

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Bruna Camargo de Oliveira

**Avaliação clínica a longo prazo após tratamento cirúrgico
de pacientes com Doença de Hirschsprung: a associação
de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os
resultados?**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador: Prof. Ass. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Botucatu
2023

Bruna Camargo de Oliveira

Avaliação clínica a longo prazo após tratamento
cirúrgico de pacientes com Doença de
Hirschsprung: a associação de Displasia Neuronal
Intestinal do tipo B piora os resultados?

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador: Prof. Ass. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Oliveira, Bruna Camargo de.

Avaliação clínica a longo prazo após tratamento cirúrgico de pacientes com Doença de Hirschsprung : a associação de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados? / Bruna Camargo de Oliveira. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção
Capes: 40102068

1. Hirschsprung, Doença de. 2. Constipação intestinal.
3. Qualidade de vida. 4. Crianças. 5. Doenças neuromusculares
6. Tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Crianças; Displasia Neuronal Intestinal do tipo B; Doença de Hirschsprung; Qualidade de vida.

Dedicatória

A minha mãe Rosmary (*in memoriam*) e ao meu pai Edson (*in memoriam*),
agradeço por todo o amor oferecido a mim e pela base que me deram fazendo com
que eu conseguisse conquistar mais esta etapa.

A minha irmã Mariana, pelo amor e incentivo constantes.

Aos meus sobrinhos Ulysses e Chiara, pelos momentos de alegria compartilhados e
pelo amor incondicional.

Ao meu cunhado Oswaldo, pelo incentivo e encorajamento constantes.

A todos os meus familiares e amigos que sempre me apoiaram e contribuíram de
alguma forma para a realização deste estudo.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço à Deus por me proteger, fortalecer e guiar o meu caminho até aqui.

Ao Prof. Ass. Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção por ter me proporcionado a oportunidade de realizar este estudo. Agradeço pela infinita paciência, dedicação e por todos os ensinamentos transmitidos durante a sua orientação. Por me incentivar, apoiar e auxiliar em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho. O seu inesgotável entusiasmo e a sua incansável inspiração pela pesquisa científica são admiráveis e contagiam todos ao redor.

À aluna de iniciação científica Mariana Patti Sanches Coelho, pela participação e colaboração na execução do desenvolvimento deste estudo.

À Assistente Administrativa da Pós Graduação, Márcia Fonseca Piagentini Cruz, pela solicitude em me ajudar durante estes anos.

Ao Sr. Douglas de Jesus J. Pinto pela diagramação deste trabalho e pela prestatividade em me ajudar em todos os momentos que precisei.

Ao SAME, por disponibilizar os prontuários médicos.

À toda equipe da UPECLIN, pelo auxílio e por disponibilizar consultório para a realização da entrevista com os pacientes. Agradeço a prestatividade de todas as funcionárias.

Aos pacientes e seus familiares que se dispuseram a participar deste estudo.

Àqueles que foram meus professores e que de alguma forma contribuíram para o meu conhecimento.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, pela oportunidade em executar esta pesquisa.

À Gerência Técnica de Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela compreensão e colaboração durante a realização deste estudo.

Sumário

Resumo.....	06
Abstract.....	08
1. Introdução.....	10
2. Hipótese.....	16
3. Objetivos.....	17
4. Pacientes e Métodos.....	18
5. Resultados.....	26
6. Discussão.....	40
7. Conclusão.....	50
8. Referências.....	51
9. Anexos.....	60
10. Apêndices.....	81

Resumo

Introdução: A Doença de Hirschsprung (DH) é uma malformação congênita caracterizada por ausência de células ganglionares (neurônios) nos plexos nervosos do intestino distal. A DH expressa-se clinicamente por obstrução intestinal no período neonatal ou constipação intestinal grave na infância e seu tratamento é cirúrgico, com ressecção do segmento aganglionar. A Displasia Neuronal Intestinal do tipo B (DNI-B) é outra doença neuromuscular gastrointestinal, caracterizada por complexas alterações do sistema nervoso entérico, com aumento do número de células ganglionares nos plexos. O quadro clínico é muito semelhante ao da DH, mas seu tratamento é preferencialmente clínico. Achados histopatológicos compatíveis com DNI-B, presentes nas peças cirúrgicas de pacientes operados por DH, em segmentos proximais às áreas de aganglionose, não são incomuns. Entretanto, o real impacto desta associação na evolução clínica pós-operatória ainda é incerto. **Objetivo:** Comparar os resultados clínicos e relacionados à qualidade de vida global, obtidos a longo prazo, após o tratamento cirúrgico, em pacientes com DH associada à DNI-B e em pacientes com DH isolada. **Métodos:** Foi realizado um estudo de centro único, ambispectivo, observacional, longitudinal e comparativo, com 51 pacientes divididos em dois grupos: Grupo DH, com 35 pacientes com DH isolada, sem associação com DNI-B, e Grupo DH + DNI-B, com 16 pacientes que apresentavam DNI-B nos segmentos proximais às áreas de aganglionose, com comprometimento das margens cirúrgicas. Dados pregressos foram recuperados, incluindo os sinais e sintomas no momento do diagnóstico. Em um segundo momento, os pacientes foram convidados a participar de uma entrevista semiestruturada, na qual foram avaliados aspectos relacionados ao funcionamento intestinal e à qualidade de vida, após um intervalo de tempo mínimo de 5 anos após o tratamento cirúrgico. **Resultados:** O tempo médio entre a cirurgia e a reavaliação foi próximo de 15 anos. No momento da apresentação clínica, os grupos foram homogêneos para a maioria das variáveis clínicas e demográficas analisadas. Na reavaliação, houve diferenças significativas para a avaliação do resultado do tratamento, com o grupo DH apresentando maior proporção de pacientes com status de “tratamento bem sucedido sem necessidade de laxantes” (71,4% x 31,2%; $p=0,007$ (Fisher)) e com o grupo DH + DNI-B apresentando maior proporção de pacientes com status de tratamento “bem sucedido com necessidade de laxantes” (0% x 18%; $p=0,027$ (Fisher)) e para a dimensão física da

qualidade de vida global, pelo instrumento PedsQL 4.0, em que o grupo DH apresentou melhores indicadores do que o grupo DH + DNI-B (87,5 (82,8/100) x 76,56 (62,94/85,9); $p=0,014$ (Mann-Whitney)). **Conclusão:** Os pacientes com DH associada a DNI-B, apresentaram, a longo prazo, piores resultados de tratamento, com maior necessidade do uso de medicações laxativas e pior qualidade de vida global relacionada a aspectos físicos.

