



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARCIA ALESSANDRA CAVALARO PEREIRA DA SILVA

**OSTOMIA DE BISHOP-KOOP REVISITADA: UMA DERIVAÇÃO INTESTINAL “TEST-
DRIVE” PARA CRIANÇAS COM SUSPEITA DE DISMOTILIDADE INTESTINAL**

CAMPINAS

2023



MARCIA ALESSANDRA CAVALARO PEREIRA DA SILVA

**OSTOMIA DE BISHOP-KOOP REVISITADA: UMA DERIVAÇÃO INTESTINAL “TEST-
DRIVE” PARA CRIANÇAS COM SUSPEITA DE DISMOTILIDADE INTESTINAL**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas-SP, como parte dos requisitos
exigidos para obtenção de Título de Doutora em Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff-Silva

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA MARCIA ALESSANDRA CAVALARO PEREIRA DA SILVA, E ORIENTADA
PELO PROF. DR. JOAQUIM MURRAY BUSTORFF-SILVA

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38o Silva, Marcia Alessandra Cavalaro Pereira da, 1968-
Ostomia de Bishop-Koop revisitada: uma derivação intestinal "test-drive"
para crianças com suspeita de dismotilidade intestinal / Marcia Alessandra
Cavalaro Pereira da Silva. – Campinas, SP: [s.n.], 2023.

Orientador: Joaquim Murray Bustorff-Silva.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Estomia. 2. Motilidade gastrointestinal. 3. Crianças. I. Bustorff-Silva,
Joaquim Murray, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Bishop-Koop ostomy revisited: a "test-drive" intestinal
diversion for children with suspected bowel dismotility

Palavras-chave em inglês:

Ostomy

Gastrointestinal motility

Children

Área de concentração: Ciências da Cirurgia

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Joaquim Murray Bustorff-Silva [Orientador]

Luiz Roberto Lopes

Claudio Saddy Rodrigues Coy

Erika Veruska Paiva Ortolan

Fábio Antônio Percim Volpe

Data de defesa: 04-07-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-10605850>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/0335032375495122>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
MARCIA ALESSANDRA CAVALARO PEREIRA DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. JOAQUIM MURRAY BUSTORFF-SILVA

MEMBROS

1. Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff-Silva

2. Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes

3. Prof. Dr. Claudio Saddy Rodrigues Coy

4. Profa. Dra. Erika Veruska Paiva Ortolan

5. Prof. Dr. Fábio Antônio Perecim Volpe

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no
SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data da defesa: 04/07/2023

Dedico este trabalho a todos os pacientes e seus familiares, que confiaram na nossa proposta terapêutica e acreditaram na possibilidade de melhores resultado final e qualidade de vida após o tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, pela vida.

À minha família, minha mãe Lucy, a qual sempre me serviu como modelo de mulher, amiga e companheira. Meu pai, Oclésio, que apesar de não ter sido médico me ensinou o carinho e respeito para com nosso próximo, não importando a quem. Aos dois, que sempre me apoiaram e incentivaram na escolha da minha profissão, minha eterna gratidão. Aos meus irmãos, Marcio e Giuliano, extensões do meu coração, obrigada por cuidar da parte da minha vida.

Ao meu marido Jodir, pela paciência, carinho e dedicação a mim e as nossas filhas, nos momentos em que não pude estar presente. Ele cuidou da nossa família enquanto eu cuidava de outras. Jodir é o pesquisador mais motivado que conheço. Tão motivado que não sossegou enquanto não me viu com meu Mestrado e agora o Doutorado terminados. Lutou, leu, me ajudou no processo todo, desde o primeiro projeto que não vingou até o final deste novo trabalho. Minhas filhas, Laura e Giuliana, pela compreensão e carinho. Tudo isso que faço também é para vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff-Silva, que me acolheu na Disciplina de Cirurgia Pediátrica e me deu oportunidades para crescer, me incentivando, me puxando para frente, nunca se negando a ajudar-me nos momentos de crise e sempre comemorando minhas conquistas. O melhor exemplo de Chefe, que fez e faz crescer todos a sua volta, com imenso coração.

A todos os médicos docentes e assistentes da Equipe, pela amizade e companheirismo. A todos os residentes que me deram a honra de ensiná-los, e que também me ensinaram ao longo destes anos.

À Universidade Estadual de Campinas pela formação desde a Graduação, sempre me apresentando a oportunidade de continuar crescendo na vida acadêmica.

RESUMO

A ileostomia a Bishop-Koop (BK) tem sido amplamente utilizada em pacientes pediátricos com a intenção de incluir o máximo possível de intestino no trânsito intestinal no início do manejo de crianças com íleo meconial e atresia intestinal. Nos últimos anos, a temos utilizado em crianças com motilidade intestinal distal questionável, como uma alternativa para testar a função distal, antes do fechamento de uma ostomia previamente confeccionada. O objetivo deste manuscrito é apresentar nossa experiência com esse uso alternativo da ostomia BK.

Métodos – Uma avaliação retrospectiva transversal de registros hospitalares, combinada com revisão ampla da literatura.

Resultados – Sete crianças foram incluídas: cinco tinham suspeita de aganglionose intestinal, uma era portadora de gastrosquise complicada com atresia ileal e uma outra tinha estenose colônica secundária à enterocolite necrosante (NEC). Nesta curta série de pacientes, a motilidade do intestino distal foi satisfatoriamente avaliada em 6 pacientes e parcialmente avaliada em um. Um paciente não passou fezes *por ânus* após o BK e mais tarde foi confirmado que ele tinha Doença de Hirschsprung (HD). Quatro pacientes retomaram o padrão normal de evacuações após o fechamento do BK. Um paciente foi submetido a colostomia BK por enterocolite recorrente após abaixamento intestinal transanal. Embora ele tenha tido evacuações normais enquanto tinha a colostomia, a diarreia se repetiu após o fechamento da ostomia. Uma paciente adicional, com problema evacuatório comportamental grave, não evacuou *por ânus* depois que sua

colostomia foi transformada em uma ostomia do tipo BK, apesar da aparente presença de gânglios normais na parede intestinal distal à ostomia.

Conclusão - Os dados da presente série permitem afirmar que a ostomia tipo BK é um procedimento seguro e eficiente, que pode ser utilizado para avaliar a função intestinal distal antes da reconstrução definitiva do trânsito nas raras crianças com problemas de motilidade de causa incerta.

Palavras-chave – Ostomia à Bishop-Koop, distúrbios da motilidade intestinal, crianças

ABSTRACT

Background – Bishop-Koop (BK) ileostomy has been widely used in pediatric patients with the intention of including as much bowel as possible in the intestinal transit early in the management of children with meconium ileus and intestinal atresia. In recent years we have been using it as an alternative to test the distal bowel function before closure of a previously constructed ostomy, in selected children with questionable distal bowel motility. The aim of this manuscript is to present our experience with this alternative use of the BK ostomy.

Methods – A cross-sectional retrospective review of hospital records, combined with a comprehensive literature review.

Results – Seven children were included: five had suspected aganglionosis, one with gastroschisis complicated with ileal atresia and one had a colonic stricture secondary to NEC. In this short series of patients, motility of the distal bowel was correctly assessed in 6 patients and partially correctly assessed in one. One patient did not pass stools *per anus* after the BK and he was later confirmed to have HD. Four patients resumed normal evacuation pattern after closure of the BK. One patient had BK colostomy because of recurrent enterocolitis after a transanal pull through. Although he evacuated normally while having the colostomy, the diarrhea recurred after the ostomy was closed. An additional patient, with a severe behavioral problem, did not evacuate *per anus* after her colostomy was transformed in a BK type ostomy, despite the apparent presence of normal ganglia in the bowel wall.

Conclusion - Data from the present series, allow to affirm that BK type ostomy is a safe and efficient procedure that can be used to assess distal bowel function before a definitive transit reconstruction, in the rare children with uncertain motility issues.

