos mórbidos após gastroplastia em Y de Roux. *Rev Assoc Med Bras*. 2006; 52(6): 430–4.
23. Yardimci S, Coskun M, Demircioglu S, Erdim A, Cingi A. Is Concomitant Cholecystectomy Necessary for Asymptomatic Cholelithiasis During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy? *Obes Surg*. 2018;28(2):469–73.
24. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, Msika S, Ledoux S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):681–5.
25. Almeida AZ, Valente DC, Barroso FL. Colelitíase após Cirurgia Bariátrica. In: Garrido Jr, AB. Cirurgia da obesidade, cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2002. p.251–4.
26. Oliveira CIB, Chaim EA, Silva BB. Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2003;13:625–8.
27. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH. Gallstones genetics versus environment. *Ann Surg*. 2002;235:842–9.
28. Fobi M, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M. Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg*. 2002;12:350–3.
29. Panini R, Vandelli MA, Forni F, Pradelli JM, Salvioli G. Improvement of ursodeoxycholic acid bioavailability by 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 1995;31(3-4):205–9.





30. Majidi S, Golembioski A, Wilson SL, Thompson EC. Acute Pancreatitis: Etiology, Pathology, Diagnosis, and Treatment. *South Med J*. 2017;110(11):727-32.
31. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*.;343:d5928.
32. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
33. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
34. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006 Jan;129(1):174-81.
35. Kothari SN. Bariatric Surgery and Postoperative Imaging. *Surg Clin North Am*. 2011 Feb;91(1):155-72.
36. Grover BT, Kothari SN. Biliary issues in the bariatric population. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):413-25.
37. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum KJ, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-81.
38. Wanjura V, Szabo E, Österberg J, Ottosson J, Enochsson L, Sandblom G. Morbidity of cholecystectomy and gastric bypass in a national database. *Br J Surg*. 2018 Jan;105(1):121-7.
39. Amstutz S, Michel J-M, Kopp S, Egger B. Potential Benefits of Prophylactic Cholecystectomy in Patients Undergoing Bariatric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2015 Nov 25;25(11):2054-60.
40. Bardaro SJ, Gagner M, Consten E, Inabnet WB, Herron D, Dakin G, et al. Routine cholecystectomy during laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch is not necessary. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Sep;3(5):549-53.
41. Brockmeyer JR, Grover BT, Kallies KJ, Kothari SN. Management of biliary symptoms after bariatric surgery. *Am J Surg*. 2015 Dec;210(6):1010-7.
42. Caruana JA, McCabe MN, Smith AD, Camara DS, Mercer MA, Gillespie JA. Incidence of symptomatic gallstones after gastric bypass: is prophylactic treatment really necessary? *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(6):564-7.
43. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, Msika S, Ledoux S. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):681-5.
44. D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg*. 2011 Sep 13;15(9):1532-6.
45. Ellner SJ, Myers TT, Piorkowski JR, Mavanur AA, Barba CA. Routine cholecystectomy is not mandatory during morbid obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Jul;3(4):456-60.
46. Hamad GG, Ikramuddin S, Gourash WF, Schauer PR. Elective cholecystectomy during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: is it worth the wait? *Obes Surg*. 2003 Feb 1;13(1):76-81.
47. Hasan MY, Lomanto D, Loh LL, So JBY, Shabbir A. Gallstone Disease After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in an Asian Population—What Proportion of Gallstones Actually Becomes Symptomatic? *Obes Surg*. 2017;27(9):2419-23.
48. Lasnibat R. JP, Molina F. JC, Lanzarini S. E, Musleh K. M, von Jentschky R. N, Valenzuela S. D, et al. Colelitis en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica: estudio y seguimiento postoperatorio a 12 meses. *Rev Chil Cirugía*. 2017 Jan;69(1):49-52.
49. Juo YY, Khurcharoen U, Chen Y, Sanaiha Y, Benharash P, Dutson E. Cost analysis and risk factors for interval cholecystectomy after bariatric surgery: a national study. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(3):368-74.
50. Manatsathit W, Leelasinjaroen P, Al-Hamid H, Szpunar S, Hawasli A. The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: A two-centre retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016 Jun;30:13-8.
51. Li VKM, Pulido N, Martinez-Suarez P, Fajnwaks P, Jin HY, Szomstein S, et al. Symptomatic gallstones after sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*. 2009 Nov 4;23(11):2488-92.
52. Mishra T, Lakshmi KK, Peddi KK. Prevalence of Cholelithiasis and Choledocholithiasis in Morbidly Obese South Indian Patients and the Further Development of Biliary Calculus Disease After Sleeve Gastrectomy, Gastric Bypass and Mini Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2016 Oct 24;26(10):2411-7.
53. Moon RC, Teixeira AF, DuCoin C, Varnadore S, Jawad MA. Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Jan;10(1):64-8.
54. Myers JA, Fischer GA, Sarker S, Shayani V. Gallbladder disease in patients undergoing laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2005 Nov;1(6):561-3.
55. Papasavas PK, Gagné DJ, Ceppa FA, Caushaj PF. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006 Jan;2(1):41-6.
56. Papavramidis S, Deligianidis N, Papavramidis T, Sapalidis K, Katsamakas M, Gamvros O. Laparoscopic cholecystectomy after bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2003 Jul 1;17(7):1061-4.