Palavras chaves: constipação intestinal; Doença de Hirschsprung; Displasia Neuronal Intestinal do tipo B; crianças; qualidade de vida.

Abstract

Introduction: Hirschsprung Disease (HD) is a congenital malformation characterized by the absence of ganglion cells (neurons) in the nerve plexuses of the distal intestine. HD is clinically expressed by an intestinal obstruction in the neonatal period or severe constipation in childhood, and its treatment is surgical, with resection of the aganglionic segment. Intestinal Neuronal Dysplasia type B (IND-B) is another gastrointestinal neuromuscular disease characterized by complex alterations of the enteric nervous system, with increased ganglion cells in the plexuses. The clinical picture resembles HD's, but its treatment is preferably clinical. Histopathological findings compatible with IND-B in segments proximal to the areas of aganglionosis, present in the surgical specimens of patients operated for HD, are not uncommon. However, the real impact of this association on postoperative clinical evolution is still uncertain. **Objective:** To compare clinical results and those related to global quality of life obtained long term, after surgical treatment, in patients with HD associated with IND-B and in patients with isolated HD. **Methods:** A single-center, ambispective, observational, longitudinal, and comparative study was carried out, with 51 patients divided into two groups: Group HD, with 35 patients with isolated HD, without association with IND-B, and Group HD + IND -B, with 16 patients who had IND-B in the segments proximal to the areas of aganglionosis, with compromised surgical margins. Past data were retrieved, including signs and symptoms at diagnosis. In a second moment, the patients were invited to participate in a semi-structured interview, in which aspects of bowel function and quality of life were evaluated after a minimum interval of 5 years after the surgical treatment. **Results:** The average time between surgery and reassessment was nearly 15 years. At the time of clinical presentation, the groups were homogeneous for most clinical and demographic variables analyzed. On reassessment, there were significant differences in the assessment of treatment outcome, with the HD group having a higher proportion of patients with the status of "successful treatment without the need for laxatives" (71.4% x 31.2%; $p=0.007$ (Fisher)) and with the HD + IND-B group showing a higher proportion of patients with the status "successful with the need for laxatives" (0% x 18%; $p=0.027$ (Fisher)) and for the physical dimension of quality of life, by the PedsQL 4.0 instrument, in which the HD group presented better indicators than the HD + IND-B group (87.5 (82.8/100) x 76.56 (62.94/85.9); $p=0.014$ (Mann-Whitney)). **Conclusion:** Patients with HD associated with

IND-B presented, in the long term, worse treatment results, with a greater need for the use of laxative medications and worse quality of life related to physical aspects.

Keywords: constipation; Hirschsprung disease; Intestinal Neuronal Dysplasia type B; children; quality of life.

1. Introdução

A Doença de Hirschsprung (DH) é uma doença típica da faixa etária pediátrica, expressa clinicamente por obstrução intestinal no período neonatal ou constipação intestinal grave na infância^{1,2}. Trata-se de uma malformação congênita do sistema nervoso entérico, caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos submucosos e mioentéricos do intestino distal, que resulta em um segmento aperistáltico e espástico, que constitui um verdadeiro obstáculo ao trânsito intestinal. Em consequência, as regiões proximais ao segmento aganglionar dilatam-se e, muitas vezes, atingem grandes dimensões, caracterizando as áreas de megacolon, típicas desta doença¹.

Acredita-se que a sua origem ocorra a partir de anormalidades celulares e moleculares, durante o desenvolvimento do sistema nervoso entérico, a partir da crista neural, que interrompem a migração e o povoamento craniocaudal de neurônios, nos plexos nervosos da submucosa e da muscular própria, e levam a extensões variáveis de aganglionose intestinal³. Na maior parte dos casos, esta interrupção ocorre em nível de cólon sigmoide, gerando segmentos de sigmoide e de reto aganglionares¹. A extensão da área de aganglionose define as chamadas formas da DH, que permitem sua classificação em: forma curta, quando o segmento se restringe ao reto distal; forma clássica (retossigmoide), quando o segmento espástico não se estende além do sigmoide e formas longas, quando a região aganglionar vai além do cólon descendente. A forma clássica é responsável pela grande maioria dos casos, com incidência variável de 72 a 88,8%, seguida pelas formas longa, em 3,9 a 23,7% dos casos e aganglionose colônica total em 2 a 13% dos pacientes^{4,5}.

As manifestações clínicas da DH podem surgir desde o período neonatal, incluindo atraso na eliminação de mecônio por mais de 48 horas, e sinais e sintomas de obstrução intestinal, como distensão abdominal e vômitos com conteúdo biliar. Se não diagnosticada e tratada adequadamente, a DH resulta em piora da qualidade de vida, por constipação intestinal grave, podendo ser fatal em casos que cursam com enterocolite ou perfuração intestinal⁶.

O diagnóstico de DH deve ser suspeitado em qualquer criança com história de sintomas obstrutivos intestinais baixos no período neonatal ou em casos de constipação intestinal grave, refratários ao tratamento clínico convencional⁵. A investigação diagnóstica é habitualmente composta por três métodos: manometria anorretal, enema opaco e biópsia do reto. Os dois primeiros são considerados como métodos de triagem e a biópsia retal é o método que define o diagnóstico, comprovando a ausência de células ganglionares nos plexos nervosos do intestino distal^{7,8}.

O tratamento da DH é cirúrgico. As técnicas utilizadas têm como princípios a remoção do segmento aganglionar e a reconstrução do trânsito intestinal, trazendo o segmento ganglionar até o ânus, com preservação da função esfinteriana¹. As técnicas mais utilizadas, atualmente, são as que propõem a ressecção do segmento aganglionar por via transanal, sem mobilização intra-abdominal do cólon⁹⁻¹².