Keywords – Bishop-Koop ostomy, intestinal motility disorders, children

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE – Acetil Colinesterase

BK – Bishop-Koop

BSR – Biópsia de Sucção Retal

DH – Doença de Hirschsprung

DNI – Displasia Neuronal Intestinal

EC – Enema de Contraste Baritado

MAR – Manometria Anorretal

NEC – Enterocolite Necrosante

RIAR – Reflexo Inibitório Anorretal

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. PACIENTES E MÉTODOS.....	15
3. TABELA 1.....	16
4. TÉCNICA CIRÚRGICA.....	17
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSSÃO.....	19
7. CONCLUSÃO.....	26
8. FINANCIAMENTO/APOIO.....	27
9. CONFLITO DE INTERESSES/DIVULGAÇÃO.....	28
10.REFERÊNCIAS.....	29
11.APÊNDICE I.....	35
12.ANEXO I.....	44
13.ANEXO II.....	45

INTRODUÇÃO

Em nosso país, muitas crianças são encaminhadas para um hospital terciário como o nosso, depois de terem sido submetidas à ileostomia ou colostomia de urgência, em situação de obstrução ou perfuração intestinal de causa não identificada, em um hospital local, às vezes por um cirurgião geral sem experiência pediátrica.

Uma vez no hospital terciário, essas crianças geralmente são submetidas a uma série de exames diagnósticos e funcionais, a fim de se estabelecer o diagnóstico subjacente e verificar a integridade/funcionabilidade intestinal distal. Embora esta investigação seja bem-sucedida na maioria dos casos, em um pequeno número de crianças, devido à inconsistência entre os resultados dos diferentes testes diagnósticos, variações nos critérios patológicos de disganglionose entérica ou a eventual falta de um patologista pediátrico experiente, o diagnóstico etiológico e funcional definitivo pode ser muito difícil de ser estabelecido.

Nessas situações, tentar fechar a enterostomia sem ter certeza da função normal do intestino distal, pode levar a uma taxa inaceitável de fístulas ou outras complicações na anastomose (Lally, Chwals et al.¹, Martynov, Raedecke et al.²).

A ileostomia de Bishop-Koop (BK) é uma técnica que foi desenvolvida por Harry Craden Bishop e Charles Everett Koop em 1957, especificamente para tratar crianças portadoras de fibrose cística complicadas com "íleo meconial" (Bishop e Koop³) (Figura 1). Devido a sua simplicidade, esta técnica tem sido empregada para tratar outras condições que não o íleo meconial, como a atresia jejuno-ileal (Nusinovich, Revenis et al.⁴, Peng, Zheng et al.⁵), enterocolite necrosante neonatal (Haricharan, Gallimore et al.⁶) e outros tipos de obstrução intestinal neonatal, permitindo a integração precoce do intestino distal ao trânsito intestinal.



Figura 1: ileostomia a Bishop-Koop

Nos últimos anos, temos utilizado esta técnica como alternativa para testar a função intestinal distal antes do fechamento definitivo de uma ostomia previamente confeccionada, em casos duvidosos e selecionados, nos quais a motilidade intestinal distal não pôde ser esclarecida e a reconstrução primária tenha sido considerada insegura.

O objetivo deste manuscrito é apresentar nossa experiência com esse uso alternativo da ostomia a BK.

PACIENTES E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos (CAAE 49321021.6.0000.5404).

Nos últimos 8 anos, sete crianças foram submetidas a ostomia do tipo Bishop-Koop no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) devido à dificuldade diagnóstica no tipo de dismotilidade intestinal distal que apresentavam e que constituem a base deste relato (Tabela 1). Os pacientes são 2 meninos e 5 meninas, e a idade da cirurgia do BK variou entre 13 e 38 meses de vida ($19,5 \pm 12$ meses). O diagnóstico subjacente incluiu suspeita de aganglionose de extensão variada em 5 pacientes (um deles associado a síndrome de Down), um com estenose intestinal secundária à enterocolite necrosante neonatal (NEC) e outro com gastrosquise associada à atresia ileal. Os motivos para a realização de ostomia BK foram: resultados anátomo-patológicos inconsistentes em 6 crianças (4 com aganglionose, uma com estenose pós-NEC e outra com atresia ileal associada à gastrosquise) e enterocolite recorrente na criança com síndrome de Down e aganglionose intestinal.

Todos os pacientes foram operados de forma eletiva, após minuciosa discussão de cada caso com toda a equipe de Cirurgia Pediátrica, levando-se em consideração os resultados clínicos e patológicos de cada um deles. A decisão de confeccionar a ostomia a BK temporária foi tomada considerando-se os seguintes critérios: a criança havia sido admitida para o fechamento de uma ileostomia/colostomia realizada anteriormente e, apesar da extensa avaliação radiológica, manométrica e anátomo-patológica, a motilidade do cólon distal permaneceu duvidosa e o fechamento primário foi considerado inseguro. Essa decisão foi discutida com as famílias dos pacientes e a cirurgia foi agendada somente após acordo familiar.

Pacientes permaneceram com a ostomia durante período que variou entre 3 e 22 meses (média 8,8 meses), e acompanhamento até a alta que variou entre 6 e 8 meses, sendo que uma criança ainda aguarda a cirurgia para fechamento da ostomia.

TABELA 1

#		Gênero	Diagnóstico	Cirurgia Inicial	Número de intervenções	Idade BK (meses)	Indicação para BK	Evacuações pós BK	Resultado
1	GMR	M	Aganglionose	Ileostomia em dupla boca	1	17m	Avaliação Diagnóstica inconclusiva	Evacuações Ileais Colectomia+Duhamel com íleo	PEN*
2	AMSS	M	Hirschsprung + Síndrome de Down	Colostomia	3	26m	Constipação Pós abaixamento intestinal	Evacuações anais Fechamento de colostomia	Diarréia recorrente
3	IVRS	F	Gastrosquise + Atresia Ileal	Ileostomia em dupla boca	5	22m	Incerteza na motilidade intestinal	Evacuações anais Fechamento de ileostomia	PEN*
4	KCS	F	Estenose pós-enterocolite	Colostomia	2	38m	Avaliação Diagnóstica inconclusiva	Evacuações anais Fechamento de colostomia	PEN*
5	IFP	F	Aganglionose	Ileostomia em dupla boca	1	13m	Avaliação Diagnóstica inconclusiva	Evacuações anais Fechamento de ileostomia	PEN*
6	ASF	F	Hipoganglionose	Ileostomia em dupla boca	1	13m	Avaliação Diagnóstica inconclusiva	Evacuações anais Fechamento de ileostomia	PEN*
7	JCS	F	Aganglionose	Colostomia	1	38m	Avaliação Diagnóstica inconclusiva	Evacuações parciais pelo ânus	Aguarda fechamento de colostomia

Tabela 1 – Dados clínicos de 7 pacientes que foram submetidos a ostomia de Bishop-Koop nos últimos 8 anos (*PEN = Padrão Evacuatório Normal).

Técnica cirúrgica:

A ostomia de Bishop-Koop foi realizada em centro cirúrgico, sob anestesia geral, em todas as crianças incluídas neste relatório. Todos os procedimentos foram realizados por médico residente da especialidade assistido por um dos 4 cirurgiões pediátricos da equipe. Após a exploração abdominal, foram realizadas intervenções cirúrgicas apropriadas para resolver o problema inicial. Em seguida, a ostomia foi iniciada fazendo uma incisão na parede anti-mesentérica intestinal distal de extensão suficiente para acomodar o diâmetro do intestino proximal. Foi realizada anastomose término-lateral entre as alças intestinais proximal e distal, resultando em anastomose em forma de T. A extremidade proximal do intestino distal foi então levada por incisão na parede abdominal separada da laparotomia como uma enterostomia de lúmen único com um comprimento preservado de 2 cm. O estoma foi maturado e a camada seromuscular da parede intestinal foi fixada ao peritônio e à bainha muscular por meio de sutura absorvível. A cavidade abdominal foi fechada em camadas, como de costume.