57. Patel KR, White SC, Tejirian T, Han SH, Russell D, Vira D, et al. Gallbladder management during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: routine preoperative screening for gallstones and postoperative prophylactic medical treatment are not necessary. *Am Surg*. 2006 Oct;72(10):857-61.
58. Pineda O, Maydón HG, Amado M, Sepúlveda EM, Guilbert L, Espinosa O, et al. A Prospective Study of the Conservative Management of Asymptomatic Preoperative and Postoperative Gallbladder Disease in Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017 Jan 21;27(1):148-53.
59. Portenier DD, Grant JP, Blackwood HS, Pryor A, McMahon RL, DeMaria E. Expectant management of the asymptomatic gallbladder at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Jul;3(4):476-9.
60. Sakcak I, Avsar FM, Cosgun E, Yildiz BD. Management of concurrent cholelithiasis in gastric banding for morbid obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;23(9):766-9.
61. Sioka E, Zacharoulis D, Zachari E, Papamargaritis D, Pinaka O, Katsogridaki G, et al. Complicated Gallstones after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Obes*. 2014;2014:1-5.

62. Sucandy I, Abulfaraj M, Naglak M, Antanavicius G. Risk of Biliary Events After Selective Cholecystectomy During Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. *Obes Surg.* 2016 Mar 9;26(3):531–7.
63. Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg.* 2011 Dec 24;21(12):1870–8.
64. Taylor J, Leitman IM, Horowitz M. Is routine cholecystectomy necessary at the time of Roux-en-Y gastric bypass? *Obes Surg.* 2006 Jun 1;16(6):759–61.
65. Tucker ON, Fajnwaks P, Szomstein S, Rosenthal RJ. Is concomitant cholecystectomy necessary in obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass surgery? *Surg Endosc.* 2008 Nov 21;22(11):2450–4.
66. Villegas L, Schneider B, Provost D, Chang C, Scott D, Sims T, et al. Is Routine Cholecystectomy Required During Laparoscopic Gastric Bypass? *Obes Surg.* 2004 Jan 1;14(1):60–6.
67. Dakour-Aridi HN, El-Rayess HM, Abou-Abbass H, Abu-Gheida I, Habib RH, Safadi BY. Safety of concomitant cholecystectomy at the time of laparoscopic sleeve gastrectomy: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Jun;13(6):934–41.
68. Dorman RB, Zhong W, Abraham AA, Ikramuddin S, Al-Refaie WB, Leslie DB, et al. Does concomitant cholecystectomy at time of Roux-en-Y gastric bypass impact adverse operative outcomes? *Obes Surg.* 2013 Nov 30;23(11):1718–26.
69. Kim J-J, Schirmer B. Safety and efficacy of simultaneous cholecystectomy at Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2009 Jan;5(1):48–53.
70. Wanjura V, Sandblom G, Österberg J, Enochsson L, Ottosson J, Szabo E. Cholecystectomy after gastric bypass—incidence and complications. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Jun;13(6):979–87.
71. Weiss AC, Inui T, Parina R, Coker AM, Jacobsen G, Horgan S, et al. Concomitant cholecystectomy should be routinely performed with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc.* 2015 Nov 17;29(11):3106–11.
72. Worni M, Guller U, Shah A, Gandhi M, Shah J, Rajgor D, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg.* 2012 Feb 20;22(2):220–9.
73. Laborat Z, Comprimido L. Ursacol® Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda.
74. Mueller M, Thorell A, Claudel T, Jha P, Koefeler H, Lackner C, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol [Internet].* 2015;62(6):1398–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.034>
75. Quesada BM, Kohan G, Roff HE, Canullán CM, Chiappetta Porras LT. Management of gallstones and gallbladder disease in patients undergoing gastric bypass. *World J Gastroenterol.* 2010;16(17):2075–9.
76. Magoulitis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Chatedaki C, Sioka E, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(11):3021–30.
77. Abdallah E, Emile SH, Elfeki H, Fikry M, Abdelshafy M, Elshobaky A, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2017;47(7):844–50.
78. Williams C, Gowan R, Perey BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 1993;3:257–9.
79. Worobetz L, Inglis F, Shaffer E. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1705–1710.
80. Sugerman H, Brewer W, Shiffman M, Brolin R, Fobi M, Linner J, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric bypass–induced rapid weight loss. *Am J Surg.* 1995;169(1):91–7.
81. Wudel LJ, Wright JK, Debelak JP, Allos TM, Shyr Y, Chapman WC. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: Results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res.* 2002;102(1):50–6.
82. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone Formation Prophylaxis after Gastric Restrictive Procedures for Weight Loss: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ann Surg.* 2003;238(5):697–702.
83. Adams LB, Chang C, Pope J, Kim Y, Liu P, Yates A. Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016;26(5):990–4.
84. Agrawal A. Can ursodiol prevent formation of gallstones post laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG)? *Obes Surg.* 2012;22:1402.
85. Swartz DE, Felix EL. Elective cholecystectomy after Roux-en-Y gastric bypass: why should asymptomatic gallstones be treated differently in morbidly obese patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2005 Nov;1(6):555–60.
86. Scott DJ, Villegas L, Sims TL, Hamilton EC, Provost DA, Jones DB. Intraoperative ultrasound and prophylactic ursodiol for gallstone prevention following laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2003;17(11):1796–802.