A Displasia Neuronal Intestinal do tipo B (DNI-B) é outra entidade patológica do grupo das doenças neuromusculares gastrointestinais, caracterizada por complexas alterações do sistema nervoso entérico¹³. Sua primeira descrição ocorreu na década de 70, quando Meier-Ruge a definiu como uma condição usualmente associada à obstrução intestinal baixa, que poderia simular a DH, mas que possuía características histopatológicas distintas, tais como a hiperplasia dos plexos nervosos, com aumento do

número de células ganglionares e da atividade da enzima acetilcolinesterase nas fibras nervosas parassimpáticas da lâmina própria da mucosa¹⁴. Desde então, apesar da intensa investigação científica realizada, ainda restam lacunas no que diz respeito a sua definição, etiopatogenia, critérios diagnósticos e possibilidades terapêuticas¹⁵⁻¹⁷.

O quadro clínico apresentado por pacientes com DNI-B é muito semelhante ao da DH. Os sintomas podem ter início nos primeiros dias de vida, com atraso na eliminação do mecônio, distensão abdominal, vômitos e dificuldade de alimentação. Uma parte dos pacientes mantém sintomas ao longo da vida, habitualmente apresentando constipação intestinal grave, refratária a diferentes tipos de tratamentos^{18,19}.

Os mesmos testes de triagem utilizados para a DH são habitualmente realizados em pacientes com DNI-B, mas apresentam menor capacidade diagnóstica^{20,21}. A manometria anorretal pode apresentar reflexo esfinteriano presente, ausente ou com morfologia atípica²². O enema opaco também não demonstra nenhum sinal específico para DNI-B. Habitualmente, há aumento do diâmetro do reto e do sigmoide, sinal que é típico de pacientes com constipação intestinal²³. Desta forma, o diagnóstico da DNI-B é estabelecido exclusivamente pela análise histopatológica de biópsias do reto, com presença de hiperplasia dos plexos nervosos da submucosa e com aumento no número de neurônios. Entretanto, os critérios morfológicos para este diagnóstico mudaram ao longo dos anos, expondo a falta de consenso sobre a doença e dificultando a comparação entre os estudos realizados^{14,24-26,16,27}. A hiperplasia dos plexos nervosos da submucosa, com aumento no número de neurônios, é o achado morfológico que caracteriza a DNI-B, mas que pode ser definido de acordo com diferentes critérios utilizados^{15,28,29}.

Diferentemente do que acontece na DH, há duas possibilidades de tratamento descritas na literatura: o tratamento clínico conservador e o tratamento cirúrgico³⁰. O

tratamento conservador é realizado a partir de modificações na dieta, uso de laxativos e lavagens intestinais nos casos de retenção fecal^{31,16}. O tratamento cirúrgico, por outro lado, pode ser realizado através de esfínterectomia³², ressecção cirúrgica ampla³³ ou colostomia temporária^{34,35}. As recomendações atuais indicam para a realização do tratamento clínico conservador como a primeira escolha, reservando o tratamento cirúrgico para casos de complicações, como obstruções intestinais agudas, e em casos refratários ao tratamento clínico^{29,36,37}.

A patogenia da DNI-B faz parte do leque de incertezas sobre esta doença. Várias hipóteses são discutidas, entretanto nenhuma delas ainda é amplamente aceita^{38,16}. As alterações histopatológicas que caracterizam a DNI-B podem se originar de uma alteração primária, determinada geneticamente, que exercem influência direta no desenvolvimento embriológico dos tecidos derivados da crista neural¹⁶. Entretanto, estes achados foram determinados apenas em estudos experimentais animais³⁹⁻⁴³. Por outro lado, a DNI-B foi encontrada como uma alteração histopatológica secundária a fenômenos intestinais obstrutivos ou inflamatórios⁴⁴, ocorridos no período fetal, perinatal ou pós-natal em humanos^{45,46,30,47}. Esta resposta histopatológica secundária a uma obstrução intestinal também foi reproduzida por meio de estudos experimentais animais^{48,49}. Em meio a este cenário de possibilidades, há a descrição da associação de DNI-B e DH. Nestes casos, os segmentos proximais à obstrução distal do segmento aganglionar apresentam as características histopatológicas da DNI-B. Assim, esta alteração histopatológica do segmento intestinal proximal poderia ser explicada tanto pela alteração embriológica primária do sistema nervoso entérico, como uma neurocristopatia, quanto por uma alteração secundária em resposta à obstrução intestinal distal causada pelo segmento aganglionar da DH¹⁶.

Achados histopatológicos compatíveis com DNI-B, presentes em segmentos proximais às áreas de aganglionose colônica, não são incomuns e têm sido considerados como possível causa da persistência de sintomas obstrutivos em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de DH. Os primeiros relatos dessa associação datam da década de 1970^{50,51}. Desde então, esta associação vem sendo descrita em taxas que variam de 6 a 75% dos casos de DH^{52,53,29,54,55}. Esta ampla variação é consequente ao fato de que os estudos que investigaram associação entre DH e DNI-B apresentam ampla variação nos critérios histopatológicos utilizados para definir os seguimentos colônicos comprometidos por DNI-B, da mesma forma que ocorre para o diagnóstico de pacientes que apresentam DNI-B isoladamente^{56,57,53,58,55}. Além disso, os resultados sobre a possível influência da presença de segmentos intestinais com DNI-B em pacientes com DH na apresentação clínica e nos resultados obtidos após o tratamento cirúrgico para DH são discordantes. Hanimann et al. (1992)⁵⁶ não encontraram diferenças no padrão na evolução clínica pós-operatória de 11 pacientes com DNI-B associada à DH, comparados com 36 pacientes diagnosticados com DH isolada. Schulten et al. (2000)⁵⁹ não evidenciaram diferenças significativas nos resultados pós-operatórios de 28 pacientes com DH associada à DNI comparados a 38 pacientes com DH isolada. Por outro lado, Kobayashi et al. (1995)⁵³ descreveram que dos 31 pacientes operados por DH e que apresentavam constipação intestinal grave no pós-operatório, 10 tinham DNI-B associada. Schmittenbecher et al. (1999)⁶⁰ e Moore et al. (1994)⁵⁷ também evidenciaram nos pacientes operados por DH que mantinham sintomas obstrutivos colônicos, mais de um terço apresentavam DNI-B associada.