RESULTADOS

A evolução pós-operatória transcorreu sem intercorrências em todas as crianças. Quatro crianças apresentaram evacuações anais 2 a 4 dias após a cirurgia e evacuações normais após o fechamento subsequente do BK (Tabela 1). A criança com aganglionose intestinal associada a síndrome de Down, que foi submetida a colostomia BK devido a enterocolite recorrente após o abaixamento inicial, levou 40 dias para evacuar por ânus após a cirurgia. Neste último caso, como as biópsias intraoperatórias mostraram gânglios intestinais normais, o BK acabou sendo fechado, mas a criança ainda apresenta crises recorrentes de enterocolite leve a moderada, manejadas com clisteres.

Outra criança, com suspeita de aganglionose, mas que tinha um laudo do patologista de "número reduzido de neurônios intestinais", nunca evacuou *por ânus* durante o período em que teve a ileostomia a BK. Uma última laparotomia revelou uma zona de transição clássica, confirmada por biópsias intraoperatórias e foi tratado com sucesso por um abaixamento de cólon a Duhamel.

Uma paciente adicional, com grave problema comportamental evacuatório e diagnóstico anátomo-patológico prévio não confirmado de hipoganglionose, não evacuou *por ânus* depois que sua colostomia foi transformada em uma ostomia do tipo BK, apesar do fato da revisão histológica mostrar a presença de gânglios normais na parede intestinal. Atualmente esta paciente está sob cuidados psiquiátricos/fisioterápicos, aguardando para fechar a colostomia BK.

No geral, o BK avaliou corretamente a patência do intestino distal em todas as crianças, permitindo a escolha correta do tratamento definitivo.

DISCUSSÃO

Em lactentes, a confecção e o fechamento de ostomias são passos necessários para tratar condições congênitas, como malformação anorretal e doença de Hirschsprung, ou condições adquiridas, como enterocolite necrosante (NEC). Vários tipos de estomas intestinais têm sido descritos para uso em crianças: estomas terminais, estomas em dupla boca, estoma com ponte de pele a Nixon, estomas em alça, estomas de Bishop-Koop e estomas de Santulli (Pine, Stevenson et al.⁷).

Embora o fechamento de uma ostomia seja um procedimento comum e simples, não está livre de complicações e a incidência de fístulas pós-anastomóticas é relatada entre 1,6% e 31% em crianças com risco aumentado de complicações, como peritonite (NEC) ou discrepância de calibre entre a alça intestinal proximal dilatada e o intestino distal não utilizado. Nesses casos, a “restauração” em 2 estágios da continuidade intestinal utilizando a confecção da ostomia BK tem sido defendida (Singh, Owen et al.⁸, Guelfand, Santos et al.⁹, Lockhat, Kernaleguen et al.¹⁰, Hillyer, Baxter et al.¹¹).

A ileostomia de Bishop-Koop foi inicialmente projetada para o tratamento de lactentes com íleo meconial (Bishop e Koop³). Esta cirurgia reduz as perdas de líquido corporal e é facilmente reversível. Quando comparado a um estoma em dupla boca, o BK apresenta menos complicações relacionadas ao estoma (8,7% vs. 31%), menos complicações após reversão (6,7% vs. 3,5%) e menor tempo de operação e tempo de internação hospitalar para reversão da ostomia. Além disso, em casos de problemas de trânsito intestinal, a “chaminé” pode atuar como uma “válvula de segurança”, descomprimindo parcialmente a anastomose, reduzindo o risco de colapso e fístula. Devido às suas vantagens, foi gradualmente adaptado para muitos outros fins, como atresia jejuno ileal, NEC, síndromes do intestino curto e até transplante intestinal (Burjonrappa, Crete et al.¹², Nusinovich, Revenis et al.⁴, Ramisch, Rumbo et al.¹³, Peng, Zheng et al.⁵, Martynov, Raedecke et al.²).

Essas características dão a esse tipo de derivação intestinal a indicação cirúrgica ideal para uso como “test-drive” em crianças encaminhadas para fechamento

de ostomia nas quais a motilidade intestinal normal não pode ser confirmada/verificada com segurança.

Apesar dos diferentes diagnósticos subjacentes, todas as crianças desta série compartilham um histórico de resultados conflitantes em relação à motilidade e integridade do plexo mientérico. Um deles, com evidência clínica neonatal de doença de Hirschsprung, teve como resultado anátomo-patológico de biópsia intestinal inicial "número reduzido de neurônios mientéricos". Esta criança nunca evacuou *por ânus* após o BK. Em laparotomia posterior foi confirmado o diagnóstico de doença de Hirschsprung e a criança foi tratada com um procedimento de Duhamel.

Outra criança, que foi submetida a ileostomia e nos foi encaminhada com diagnóstico anátomo-patológico de aganglionose colônica total, teve revisão da biópsia inicial que mostrou neurônios nos plexos mientéricos de distribuição normal. A estomia de BK foi realizada devido ao achado radiológico de um cólon distal de calibre muito reduzido. No pós-operatório, evacuou normalmente "per ânus" dois dias após a cirurgia, permitindo a preservação de todo o cólon e o fechamento definitivo da ostomia.

Outra criança é um paciente com síndrome de Down com episódios de enterocolite recorrente após ter sido submetido a cirurgia de abaixamento de cólon por via endoanal devido ao diagnóstico de Doença de Hirschsprung. Como este paciente continuou a apresentar episódios de enterocolite após a cirurgia, surgiram dúvidas se estes eram devidos à baixa motilidade intestinal, pois a biópsia intestinal evidenciava a presença de neurônios no plexo mioentérico do reto, o que levou a equipe a decidir pela confecção de estomia a BK. Ele teve boa evolução com a estomia a BK, que foi fechada definitivamente um ano depois. O fato dessa criança continuar a apresentar enterocolite mesmo após o fechamento do BK, pode ser tomado como evidência indireta de que, eventualmente, a histologia normal não significa que a motilidade intestinal seja normal (Banani, Forootan et al.¹⁴, Kapur¹⁵, De La Torre and Wehrli¹⁶).

Outro caso foi uma criança que nos foi encaminhada com suspeita diagnóstica de hipoganglionose, juntamente com quadro clínico sugestivo de doença de Hirschsprung. A revisão histológica mostrou plexos mientéricos normais em todos os

segmentos do intestino. Como a paciente e a família apresentavam graves distúrbios comportamentais, optou-se por transformar sua colostomia em ostomia do tipo BK antes do fechamento definitivo. Como se suspeitava, apesar da histologia intestinal normal, a criança não evacuou *por ânus* e está atualmente sob cuidados psicológicos/fisioterápicos e aguardando para fechar sua colostomia BK. Acreditamos que neste caso, o simples fechamento da colostomia estaria associado a um alto risco de ruptura da anastomose.

A doença de Hirschsprung (DH) e suas variantes estão entre os diagnósticos mais complicados em cirurgia pediátrica. Confirmar ou descartar o diagnóstico de DH em crianças que já foram submetidas a uma ou mais operações anteriores, pode se revelar uma tarefa ainda mais difícil.

Embora descrita pela primeira vez em 1691 pelo anatomista holandês Frederik Ruysch¹⁷ *apud* Leenders e Sieber¹⁸, foi somente em 1887 que Harald Hirschsprung¹⁹ descreveu pela primeira vez os casos de duas crianças que morreram com enorme dilatação do intestino grosso e nomearam a doença como megacólon congênito (Hirschsprung²⁰). Porém, foi somente em 1948 que a relação do intestino grosso dilatado com a aganglionose do sigmoide distal e do cólon foi sistematicamente descrita por Withehouse e Kernohan²¹. Novamente, foi somente em 1967 que Lawson e Nixon propuseram que a ausência do reflexo inibitório anorretal (RIAR) em crianças com constipação poderia ser usada como um teste fisiológico para DH (Lawson and Nixon²²).

As três principais ferramentas diagnósticas da DH utilizadas na prática clínica são o enema baritado do cólon (EC), a manometria anorretal (MAR) e a histologia do plexo mientérico. Uma revisão da literatura mostra que, embora altamente confiáveis, todos esses testes têm altas taxas de falso-positivo e falso-negativo.