Desta forma, pode-se observar que a ocorrência de associação entre DH e DNI-B em um mesmo paciente é cercada por incertezas, desde a potencial origem embriológica comum, até a possível influência desta associação nos resultados clínicos pós-operatórios

e a necessidade ou não de tratamentos complementares em pacientes com DH que apresentem DNI-B associada. Por tudo isso, é fundamental realizar a avaliação clínica a longo prazo de pacientes diagnosticados com DH associada à DNI-B. A comparação do status clínico obtido após tratamento cirúrgico destes pacientes com pacientes que apresentem DH de forma isolada, pode contribuir para o entendimento da real relevância clínica e da necessidade ou não de tratamentos específicos para pacientes que apresentarem a associação entre estas duas doenças.

2. Hipótese

A presença associada de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados clínicos, avaliados a longo prazo, de pacientes com Doença de Hirschsprung submetidos a tratamento cirúrgico adequado.

3. Objetivos

Objetivo primário

Comparar os resultados clínicos e relacionados à qualidade de vida global, obtidos à longo prazo, após o tratamento cirúrgico, em pacientes com DH associada à DNI-B e em pacientes com DH isolada.

Objetivos secundários

- Comparar variáveis clínicas, incluindo os principais sinais e sintomas, no momento do diagnóstico de DH, antes do tratamento cirúrgico, apresentados pelos pacientes com DH associada à DNI-B e pelos pacientes com DH isolada;

- Comparar a melhora (antes e após o tratamento cirúrgico) dos sintomas e indicadores de função intestinal apresentada pelos pacientes com DH associada à DNI-B e pelos pacientes com DH isolada.

- Caracterizar clínica e demograficamente os pacientes incluídos no estudo no momento do diagnóstico de DH e no momento da reavaliação à longo prazo.

4. Pacientes e Métodos

Aspectos éticos e consentimento para participação

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP sob protocolo nº CAAE 01645218.1.0000.5411 (Anexo1). Todos os pacientes incluídos no estudo foram previamente informados quanto à finalidade da pesquisa e os seus responsáveis legais, ou os maiores de 18 anos de idade, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Pacientes com idade entre 11 e 18 anos assinaram o respectivo Termo de Assentimento (Apêndice 2). Este estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob nº RBR-8zxttb (disponível em <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8zxttb/>).

Desenho, cenário e delineamento

Trata-se de estudo de centro único, ambispectivo, observacional, longitudinal e comparativo, conduzido na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. A metodologia apresentada segue as recomendações do “Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)”.

Primeiramente, os dados pregressos foram recuperados dos prontuários médicos dos pacientes, incluindo os sinais e sintomas presentes no momento do diagnóstico, antes do tratamento cirúrgico, particularmente os relacionados ao hábito intestinal. Os prontuários médicos foram obtidos no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital

das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Em um segundo momento, os pacientes foram convidados a participar de uma entrevista semiestruturada, na qual foram avaliados aspectos relacionados ao funcionamento intestinal e à qualidade de vida, após um intervalo de tempo mínimo de 5 anos após o tratamento cirúrgico. Os convites foram realizados por meio de correspondências ou ligações telefônicas e as entrevistas aconteceram na Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, e foram realizadas por um mesmo membro da equipe de pesquisa.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão estão apresentados na Quadro 1.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
- pacientes com diagnóstico de DH, submetidos ao tratamento cirúrgico no período de 1998 a 2017.	- diagnóstico associado de outras disganglionoses intestinais, além de DH e DNI-B, na análise histopatológica das peças cirúrgicas.
- diagnóstico de DH estabelecido por análise histopatológica de biópsias retais e confirmado na análise histopatológica das peças cirúrgicas.	- diagnóstico de aganglionose residual na análise histopatológica da margem proximal das peças cirúrgicas
- pacientes com menos de 15 anos no momento do diagnóstico de DH e do tratamento cirúrgico.	- pacientes que apresentaram complicações peri-operatórias, que potencialmente poderiam influenciar nos resultados funcionais intestinais a longo prazo.
- tempo mínimo de 5 anos após o tratamento cirúrgico para DH.	- pacientes não localizados ou que foram a óbito. - pacientes que não aceitaram participar do estudo.
- concordância em participar do estudo e assinatura dos termos de consentimento e de assentimento.	

Quadro 1. Critérios de elegibilidade.

Casuística e inclusão nos grupos

Com base nos critérios de elegibilidade apresentados, 74 pacientes foram selecionados para o estudo. Três pacientes (4,0%) haviam evoluído para óbito e outros 20 (27,0%) não foram localizados ou não aceitaram o convite para participar do estudo. Assim, 51 pacientes participaram do estudo e foram alocados em dois grupos, de acordo com a presença ou não de DNI-B associada, identificada na análise histopatológica das peças cirúrgicas das ressecções de cólon e reto:

- **Grupo DH**, composto por 35 pacientes que apresentavam áreas de aganglionose, associadas a regiões proximais com distribuição normal de células ganglionares (normogangliônicas), sem DNI-B associada;

- **Grupo DH + DNI-B**, composto por 16 pacientes que apresentavam segmentos com DNI-B, localizados acima das regiões aganglionares.

O diagnóstico histopatológico de DH foi definido a partir da inexistência de células ganglionares nos plexos nervosos submucosos e mioentéricos do reto distal^{61,62,63}. O diagnóstico de DNI-B associada foi estabelecido, na análise histopatológica das peças cirúrgicas, utilizando os critérios propostos por Kobayashi et al. (1994)⁶⁴ que, por sua vez, são embasados nas definições estabelecidas no Consenso de Frankfurt (1990)²⁵ para o diagnóstico da DNI-B. Assim, este diagnóstico foi estabelecido a partir da presença de ao menos 3, dos seguintes achados: presença de hiperganglionose; presença de gânglios gigantes; presença de células ganglionares ectópicas na lâmina própria e aumento de atividade da enzima acetilcolinesterase na mucosa, submucosa e ao longo dos vasos na submucosa. Nos casos incluídos de DH isolada, havia distribuição regular de células

ganglionares nas margens cirúrgicas proximais das peças cirúrgicas. Nos casos de incluídos de DH com DNI-B associada, havia presença de DNI-B que se estendia até a margem cirúrgica proximal das peças cirúrgicas.