Uma revisão sistemática da acurácia desses três procedimentos laboratoriais para o diagnóstico de DH relatou que o enema de contraste tem a menor sensibilidade (73%) e especificidade (90%) de todas as 3 investigações de índice, enquanto a sensibilidade e especificidade da manometria anorretal (MAR) está em torno de 88% e 94%, respectivamente, e as biópsias marcadas com acetilcolinesterase apresentaram sensibilidade de 81% e especificidade de 98% (Takawira, D'Agostini et al.²³). Outra

revisão sistemática comparou a acurácia diagnóstica da MAR, EC e biópsia de sucção retal (BSR) em lactentes com suspeita de DH e relatou que a BSR foi o teste mais preciso, com maior sensibilidade média de 93% e especificidade média de 98% (de Lorijn, Kremer et al.²⁴).

O enema de contraste (EC) é provavelmente a primeira ferramenta diagnóstica empregada pelos pediatras quando se suspeita de DH. No entanto, a EC é um exame delicado de se realizar e a atenção aos detalhes técnicos é tão importante quanto a experiência do radiologista para se obter um diagnóstico preciso (Frongia, Günther et al.²⁵). As altas taxas relatadas de achados falso-negativos e falso-positivos da EC provavelmente estão associadas a fatores como baixa idade dos pacientes, uso de exames ou lavagens pré-enema e questões técnicas como contraste inadequado ou rápida instilação do contraste (Diamond, Casadiego et al.²⁶). Há uma dúvida considerável sobre a utilidade dos enemas de contraste quando realizado em crianças previamente ostomizadas (Burnand, Zaparackaite et al. 2016, Goetz, da Silva et al.²⁷).

A manometria anorretal (MAR), no contexto do diagnóstico de DH, tem como objetivo investigar a ausência do reflexo inibitório reto anal (RIAR). Alguns autores sustentam que ela pode ser uma ferramenta viável de rastreamento para DH quando realizada adequadamente (Meinds, Trzpis et al.²⁸; Tabbers, DiLorenzo et al.²⁹). A sensibilidade média e a especificidade da MAR variam consideravelmente, mas tem sido relatada como sendo de 91% e 94%, respectivamente (de Lorijn, Kremer et al.²⁴). A MAR é, no entanto, uma avaliação altamente técnica e só fornecerá uma descrição precisa da função neuromuscular anorretal se a metodologia utilizada for precisa (Thapar and Borrelli³⁰). De acordo com Wu *et al.*³¹, dificuldades técnicas com a colocação do cateter, crianças de baixa idade ou agitadas, ou a presença de um reto muito dilatado podem resultar em uma alta taxa de achados falso-negativos (0% a 24%) e falso-positivos (0% a 62%), que limitam o uso generalizado desse método.

Quanto ao papel fundamental das biópsias de parede intestinal de espessura total ou retal no diagnóstico de síndromes de dismotilidade intestinal, está além do escopo deste manuscrito realizar uma revisão completa dos diferentes métodos. Basta dizer que, para a maioria dos investigadores, o diagnóstico de DH e doenças afins depende, em

última análise, da avaliação histopatológica de uma biópsia retal (BSR). Uma revisão sistemática baseada na literatura revelou sensibilidade média da Biópsia de Sucção Retal (RSB) de 96,84% e especificidade média de 99,42% para RSB com imunoreatividade a Acetilcolinesterase (AChE) (Friedmacher e Puri³²) e aproximadamente o mesmo com imunocoloração de calretinina (de Arruda Lourenção, Takegawa et al.³³, Najjar, Ahn et al.³⁴). No entanto, as técnicas de imunocoloração podem ser difíceis de executar e podem não estar disponíveis como uma técnica imunohistoquímica de rotina em todos os laboratórios de patologia. Além disso, alguns de seus reagentes podem ser cancerígenos e exige que o tecido seja processado congelado. Mais recentemente, a imunocoloração da calretinina tem sido defendida por alguns como um adjuvante preciso no diagnóstico de DH (Kapur, Reed et al.³⁵, Volpe, Alaggio et al.³⁶, de Arruda Lourenção, Takegawa et al.³³, Yadav, Kini et al.³⁷, de Haro Jorge, Palazon Bellver et al.³⁸, Rakhshani, Araste et al.³⁹, Bethell, Kenny et al.⁴⁰, Najjar, Ahn et al.³⁴), mas foram recentemente identificadas preocupações com resultados falso-positivos e potencial sobretratamento na DH ultracurta (Kapur⁴¹). Por fim, embora raras, as biópsias retais acarretam um risco real (entre 1,3% e 2,9%) de complicações maiores, incluindo perfuração e sangramento (Friedmacher e Puri³²). Consequentemente, embora as biópsias retais sejam atualmente consideradas como o "critério padrão para DH", elas também estão sujeitas a limitações inerentes, dada a exigência de expertise tanto para a aquisição de amostras quanto para o seu processamento e sua interpretação.

Uma dificuldade adicional na avaliação da motilidade intestinal com base nos resultados de biópsia intestinal é a presença dos chamados distúrbios associados a DH. De acordo com Friedmacher & Puri, "variantes da doença de Hirschsprung" são condições que se assemelham clinicamente à doença de Hirschsprung, apesar da presença de células ganglionares em biópsias de sucção retal (Friedmacher and Puri⁴²). Os critérios de classificação das diferentes variantes estão em constante evolução e novas formas de disganglionose intestinal estão sendo constantemente descritas, trazendo mais confusão e dúvidas para um campo já desconcertante (Kapur and Reyes-Mugica⁴³). Como consequência, o aforismo comum de que "se uma célula ganglionar é encontrada, então a criança não tem doença de Hirschsprung" não garante que o intestino tenha motilidade normal (Banani, Forootan et al.¹⁴, Kapur¹⁵, De La Torre e

Wehrli¹⁶). Os pacientes 1 e 3 tiveram diagnóstico questionável de hipoganglionose, levantando a preocupação de que uma variante da doença de Hirschsprung possa estar presente.

À semelhança do que foi encontrado com biópsias retais, o enema de contraste (EC) e a manometria anorretal (MAR), quando realizados adequadamente, também apresentam alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DH (de Lorijn, Kremer et al.²⁴; Takawira, D'Agostini et al.²³). No entanto, a maioria das crianças com suspeita de DH ou distúrbios associados foram submetidas a mais de um teste diagnóstico e podem ocorrer resultados conflitantes, criando incertezas diagnósticas e funcionais. A presença de uma ostomia representa um desafio adicional, pois pode alterar significativamente os resultados tanto dos enemas de contraste quanto da manometria anorretal (Burnand, Zaparackaite et al.²⁷, Goetz, da Silva et al.⁴⁴). Duas das crianças (4 e 5) desta série apresentaram resultados discordantes entre o enema de contraste e os achados da biópsia.

Algumas situações clínicas em que as biópsias podem ser enganosas, o procedimento de Bishop-Koop pode ser de grande ajuda, como em casos de pacientes estomizados de longa data secundária a um episódio de NEC no período neonatal, como aconteceu no paciente 4 da presente série. Algumas dessas crianças podem desenvolver estenoses intestinais tardias e, finalmente, precisar de ressecção intestinal (Karila, Anttila et al.⁴⁵). Existem evidências de que, mesmo em formas mais leves de NEC, a lesão do plexo mientérico pode ocorrer e causar problemas de motilidade (Sigge, Wedel et al.⁴⁶, Silva, de Meirelles et al.⁴⁷).

Nessas situações, a patologia pode ser limitada devido à sobreposição de achados histológicos entre DH, displasia neuronal intestinal (DNI) e lesões do plexo mientérico da NEC (Sigge, Wedel et al.⁴⁶). Deve-se lembrar também que a enterocolite neonatal pode ser a primeira manifestação clínica da DH (Austin⁴⁸, Karila, Anttila et al.⁴⁵, Yulianda, Sati et al.⁴⁹). Além disso, cortes congelados obtidos no momento da laparotomia definitiva podem não ser adequados para diagnosticar problemas de motilidade (Shayan, Smith et al.⁵⁰), apoiando a confecção de uma derivação BK

preferencialmente ao fechamento primário. Essas considerações também podem se aplicar em uma situação de gastrosquise como no paciente 3, pois sabe-se que pacientes com gastrosquise podem apresentar distúrbios crônicos da motilidade secundários à imaturidade do plexo mientérico que podem envolver diferentes segmentos do intestino (Santos, Tannuri et al.⁵¹).

Assim, embora na maioria das vezes a integridade e a função do intestino distal possam ser avaliadas com segurança pelos métodos acima mencionados, nos raros casos em que, apesar da extensa investigação diagnóstica e funcional, a motilidade do intestino distal permaneça obscura, o cirurgião pediátrico é confrontado com o caso de uma criança estomizada, sem motivo claro quanto a sua confecção, cuja família deseja desesperadamente que o trânsito intestinal seja reconstruído, embora seja muito difícil de avaliar o sucesso do procedimento. Nesses casos, acredita-se que a confecção de uma ostomia do tipo Bishop-Koop possa ser um procedimento alternativo para "test-drive" do intestino distal e avaliar corretamente sua motilidade e função. Se, após a construção da ostomia, a criança começar a evacuar 100% por ânus, o trânsito pode ser reconstruído com segurança. Caso contrário, uma investigação diagnóstica adicional pode ser justificada ou, se indicado, uma operação de ressecção do segmento intestinal doente e abaixamento intestinal abdominoperineal pode ser agendada para restaurar o trânsito intestinal.

Nesta curta série de pacientes, a motilidade do intestino distal foi corretamente avaliada em 6 pacientes e parcialmente avaliada corretamente em um. Este último paciente tinha DH associada à síndrome de Down e teve uma colostomia a BK confeccionada devido à enterocolite recorrente persistente após abaixamento trans anal. Embora ele evacuasse normalmente enquanto tinha uma colostomia BK, ele teve episódios recorrentes de diarreia depois que a ostomia foi fechada. É importante notar que, diferentemente das outras crianças desta série, essa criança levou quase 2 meses para começar a evacuar *por ânus* depois de ser submetido a colostomia a BK.

A única complicação menor associada ao fechamento da ostomia BK foi uma pequena fístula que, devido a sua natureza extraperitoneal, foi tratada com sucesso com medidas conservadoras.

CONCLUSÃO

Os dados da presente série permitem afirmar que a ostomia tipo BK é um procedimento seguro e eficiente que pode ser utilizado em casos selecionados para avaliar a função intestinal distal antes da reconstrução definitiva do trânsito, em crianças com motilidade intestinal incerta. É a primeira descrição do uso deste tipo de derivação como forma de avaliar a motilidade intestinal e evitar ressecções intestinais desnecessárias.

FINANCIAMENTO/APOIO

Os autores declaram que não têm vínculos financeiros a divulgar.

CONFLITO DE INTERESSES/DIVULGAÇÃO

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

01. Lally KP, Chwals WJ, Weitzman JJ, Black T, Singh S. Hirschsprung's disease: a possible cause of anastomotic failure following repair of intestinal atresia. *J Pediatr Surg* 1992. 27(4): 469-470.
02. Martynov I, Raedecke J, Klima-Frysch J, Kluwe W, Schoenberger J. The outcome of Bishop-Koop procedure compared to divided stoma in neonates with meconium ileus, congenital intestinal atresia and necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore)* 2019. 98(27): e16304.
03. Bishop HC, Koop CE. Management of meconium ileus; resection, Roux-en-Y anastomosis and ileostomy irrigation with pancreatic enzymes. *Ann Surg* 1957.145(3): 3.
04. Nusinovich Y, Revenis M, Torres C. Long-term outcomes for infants with intestinal atresia studied at Children's National Medical Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013. 57(3): 324-329.
05. Peng Y, Zheng H, He Q, Wang Z, Zhang H, Chaudhari PB, Zhong W, Yu J. Is the Bishop-Koop procedure useful in severe jejunoileal atresia? *J Pediatr Surg* 2018. 53(10): 1914-1917.
06. Haricharan RN, Gallimore JP, Nasr A. Primary anastomosis or ostomy in necrotizing enterocolitis? *Pediatr Surg Int* 2017. 33(11): 1139-1145.
07. Pine J, Stevenson L, On J. Intestinal stomas. *Surgery (Oxford)* 2020. 38(1): 51-57.
08. Singh M, Owen A, Gull S, Morabito A, Bianchi A. Surgery for intestinal perforation in preterm neonates: anastomosis vs stoma. *J Pediatr Surg* 2006. 41(4): 725-729; discussion 725-729.
09. Guelfand M, Santos M, Olivos M, Ovalle A. Primary anastomosis in necrotizing enterocolitis: the first option to consider. *Pediatr Surg Int* 2012. 28(7): 673-676.
10. Lockhat A, Kernaleguen G, Dicken BJ, van Manen M. Factors associated with neonatal ostomy complications. *J Pediatr Surg* 2016. 51(7): 1135-1137.

11. Hillyer MM, Baxter KJ, Clifton MS, Gillespie SE, Bryan LN, Travers CD, Raval MV. Primary versus secondary anastomosis in intestinal atresia. *J Pediatr Surg* 2019. 54(3): 417-422.
12. Burjonrappa SC, Crete E, Bouchard S. Prognostic factors in jejuno-ileal atresia. *Pediatr Surg Int* 2009. 25(9): 795-798.
13. Ramisch D, Rumbo C, Echevarria C, Moulin L, Niveyro S, Orce G, et al. Long-Term Outcomes of Intestinal and Multivisceral Transplantation at a Single Center in Argentina. *Transplant Proc* 2016. 48(2): 457-462.
14. Banani SA, Forootan HR, Kumar PV. Intestinal neuronal dysplasia as a cause of surgical failure in Hirschsprung's disease: a new modality for surgical management. *J Pediatr Surg* 1996. 31(4): 572-574.
15. Kapur RP. Neuronal dysplasia: a controversial pathological correlate of intestinal pseudo-obstruction. *Am J Med Genet A* 2003. 122A(4): 287-293.
16. De La Torre L, Wehrli LA. Error traps and culture of safety in Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2019. 28(3): 151-159.
17. Ruysch F, *Observationum anatomico-chirurgicarum centuria 1691*. Amstelodami.
18. Leenders E, Sieber WK. Congenital megacolon observation by Frederick Ruysch - 1691. *J Pediatr Surg* 1970. 5(1):1-3.
19. Hirschsprung H. Stuhltragheit neugeborner in folge von dilatation and hypertrophie des colons. *Jahrb Kinderch* 1887; 27: 1.
20. Hirschsprung H. Classic Articles - Harald Hirschsprung. *Diseases of the Colon & Rectum* 1981. 24(5): 408-408.
21. Whitehouse FR, Kernohan JW. Myenteric plexus in congenital mega-colon. *Arch Intern Med (Chic)*. 1948; 82(1):75-111.
22. Lawson JO, Nixon HH. Anal canal pressures in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1967. 2(6): 544-552.
23. Takawira C, D'Agostini S, Shenouda S, Persad R, Sergi C. Laboratory procedures update on Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015. 60(5): 598-605.