Informações pré-tratamento (análise retrospectiva)

Os dados pregressos foram recuperados dos prontuários médicos, incluindo a idade de início dos sintomas, idade no momento do diagnóstico, sexo, idade gestacional, peso ao nascimento, evolução clínica no período neonatal, atraso na eliminação de mecônio, presença de malformações associadas, história de obstrução intestinal aguda neonatal, técnica cirúrgica realizada e procedimentos cirúrgicos prévios. Além disso, foram obtidas informações específicas do hábito intestinal antes do tratamento cirúrgico, tais como frequência evacuatória, aspecto das fezes, evacuações dolorosas ou com esforço, sangramento evacuatório, presença de fecaloma e necessidade de lavagens intestinais. Os resultados de exames complementares realizados, com destaque para manometria anorretal e enema opaco também foram recuperados.

Informações após o tratamento (entrevistas clínicas)

Os pacientes foram convidados por meio de cartas e ligações telefônicas a participar de uma entrevista semiestruturada para avaliação dos resultados obtidos, relacionados principalmente à função intestinal, dinâmica evacuatória e à qualidade de vida, após um intervalo mínimo de 5 anos após tratamento cirúrgico. Estas entrevistas foram conduzidas

por um mesmo membro da equipe de pesquisa e tiveram duração aproximada de 40 minutos, com aferição do peso e altura. Os seguintes instrumentos foram aplicados:

- Questionário dirigido para investigação do atual estado clínico do paciente (Apêndice 3), com enfoque para o padrão evacuatório e que incluía a análise das mesmas variáveis clínicas relacionadas ao hábito intestinal que haviam sido obtidas na análise dos prontuários médicos, referentes ao momento antes da instituição do tratamento;

- Escore de Templeton & Ditesheim (Apêndice 4) para avaliação da incontinência fecal⁶⁵;

- Escala de Bristol modificado para crianças (Anexo 2) visando à análise da consistência das fezes⁶⁶⁻⁶⁸;

- *Pediatric Quality of Life Inventory TM version 4.0* - PedsQL 4.0 (Anexo 3) para avaliação da qualidade de vida global^{69,70}.

Análise dos Resultados

As informações obtidas, na análise de prontuários e nas entrevistas semiestruturadas, permitiram a aplicação dos Critérios de Roma IV^{71,72}, para o diagnóstico de constipação intestinal crônica (CIC), do Bowel Function Score (BF-S — Apêndice 5), para avaliação da função intestinal⁷³⁻⁷⁵, e do Índice de Sintomas Intestinais (ISI — Figura 2), que contempla os principais componentes do quadro clínico da DNI-B⁷⁶. O status final pós-tratamento, verificado depois de um período de no mínimo cinco anos, foi determinado através da classificação de prognóstico clínico (Figura 3), proposta por Tran et al. (2016)⁷⁷.

Índice de Sintomas Intestinais (ISI)	
Sintomas	Pontuação (0 – 7 pontos)
✓ < 2 evacuações por semana	1 ponto
✓ > 1 episódio de incontinência fecal por semana	1 ponto
✓ esforço intenso às evacuações	1 ponto
✓ eliminação de fezes volumosas, que entopem o vaso sanitário	1 ponto
✓ episódios de sangramento às evacuações	1 ponto
✓ necessidade de lavagens intestinais frequentes	1 ponto
✓ episódios de dor abdominal	1 ponto

Figura 2. Índice de Sintomas Intestinais (ISI)⁷⁶.

Classificação de Prognóstico Clínico	
Status funcional	Descrição
1	Tratamento bem-sucedido*, sem o uso de laxantes
2	Tratamento bem-sucedido*, porém dependente do uso de laxantes.
3	Não preenche os critérios de tratamento bem sucedido*, com ou sem uso de laxantes
* Tratamento bem-sucedido: paciente que apresenta, por um período de no mínimo 4 semanas, mais do que 3 episódios de evacuações por semana, sem dor para evacuar e com menos de 2 episódios de incontinência fecal	

Figura 3. Classificação de Prognóstico Clínico de Tran et al. (2016).

A análise dos resultados foi realizada fixando-se dois momentos de avaliação: o primeiro, no momento do diagnóstico, antes da realização do tratamento cirúrgico; e o segundo, no momento da entrevista, após um período de, no mínimo, cinco anos após o tratamento cirúrgico. A análise pré-tratamento buscou descrever as principais características demográficas e clínicas dos pacientes, incluindo os sinais e sintomas apresentados e a descrição das técnicas cirúrgicas utilizadas. A análise pós-tratamento buscou caracterizar o quadro clínico, com enfoque para aspectos da função intestinal e da qualidade de vida, após um longo período da realização do tratamento cirúrgico. Essa

análise incluiu a classificação de prognóstico clínico proposta por Tran et al. (2016)⁷⁷, aspectos da função intestinal, mensurados pelo Escore de Templeton & Ditesheim (1985)⁶⁵ e pela Escala de Bristol modificada para crianças⁶⁸, e da qualidade de vida, mensurados pelo questionário PedsQL 4.0^{78,70}.

A comparação entre os grupos (grupo DH x grupo DH + DNI-B) foi realizada de acordo com sinais e sintomas apresentados nos dois momentos de avaliação. Também fizeram parte dessa análise comparativa o diagnóstico de CIC, estabelecido pelos Critérios de Roma IV^{71,72}, e os valores determinados para o BF-S e para o ISI⁷³⁻⁷⁶. Além disso, os dois grupos foram comparados a partir dos resultados clínicos de longo prazo, utilizando-se os dados referentes ao tipo de fezes pela Escala de Bristol modificada para crianças, ao Escore de Templeton & Ditesheim (1985)⁶⁵ para avaliação da incontinência fecal, à classificação de status clínico pós-tratamento (Tran et al., 2016)⁷⁷ e ao questionário de qualidade de vida PedsQL 4.0^{78,70}. Nós avaliamos, também, se houve diferenças entre a extensão da ressecção colorretal entre os grupos. Para isso, a extensão da ressecção foi normatizada de acordo com a idade dos pacientes no momento da cirurgia, de acordo com a seguinte razão: extensão da ressecção em cm / idade em dias de vida. Também avaliamos se houve diferenças entre os grupos de acordo com a forma da DH, definida pela extensão da área de aganglionose em forma curta: restrita ao reto distal, retossigmoide (até o sigmoide) e longa (além do cólon descendente).