24. de Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006. 42(5): 496-505.
25. Frongia G, Günther P, Schenk JP, Strube K, Kessler M, Mehrabi A, Romero P. Contrast Enema for Hirschsprung Disease Investigation: Diagnostic Accuracy and Validity for Subsequent Diagnostic and Surgical Planning. *Eur J Pediatr Surg* 2016. 26(2): 207-214.
26. Diamond IR, Casadiego G, Traubici J, Langer JC, Wales PW. The contrast enema for Hirschsprung disease: predictors of a false-positive result. *J Pediatr Surg* 2007. 42(5): 792-795.
27. Burnand KM, Zaparackaite I, Lahiri RP, Parsons G, Farrugia MK, Clarke SA, DeCaluwe D, Haddad M, Choudhry MS. The value of contrast studies in the evaluation of bowel strictures after necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2016. 32(5): 465-470.
28. Meinds RJ, Trzpis M, Broens PMA. Anorectal Manometry May Reduce the Number of Rectal Suction Biopsy Procedures Needed to Diagnose Hirschsprung Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018. 67(3): 322-327.
29. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Nutrition and G. North American Society for Pediatric. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014. 58(2): 258-274.
30. Thapar N, Borrelli O. Anorectal Manometry for the Diagnosis of Hirschsprung Disease: New Heights for the Balloon or Just Hot Air? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018. 67(3): 311-312.
31. Wu XJ, Zhang HY, Li N, Yan MS, Wei J, Yu DH et al. A new diagnostic scoring system to differentiate Hirschsprung's disease from Hirschsprung's disease-allied disorders in patients with suspected intestinal dysganglionosis. *Int J Colorectal Dis* 2013. 28(5): 689-696.

32. Friedmacher F, Puri P. Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease: a systematic review of diagnostic accuracy and complications. *Pediatr Surg Int* 2015. 31(9): 821-830.

33. de Arruda Lourenção PL, Takegawa BK, Ortolan EV, Terra AS, Rodrigues MA. Does calretinin immunohistochemistry reduce inconclusive diagnosis in rectal biopsies for Hirschsprung disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014. 58(5): 603-607.

34. Najjar S, Ahn S, Kasago I, Zuo C, Umrau K, Ainechi S, Whyte C, Sheehan CE, Homan SM, Lee H. Image Processing and Analysis of Mucosal Calretinin Staining to Define the Transition Zone in Hirschsprung Disease: A Pilot Study. *Eur J Pediatr Surg* 2019. 29(2): 179-187.

35. Kapur RP, Reed RC, Finn LS, Patterson K, Johanson J, Rutledge JC. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung Disease. *Pediatr Dev Pathol* 2009. 12(1): 6-15.

36. Volpe A, Alaggio R, Midrio P, Iaria L, Gamba P. Calretinin, beta-tubulin immunohistochemistry, and submucosal nerve trunks morphology in Hirschsprung disease: possible applications in clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013. 57(6): 780-787.

37. Yadav L, Kini U, Das K, Mohanty S, Puttegowda D. Calretinin immunohistochemistry versus improvised rapid Acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of colorectal biopsies for Hirschsprung disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2014. 57(3): 369-375.

38. de Haro Jorge I, Palazon Bellver P, Julia Masip V, Saura Garcia L, Ribalta Farres T, Cuadras Palleja D, Tarrado Castellarnau X. Effectiveness of calretinin and role of age in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2016. 32(8): 723-727.

39. Rakhshani N, Araste M, Imanzade F, Panahi M, Safarnezhad Tameshkel F, Sohrabi MR, Karbalaie Niya MH, Zamani F. Hirschsprung Disease Diagnosis: Calretinin Marker Role in Determining the Presence or Absence of Ganglion Cells. *Iran J Pathol* 2016. 11(4): 409-415.

40. Bethell G, Kenny S, Corbett H. Enterostomy-related complications and growth following reversal in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017. 102(3): F230-F234.
41. Kapur RP Calretinin-immunoreactive mucosal innervation in very short-segment Hirschsprung disease: a potentially misleading observation. *Pediatr Dev Pathol* 2014. 17(1): 28-35.
42. Friedmacher F, Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* 2013. 29(9): 855-872.
43. Kapur RP, Reyes-Mugica M. Intestinal Neuronal Dysplasia Type B: An Updated Review of a Problematic Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2019. 143(2): 235-243.
44. Goetz A, da Silva NPB, Moser C, Agha A, Dendl LM, Stroszczyński C, Schreyer AG. Clinical Value of Contrast Enema Prior to Ileostomy Closure. *Rofo* 2017. 189(9): 855-863.
45. Karila K, Anttila A, Iber T, Pakarinen M, Koivusalo A. Outcomes of surgery for necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation in Finland during 1986-2014. *J Pediatr Surg* 2018. 53(10): 1928-1932.
46. Sigge W, Wedel T, Kühnel W, Krammer HJ. Morphologic alterations of the enteric nervous system and deficiency of non-adrenergic non-cholinergic inhibitory innervation in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 1998. 8(2): 87-94.
47. Silva MA, de Meirelles LR, Bustorff-Silva JM. Changes in intestinal motility and in the myenteric plexus in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion. *J Pediatr Surg* 2007. 42(6): 1062-1065.
48. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2012. 21(4): 319-327.
49. Yulianda D, Sati AI, Makhmudi A, Gunadi. Risk factors of preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis. *BMC Proc* 2019. 13(Suppl 11): 18.
50. Shayan K, Smith C, Langer JC. Reliability of intraoperative frozen sections in the management of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2004. 39(9): 1345-1348.

51. Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg* 2003. 38(10): 1506-1511.

52. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *J Pediatr Surg* 2005. 40(5): 810-812.

53. Pini Prato A, Gentilino V, Giunta C, Avanzini S, Mattioli G, Parodi S, Martucciello G, Jasonni V. Hirschsprung disease: do risk factors of poor surgical outcome exist? *J Pediatr Surg* 2008. 43(4): 612-619.

54. Travassos D, van Herwaarden-Lindeboom M, van der Zee DC. Hirschsprung's disease in children with Down syndrome: a comparative study. *Eur J Pediatr Surg* 2011. 21(4): 220-223.

55. França, WM, Langone F, de la Hoz CL, Goncalves A, Bittencourt D, Pereira LV, Sbragia L. Maturity of the myenteric plexus is decreased in the gastroschisis rat model. *Fetal Diagn Ther* 2008. 23(1): 60-68.

56. Sbragia L, Figueira RL, Miura da Costa K, Volpe FP. Gastroschisis: State of the Art in Translating Experimental Research to the Bedside. *Eur J Pediatr Surg* 2019. 29(4): 342-351.

57. Fagbemi AO, Torrente F, Puleston J, Lakhoo K, James S, Murch SH. Enteric neural disruption in necrotizing enterocolitis occurs in association with myenteric glial cell CCL20 expression. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013. 57(6): 788-793.

APÊNDICE I

Paciente 1 – GMR nascido em 13/11/2015, não conseguiu eliminar mecônio nas primeiras 48hs de vida e apresentou quadro de obstrução intestinal no terceiro dia de vida. Durante a realização de enema de contraste diagnóstico ocorreu um pneumoperitônio (exame inconclusivo) e ele foi submetido a laparotomia exploratória de emergência, com ressecção de 5 cm de íleo terminal e ceco e confecção de uma ileostomia terminal. As biópsias realizadas na época revelaram presença de gânglios intestinais no íleo e "número reduzido de neurônios no cólon e no plexo mientérico retal". A manometria anorretal ambulatorial foi inconclusiva. Como havia neurônios presentes (embora aparentemente em pequeno número) em todos os segmentos do intestino, decidiu-se por reconstruir o trânsito intestinal. A fim de evitar possíveis complicações relacionadas a uma eventual síndrome do tipo Hirschsprung, foi decidido junto aos familiares, em primeiro lugar, transformar a ileostomia terminal em uma ileostomia de Bishop-Koop. Nos meses seguintes, ele nunca evacuou *por ânus* e apresentou apenas descargas através da ileostomia. A criança foi então acompanhada ambulatorialmente a fim de crescer e ganhar peso e, dois anos depois, foi submetida a cirurgia eletiva onde foi encontrada uma zona de transição típica. A biópsia intraoperatória detectou a presença de gânglios normais 7cm proximais a esta zona de transição e o abaixamento de Duhamel foi realizado. Recebeu alta hospitalar no 7º dia de pós-operatório e atualmente é acompanhado ambulatorialmente com bom ganho pômdero-estatural e funcionamento intestinal adequado.