Análise estatística

Os dados obtidos foram inicialmente avaliados quanto à normalidade, pelos testes de Shapiro-Wilk ou de Kolmogorov-Smirnov. Dados com distribuição paramétrica foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão e dados com distribuição não paramétrica foram apresentados como mediana (primeiro e terceiro quartis). Dados numéricos foram apresentados em número absoluto e respectivos percentuais. A comparação entre as variáveis analisadas no momento do diagnóstico de DH, antes do tratamento, e na reavaliação clínica a longo prazo, foram realizadas pelo teste binomial ou pelos testes de Qui-quadrado, exato de Fisher ou McNemar para comparação entre variáveis categóricas nominais, e pelos testes de Mann-Whitney ou teste T de Student, de acordo com a distribuição dos dados, para variáveis numéricas contínuas de grupos independentes ou pelos Testes T de Student pareado ou de Wilcoxon para amostras pareadas. Os resultados numéricos da análise dos aspectos relacionados à qualidade de vida global, avaliados através do questionário PedsQL 4.0, foram comparados a dados previamente publicados de uma população pediátrica saudável⁷⁸, por meio do teste T para diferenças entre médias. Relações e diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$. Análise foi realizada com o software SPSS v. 22.0.

Para efeito da estimativa das diferenças mínimas a serem detectadas, com base no tamanho amostral, considerando-se amostragem aleatória simples, erros tipo I e II de, no máximo 0,05 e 0,20 respectivamente, e ausência de confundimento e estratificação, estima-se que seja possível detectar diferenças a partir de 20% entre os dois grupos.

5. Resultados

Análise pré-tratamento

Trinta e oito pacientes (74,5%) eram do sexo masculino e treze pacientes (25,5%) eram do sexo feminino. O peso médio de nascimento foi de $3.128,80 \pm 730,10$ g. Na maior parte das vezes, estas crianças nasceram à termo (85,7%), sem outras doenças congênicas e sem apresentar problemas clínicos no período perinatal. Seis pacientes (11,7%) apresentaram intercorrências clínicas no período neonatal: 4 com infecções neonatais, 1 com asfixia perinatal e 1 com enterocolite necrosante. Treze pacientes (25,5%) apresentavam ao menos uma outra doença congênita associada: síndrome de Down (3 pacientes), cardiopatias congênicas (3 pacientes), hérnia inguinal (2 pacientes), malformações ortopédicas (2 pacientes), hipotireoidismo congênito (2 pacientes), atresia intestinal (1 paciente) e malformação neurológica (1 paciente).

Queixas relacionadas ao hábito intestinal comumente tiveram início no período neonatal, com 35 pacientes (68,2%) apresentando atraso na eliminação de mecônio. A principal queixa clínica, presente antes do início do tratamento, foi constipação intestinal (CIC), definida pelos critérios de Roma IV⁷¹, seguida por distensão abdominal (Tabela 1). A mediana da idade dos pacientes no início dos sintomas foi de 0 (0/9,25) dias de vida.

Tabela 1. Distribuição das características clínicas apresentadas antes do tratamento.

Característica clínica		n	%
Faixa etária de início dos sintomas	Neonatal	42/50	84,0
	Lactente	6/50	12,0
	>2 anos	2/50	4,0
Principal queixa clínica	CIC *	25/51	49,0
	Distensão abdominal	18/51	35,3
	Vômitos	5/51	9,8
	Fezes explosivas	2/51	3,9
	Dor abdominal	1/51	2,0

n: número de pacientes (variável de acordo com as informações disponíveis nos prontuários médicos);

* CIC caracterizada pelos Critérios de Roma IV para o diagnóstico de Constipação Intestinal para neonatos e lactentes (Benninga MA, et al. (2016).

A constipação e a distensão abdominal estavam presentes em todos os casos. A média de dias sem evacuar foi de $7,97 \pm 5,05$ dias. O diagnóstico foi confirmado em 21 pacientes (41,2%) no período neonatal. A mediana de tempo no momento do tratamento cirúrgico foi de 33 (7/382,5) dias. Os sintomas e aspectos funcionais relacionados ao hábito intestinal dos pacientes antes do tratamento encontram-se apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal antes do tratamento

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	n	%
Necessidade de lavagens intestinais	34/51	66,7
Distensão Abdominal	51/51	100
Sangramento às evacuações	5/51	9,8
Dor abdominal	33/51	64,7
Episódios de enterocolite	12/51	23,5
Incontinência fecal *	4/11	36,4
Necessidade de cirurgias de urgência	19/51	37,3
Massa abdominal palpável	22/49	44,9
Diagnóstico de CIC (Roma IV)	51/51	100,0

n: número de pacientes (variável de acordo com as informações disponíveis nos prontuários médicos); * somente para idades maiores de 3 anos (diagnóstico de CIC embasado nos Critérios de Roma IV).

Os pacientes haviam sido submetidos aos exames complementares para triagem diagnóstica de DH. Trinta e quatro pacientes tinham registro dos resultados de enemas opacos, sendo identificada imagem compatível com zona de transição em 24 (70,6%) dos pacientes. Trinta e três pacientes tinham registro de manometrias anorretais, com ausência de Reflexo Inibitório Retoanal (RIRA) em 30 (90,9%) pacientes. Todos os pacientes haviam sido submetidos a biópsias de reto que estabeleceram o diagnóstico histopatológico de DH, previamente ao tratamento cirúrgico.

As técnicas cirúrgicas preferencialmente utilizadas foram abaixamento colorretal abdominoperineal pela técnica de Duhamel (1956)⁷⁹ após colostomia e o abaixamento colorretal primário (sem colostomia prévia) pela técnica de La Torre & Ortega (1998)⁹ (Tabela 3). Todos os pacientes haviam sido submetidos a biópsias intraoperatórias da margem proximal do cólon a ser ressecado que haviam confirmado a presença de células ganglionares. O número médio de cirurgias realizadas por cada paciente foi de $2,11 \pm 1,53$ cirurgias.

Tabela 3. Distribuição das técnicas cirúrgicas utilizadas.