Discussão - Nesta criança, a ileostomia de Bishop-Koop foi utilizada para avaliar a motilidade do cólon e do reto, uma vez que as investigações iniciais (biópsias, enemas de contraste e manometria) produziram resultados conflitantes. A ausência de evacuações retais alertou a equipe cirúrgica para o fato de que, apesar da "presença de neurônios" nas biópsias iniciais, o cólon não apresentava motilidade normal. Isso foi confirmado pelos achados de zona de transição típica em uma laparotomia posterior; a criança foi tratada em conformidade e, posteriormente, está indo muito bem.

Paciente 2 – AMSS nasceu em 20/07/2014 com Trissomia do cromossomo 21. Durante os dois primeiros meses de vida, ele foi hospitalizado duas vezes por causa de diarreia grave, distensão abdominal e desidratação. Durante a última internação, ele apresentou um quadro de megacolo tóxico e foi tratado com antibióticos e irrigações retais. A investigação clínica revelou a presença de hipotireoidismo. A manometria retal apresentou "reflexo inibitório normal", mas a biópsia retal de espessura total revelou ausência de neurônios mientéricos. Com um diagnóstico de doença de Hirschsprung, ele foi submetido a um abaixamento transanal sem intercorrências. Biópsias introperatórias de congelação mostraram a presença de neurônios tanto no cólon sigmoide proximal quanto no cólon abaixado e confirmaram sua ausência no reto. O pós-operatório foi longo e conturbado por complicações respiratórias e recebeu alta 5 meses após a cirurgia. Durante o seguimento, apresentou vários episódios de diarreia e distensão abdominal e, eventualmente, foi submetido a uma colostomia e fístula mucosa, devido a um grave episódio de megacolon tóxico. As biópsias colhidas neste momento confirmaram a presença de neurônios intestinais em todos os segmentos. Após a

confeção da colostomia, desenvolveu-se bem e foi acompanhado com calibrações anais uma vez a cada três meses. Dezoito meses depois, quando ele passou a apresentar prolapsos recorrentes da colostomia. Ambulatorialmente foi proposta para a família a cirurgia para a transformação da colostomia em uma tipo Bishop-Koop, a fim de testar a funcionalidade do cólon distal. Inicialmente, as evacuações ocorreram principalmente através da colostomia, mas após três meses a colostomia estava seca e ele apresentava apenas evacuações anais. Após um ano de acompanhamento, a colostomia Bishop-Koop foi fechada. Ele continua a ter evacuações irregulares, episódios leves de distensão abdominal e, eventualmente, precisa do uso de laxantes ou enemas para ajudar nas evacuações.

Discussão - Nesta criança, a colostomia de Bishop-Koop foi utilizada para avaliar a funcionalidade do cólon distal em um paciente que já havia desenvolvido vários episódios de enterocolite pós-operatória e ajudou a verificar se a motilidade intestinal estava preservada após o abaixamento. No entanto, embora nenhum episódio tenha ocorrido durante o tempo em que o Bispo-Koop estava no lugar, eles se repetiram assim que a colostomia foi fechada. Vários fatores podem desempenhar um papel nesse tipo de resultado. O aumento da pressão intraluminal pode ser um fator associado ao desenvolvimento de enterocolite (Austin⁴⁸, Yulianda, Sati et al.⁴⁹). Acredita-se que a presença de uma colostomia a BK, mesmo quando ocorrem evacuações por ânus, possa proteger o cólon e prevenir o desenvolvimento de enterocolite. Além disso, há evidências de que pacientes com HD associada à síndrome de Down têm maior incidência de enterocolite e que a grande maioria continua a apresentar distúrbios da função

intestinal (Menezes e Puri³¹, Pini Prato, Gentilino et al.⁵³, Travassos, van Herwaarden-Lindeboom et al.⁵⁴) (50-52).

Paciente 3 – URS, nascida em 01/04/2016 em outro hospital com gastrosquise complicada com atresia ileal distal. A primeira intervenção cirúrgica realizada foi a confecção de ileostomia, fístula mucosa colônica e fechamento primário da gastrosquise. A evolução pós-operatória foi complicada por obstrução intestinal, deiscência da parede abdominal e vários outros problemas e, eventualmente, sendo necessária a reconfecção da ileostomia. Permaneceu na UTI Neonatal por aproximadamente 4 meses. A biópsia dos segmentos intestinais ressecados relatou hipoganglionose. Durante o primeiro ano de vida, ela apresentou episódios graves de diarreia através da ileostomia, resultando em retardo do crescimento pândero-estatural e desidratação. Ela foi então agendada para o fechamento da ileostomia. Devido ao diagnóstico prévio de hipoganglionose, optou-se por transformar a ileostomia em colostomia de Bishop-Koop, a fim de melhor monitorar a motilidade colônica. No quarto dia de pós-operatório encontrava-se evacuando *por ânus*. Seis meses depois, a colostomia foi fechada. Ocorreu uma pequena fístula na anastomose, que foi tratada de forma conservadora e a criança recebeu alta no 20º dia de pós-operatório.

Discussão - Nesta criança, a derivação a Bishop-Koop foi escolhida devido ao diagnóstico anatomopatológico de hipoganglionose detectada em uma biópsia intestinal prévia. Embora a biópsia tenha sido obtida do íleo terminal, sabe-se que pacientes com gastrosquise podem apresentar distúrbios crônicos de motilidade secundários a anomalias do plexo mientérico que podem envolver diferentes segmentos intestinais (Santos, Tannuri et al.⁵¹, França, Langone et al.⁵⁵, Sbragia,

Figueira et al.⁵⁶). A confecção da derivação intestinal a Bishop-Koop foi indicada para proteger a anastomose íleo-colônica e também incluir o máximo de íleo distal possível no trânsito, além de testar a motilidade do colon, que até então estava fora do trânsito intestinal. Por fim, as evacuações ocorreram por ânus no início do pós-operatório e a colostomia de Bishop-Koop foi fechada 6 meses depois.

Paciente 4 – KCS, submetida à cirurgia aos três meses de idade para tratamento da estenose do cólon esquerdo secundário a enterocolite neonatal (NEC). Ressecção do segmento estenótico, biópsias intestinais e colostomia foram realizadas naquele momento. Em seguida, ela foi encaminhada ao Hospital Universitário para continuar o tratamento. A revisão das biópsias intestinais revelou a presença de gânglios intestinais na colostomia proximal e ausência no cólon esquerdo e sigmoide. A manometria anorretal e os enemas de contraste realizados em nosso hospital foram todos normais. Como os pais estavam ansiosos para fechar a colostomia, mas havia suspeita de aganglionose do cólon distal, decidiu-se transformar a colostomia em uma colostomia do tipo Bishop-Koop e observar. Após a operação, a criança começou a evacuar 100% *por ânus* e agora está programada para o fechamento da colostomia em um futuro próximo.

Discussão - Sabe-se que a síndrome de isquemia e reperfusão intestinal associada à NEC pode danificar o plexo mientérico intestinal e prejudicar a motilidade colônica a longo prazo (Silva, de Meirelles et al.⁴⁷, Fagbemi, Torrente et al.⁵⁷). Neste paciente avaliou-se que, com um suposto diagnóstico histológico de aganglionose do cólon distal, seria muito arriscado fechar a colostomia em definitivo, mesmo que os demais exames fossem considerados normais.

Derivação a Bishop-Koop nessa situação permitiu avaliar a motilidade anorretal e evitar complicações e reoperações.

A paciente 5 – IFP, nascida em 29/01/2018, foi submetida a laparotomia exploratória de emergência em outro hospital devido a grave distensão abdominal. Na ausência de quaisquer achados definitivos, a equipe cirúrgica local realizou múltiplas biópsias de cólons e uma ileostomia a Nixon. As biópsias relataram a presença de raros neurônios em todos os segmentos intestinais e a equipe cirúrgica local posteriormente recomendou colectomia total com abaixamento ileal para a família. Em busca de uma segunda opinião, a família veio ao nosso serviço, onde a imunomarcação da calretinina das biópsias produziu resultados normais. A manometria anorretal foi conclusiva e o enema de contraste mostrou um cólon de pequeno calibre compatível com microcólon. Com base na biópsia retal normal, mas preocupando-nos com os resultados das biópsias anteriores e com o pequeno calibre do cólon distal, decidiu-se transformar a ileostomia em ileostomia de Bishop-Koop para avaliar a motilidade colônica. No terceiro dia de pós-operatório começou a ter evacuações retais e, em poucas semanas, não houve mais saída de fezes através da ileostomia, que foi fechada três meses depois.