Técnica cirúrgica	n	%
Colostomia + abaixamento de cólon à Duhamel [66]	12/51	23,5
Abaixamento de cólon Endorretal Transanal (De La Torre & Ortega [67])	25/51	49,0
Colostomia + Abaixamento de cólon à De La Torre	3/51	5,9
Abaixamento de cólon à Duhamel em tempo único	6/51	11,8
Colostomia + abaixamento de cólon à Soave [68]	4/51	7,8
Abaixamento de cólon Endorretal Transanal (“Swenson endoanal” [69, 70])	1/51	2,0

Análise pós-tratamento

O tempo médio decorrido entre a cirurgia e o momento da realização da entrevista foi de $15,00 \pm 5,93$ anos, com mínimo de 5 anos. A idade média dos 51 pacientes na reavaliação foi de $16,72 \pm 6,74$ anos. Treze pacientes (25,5%) apresentavam pelo menos uma comorbidade no momento da entrevista: síndrome de Down (3 pacientes), doenças psiquiátricas (3 pacientes), distúrbios endocrinológicos (3 pacientes), cardiopatias (1 paciente), obesidade grave (1 paciente), asma (1 paciente), deficiência auditiva (1 paciente) e infecção por HIV (1 paciente). O IMC médio dos pacientes no momento da reavaliação foi de $22,54 \pm 5,78$ kg/m².

O número médio de evacuações por dia foi de $2,59 \pm 1,71$. Vinte (39,2%) pacientes apresentam incontinência fecal. Desses pacientes, 15 referiram uma média de $11,28 \pm 8,37$ perdas fecais por semana; o restante não soube quantificar as perdas. Dentre os vinte pacientes com incontinência fecal, 14 (70%) relatam que o problema atrapalha a vida e 4 (20%) necessitam utilizar fraldas diariamente. Outros sintomas relacionados ao hábito intestinal dos pacientes entrevistados encontram-se apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal no momento da reavaliação.

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	n	%
Necessidade de lavagens intestinais	1/51	2,0
Uso de medicação para evacuação	12/51	23,5
Massa abdominal	8/51	15,7
Necessidade de alteração na dieta	23/51	45,1
Distensão abdominal	12/51	23,5
Dor abdominal	14/51	27,4
Esforço evacuatório	10/51	19,6
Sangramento evacuatório	7/51	13,7
Apresentou episódios de enterocolite no pós-operatório	19/51	37,3
Assadura perianal pós-operatória	25/51	49,1
Incontinência urinária	5/51	9,8

Doze pacientes apresentam distensão abdominal, com uma frequência média de $1,56 \pm 1,83$ vezes por semana. Quatorze pacientes apresentam dores abdominais, com uma frequência média de $1,76 \pm 2,28$ vezes na semana.

A maior parte dos pacientes apresentava fezes de consistência normal (tipo 3 da mBSFS-c)^{66,68}, continência fecal considerada boa pelo escore de Templeton & Ditesheim⁶⁵, com mediana de 5 (3,75/5,0) e não preenchia os critérios necessários para diagnóstico de constipação intestinal pelos critérios de Roma IV⁷¹ (Tabela 5). Entretanto, 18 pacientes (35,3%) não contemplavam critérios necessários para serem considerados com o status de “tratamento bem-sucedido”, pela classificação de prognóstico clínico⁷⁷. O principal motivo para este insucesso de tratamento foi a presença de episódios de perdas fecais, com frequência ao menos mensal, que acontecia em todos estes pacientes.

Tabela 5. Critérios analisados após o tratamento, no momento da entrevista/reavaliação (n=51).

Critério Analisado		% (n)
Diagnóstico de CIC (Roma IV)		21,6 (11/51)
Status final pós-tratamento (Tran et al., 2016)	1- Tratamento bem-sucedido, sem o uso de laxantes	58,8 (30/51)
	2- Tratamento bem-sucedido, porém dependente do uso de laxantes.	5,8 (3/51)
	3- Não preenche os critérios de tratamento bem sucedido, com ou sem uso de laxantes.	35,3 (18/51)
Tipos de fezes (mBSFS-c)	2	15,7 (8/51)
	3-	52,9 (27/51)
	4	25,5 (13/51)
	5	5,9 (3/51)
Escore de Templeton & Ditesheim (1985)	boa	74,6 (38/51)
	razoável	17,6 (9/51)
	pobre	7,8 (4/51)

Na avaliação da qualidade de vida global mensurada pelo instrumento PedsQL 4.0^{78,70}, os valores obtidos pelos relatos dos pais dos pacientes incluídos no estudo foram significativamente inferiores em comparação com uma amostra de crianças saudáveis⁷⁸, tanto na dimensão física, quanto na dimensão psicossocial (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da Qualidade de Vida Global, pelo Instrumento PedsQL 4.0, e comparação com uma amostra de crianças saudáveis.

Peds QL 4.0		Pacientes incluídos no estudo			Crianças saudáveis *			p [#]
		n	m	DP	n	m	DP	
Relato dos pais	Total	29	70,04	18,84	10070	81,34	15,92	0.0002
	Física	29	73,53	25,69	10050	83,26	19,98	0.010
	Psicossocial	29	68,12	17,71	10071	80,22	15,84	<0.0001
Relato do paciente	Total	45	79,27	14,55	5972	82,87	13,16	0.070
	Física	45	83,43	17,92	5962	86,86	13,88	0.102
	Psicossocial	45	76,77	14,66	5963	80,73	14,70	0.074

*dados de referência: Varni et al. (2003). n: número de indivíduos; m: média; DP: desvios-padrão.
p[#] : p valor associado ao teste T para diferença entre médias.

Análise comparativa antes e após o tratamento cirúrgico

A análise comparativa entre os momentos antes e após o tratamento cirúrgico mostrou que houve melhora significativa nos sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal para a maioria das variáveis avaliadas. Antes do tratamento cirúrgico, 34 (66,7%) pacientes necessitavam de lavagens intestinais e durante a reavaliação, apenas um paciente (2%) mantinha esta necessidade ($p < 0,0001$, Teste de McNemar). Outras seis variáveis relacionadas ao hábito intestinal também apresentaram diferenças significativas antes e após o tratamento cirúrgico. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação de sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal avaliados antes e após o tratamento cirúrgico.