Discussão - Este é um bom exemplo de um dos possíveis usos da ileostomia de Bishop-Koop. Pacientes previamente operados com doença de Hirschsprung não confirmada (ou uma de suas variantes), muitas vezes vêm ao nosso conhecimento. Geralmente, os achados histológicos são inconclusivos ou confusos, e enemas de contraste ou manometria são questionáveis devido à presença de uma ileostomia de longa data. Nessas situações, quando há pelo menos evidência parcial de um cólon e reto normais (como nesta criança, cuja

biópsia retal era normal), a ileostomia de Bishop-Koop pode fornecer uma maneira segura de avaliar a funcionalidade do reflexo de evacuação, permitindo um fechamento definitivo seguro da ileostomia, além da preservação de todo segmento colônico.

Paciente 6 - ASF, nascida e outro serviço em 15-07-2021, RNPT 31s5d, evoluiu com quadro de suboclusão intestinal, foi submetida a laparotomia exploradora aos 15 dias de vida, quando foram colhidas biópsias de cólons e confecção de ileostomia em dupla boca. Os achados histológicos revelaram hipoganglionose severa do íleo terminal e de todo o cólon. Ao chegar ao nosso serviço, foi realizada revisão das lâminas, que determinaram “aparente” presença de células ganglionares em cólons e íleo. Aos 12 meses de vida, a criança foi submetida conversão da ileostomia em dupla boca por ileostomia a Bishop-Koop. Paciente evoluiu bem, atualmente apresentando evacuações normais via retal e ileostomia sem débito, o que possibilitou o fechamento definitivo da ileostomia.

Discussão – Casos como este, onde a avaliação anátomo-patológica é inconclusiva e não nos permite predizer a funcionabilidade intestinal, ainda mais quando o paciente nascido prematuramente foi submetido a derivação intestinal em fase muito precoce da vida, não tendo tempo adequado para avaliação do funcionamento dos cólons, são outros bons exemplos da utilização da ileostomia de Bishop-Koop. Casos de hipoganglionose podem levar a dismotilidade intestinal, e o fechamento definitivo da ileostomia como primeira opção pode levar a complicações como deiscência da anastomose e peritonite. No caso acima, foi testado o funcionamento do intestino distal, o que levou a melhora da proporção

entre os calibres das alças proximal e distal dos intestinos, melhorando a anastomose definitiva, reduzindo os riscos de complicações.

Paciente 7 - JCS, nascida em outro serviço em 15/07/2019, iniciou seguimento no HC/UNICAMP aos 2 anos após passar por investigação e procedimentos em outro hospital. Trazia história de constipação intestinal desde a introdução de alimentos sólidos e havia realizado exame de enema opaco, cujas imagens mostravam colons aparentemente normais em calibre e haustrações, sem Zona de Transição. Devido a quadro de suboclusão intestinal, foi submetida a laparotomia exploradora, com biópsias de cólons, colostomia e fístula mucosa. O resultado do exame anátomo-patológico revelou neurônios presentes em todos os fragmentos analisados. Seis meses depois necessitou dilatar boca colostômica e iniciar enemas, pois a colostomia parou de funcionar. Tentada a realização de manometria anorretal duas vezes, sem sucesso, devido a agitação motora da paciente. Após discussão entre os membros da equipe, foi proposta a reconfecção da colostomia: mantida a fístula mucosa da alça distal como “colostomia a Bishop-Koop”. No acompanhamento, paciente necessitou introdução de laxativos e acompanhamento fisioterápico para aprender a utilizar o assoalho pélvico. Tem apresentado melhora nas evacuações e aguarda fechamento da fístula mucosa.

Discussão – Este caso é outro exemplo de dificuldade em manejar crianças que a princípio não apresentam alterações nos exames de imagem ou anátomo-patológicos, mas não tem funcionamento adequado das evacuações. Esta paciente não tinha uma apresentação clássica de DH, as biópsias foram normais, não se obteve sucesso na realização do exame manométrico anorretal, e aparentemente havia um componente comportamental muito importante. A

confeção da fístula mucosa a BK foi indicada como “válvula de escape” enquanto continuamos o acompanhamento clínico e as sessões de fisioterapia do assoalho pélvico sejam realizadas. A paciente está mais calma, com melhora parcial das evacuações. Atualmente em investigação sobre a possibilidade da Síndrome de Münchhausen per proxy.

ANEXO I

BISHOP-KOOP OSTOMY REVISITED: A “TEST-DRIVE” INTESTINAL DIVERSION FOR CHILDREN WITH SUSPECTED BOWEL DYSMOTILITY - <https://revistaabcd.org.br/bishop-koop-ostomy-revisited-a-test-drive-intestinal-diversion-for-children-with-suspected-bowel-dysmotility/>

ANEXO II



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação retrospectiva da evolução clínica de pacientes submetidos a ileostomia de Bishop-Koop

Pesquisador: Joaquim Murray Bustorff Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 49321021.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.985.338

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Introdução:

A ileostomia pela técnica de Bishop-Koop (na qual a boca proximal é anastomosada terminolateralmente ao intestinal distal, cuja boca é exteriorizada) foi desenvolvida inicialmente para o tratamento de complicações do ileostomia meconial em recém nascidos. Este tipo de ileostomia permite a lavagem do mecônio impactado no intestino distal e permite também a inclusão deste intestino distal no trânsito o mais rapidamente possível.

Hipótese:

A hipótese de estudo é que este tipo de ileostomia poderia ser empregado em crianças com obstrução intestinal sem causa definida, nas quais haja alguma suspeita de algum tipo de dismotilidade do intestino terminal que poderia colocar em risco uma anastomose primária. Nesta crianças a ileostomia à Bishop-Koop poderia ser utilizada como passo intermediário, permitindo testar a funcionalidade do intestino distal e permitindo uma reconstrução de trânsito mais segura.

Metodologia Proposta:

Revisão de prontuários Metodologia de Análise de Dados:

Estudo descritivo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.985.338

Desfecho Primário:

Padrão de evacuações normal

Desfecho Secundário:

Crescimento

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução clínica de crianças submetidas a ileostomia à Bishop-Koop no que se refere ao padrão evacuatório, segurança das anastomoses intestinais e desenvolvimento geral da criança.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos para os pacientes.

Benefícios:

A definição do papel da ileostomia à Bishop-Koop pode auxiliar no manejo de crianças com possíveis distúrbios de motilidade intestinal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um Estudo retrospectivo, baseado em revisão de prontuários visando avaliar a evolução clínica de pacientes que foram submetidos a ileostomia pela técnica de Bishop-Koop entre 2014 e 2021. Parte dos dados poderá ser utilizado como Tese de Doutorado da Dra. Márcia Cavalaro

Equipe de pesquisa:

MARCIO LOPES MIRANDA

MARCIA ALESSANDRA CAVALARO PEREIRA DA SILVA

Antonio Gonçalves de Oliveira Filho

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo abaixo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.985.338

E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)” publicada em 09/05/2020, referente ao item II. “Orientações para Pesquisadores”:

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.985.338

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.985.338

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1781350.pdf	24/08/2021 23:02:23		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_2.docx	24/08/2021 22:57:13	Joaquim Murray Bustorff Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CirPed_2.doc	24/08/2021 22:55:05	Joaquim Murray Bustorff Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Avaliacao_do_papel_da_ileostomia_Bishop_Koop_2.docx	24/08/2021 22:38:58	Joaquim Murray Bustorff Silva	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto1.pdf	09/07/2021 08:12:24	Joaquim Murray Bustorff Silva	Aceito
Outros	DocVinculo.pdf	08/07/2021 20:59:49	Joaquim Murray Bustorff Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 20 de Setembro de 2021

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br