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	Antes do tratamento	Após o tratamento	p
Necessidade de lavagens intestinais*	34/51	1/51	$<0,0001^{\#}$
Distensão abdominal*	51/51	12/51	$<0,0001^{\#}$
Sangramento intestinal*	5/51	7/51	$0,774^{\#}$
Dor abdominal*	33/51	14/51	$0,001^{\#}$
<2 evacuações por semana*	35/38	0/38	$<0,0001^{\#}$
Número de evacuações por semana $^{\Sigma}$	$1,34 \pm 1,01$	$17,61 \pm 12,46$	$<0,0001^{\text{£}}$
Incontinência fecal*	4/11	1/11	$0,375^{\#}$
Esforço evacuatório*	51/51	10/51	$<0,0001^{\#}$
Fecaloma*	22/49	8/49	$0,005^{\#}$

* valores expressos em distribuição proporcional; # p valor associado ao teste Mc Nemar;

Σ valores expressos em média $\pm$ desvios-padrão; £p valor associado ao teste T pareado.

As comparações antes e após o tratamento cirúrgico relacionada aos instrumentos aplicados para avaliação da função intestinal também mostraram diferenças significativas (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação antes e após o tratamento para os instrumentos de avaliação da função intestinal.

Instrumento analisado	Antes do tratamento	Após o tratamento	p
Diagnóstico de CIC (Roma IV)*	39/43	4/43	<0,0001 [#]
BF-S	8 (4/12)	13 (11/13)	0,010 [£]
ISI ^a	4 (3/5)	0 (0/1)	<0,0001 [£]

*valores expressos em distribuição proporcional; # p valor associado ao teste Mc Nemar;

^a valores expressos em mediana (mínimo/máximo); [£]p valor associado ao teste de Wilcoxon.

Análise comparativa: grupo DH x grupo DH + DNI-B

A proporção de recém-nascidos a termo (85,3% (grupo DH) x 86,6% (grupo DH + DNI-B); p=1,00 - teste binomial) e o peso médio ao nascimento (3030,73 ± 756,3g (grupo DH) x 3337,1 ± 644,0g (grupo DH + DNI-B); p=0,168 - teste T) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A grande maioria dos sintomas e aspectos funcionais intestinais analisados antes do início do tratamento não diferiram significativamente entre os grupos (Tabela 9), o que demonstra a semelhança de apresentação clínica entre os pacientes com DH isolada e DH associada à DNI-B.

Tabela 9. Comparação entre os grupos para sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal analisados antes do tratamento

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	DH	DH + DNI-B	p
Atraso na eliminação do mecônio ^a	23/32 (71,9%)	9/15 (60,0%)	0,507
Vômitos ^a	4/35 (11,4%)	1/16 (6,3%)	0,665
Dias sem evacuar ^b	7(5/10)	7(3,5/9)	0,595
Dor abdominal ^c	26/35 (74,3%)	7/16 (43,7%)	0,034
Sangramento às evacuações ^a	3/35 (8,6%)	2/16 (12,5%)	0,643
Massa abdominal palpável ^c	18/35 (51,4%)	4/14 (28,6%)	0,146
Necessidade de lavagens ^c	24/35 (68,6%)	10/16(62,5%)	0,670
Incontinência fecal ^{# a}	2/8 (25,0%)	½ (50,0%)	1,000
Episódios de enterocolite ^c	9/35 (25,7%)	3/16 (18,7%)	0,730
Necessidade de cirurgia de urgência ^c	12/35 (34,3%)	7/16 (43,7%)	0,517

n=10 (incluídos apenas pacientes com mais de três anos no momento de avaliação pré-operatória); ^a valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste de Fisher; ^b valores expressos em proporção mediana (primeiro/terceiro quartis) e p valor associado ao teste de Mann-Whitney; ^c valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste de Qui-quadrado.

A manometria anorretal foi sugestiva de DH, com ausência de RIRA, em 100% (24/24) dos pacientes do grupo DH e em 66,7% (6/9) pacientes do grupo DH+DNI-B (p=0,001; teste de Fisher). O enema opaco demonstrou zona de transição em 70,8% (17/24) dos pacientes do grupo DH e em 70,0% (7/10) dos pacientes do grupo DH+DNI-B (p=1,00; Teste de Fisher).

A idade no momento de diagnóstico também não diferiu significativamente entre os grupos (54,0 (7,5/512,5) dias - grupo DH x 24,0 (7,5/180,0) dias - grupo DH+DNI-B; p=0,542 - teste de Mann-Whitney). Não houve diferenças significativas entre o número de cirurgias realizadas pelos pacientes dos dois grupos até a conclusão do tratamento cirúrgico (1(1/2) - grupo DH x 2 (1/4) - grupo DH + DNI-B; p=0,112 - teste de Mann-Whitney) e entre o número de pacientes que necessitaram de reoperações por sintomas obstrutivos (8,6% (3/35) dos pacientes do grupo DH x 18,7% (3/16) dos pacientes do grupo DH+DNI-B; p=0,362, teste exato de Fisher). Não houve diferenças significativas em relação ao tempo para reavaliação após as cirurgias (16,0 (11,0/19,5) anos - grupo DH

x 11,5 (9,75/15,5) anos - grupo DH + DNI-B; $p=0,215$ - teste de Mann-Whitney), à idade no momento das entrevistas (18,0 (13,0/21,0) anos - grupo DH x 12,5 (10,0/20,25) anos grupo DH + DNI-B; $p=0,118$ - teste de Mann-Whitney) e ao IMC no momento das entrevistas (21,69 (19,49/25,6) kg/m^2 - grupo DH x 20,87 (17,5/24,67) kg/m^2 - grupo DH + DNI-B; $p=0,554$ - teste de Mann Whitney).

No momento da reavaliação, a presença de sintomas e queixas relacionadas ao hábito intestinal não diferiu significativamente entre os dois grupos (Tabela 10). Em relação aos instrumentos aplicados para avaliação da função intestinal e da qualidade de vida em longo prazo após o tratamento (Tabela 11), houve diferenças significativas identificadas para o status final após o tratamento, com o grupo DH apresentando maior proporção de pacientes com status de “tratamento bem sucedido sem necessidade de laxantes e com o grupo DH + DNI-B apresentando maior proporção de pacientes com status de tratamento “bem sucedido com necessidade de laxantes” e para a dimensão física de avaliação de qualidade de vida pelo instrumento PedsQL 4.0, em que o grupo DH apresentou melhores indicadores do que o grupo DH + DNI-B na percepção dos pacientes.

Tabela 10. Comparação entre os grupos para sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal avaliados a longo prazo após o tratamento cirúrgico.

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	DH (n=36)	DH + DNI-B (n=15)	p
Distensão Abdominal ^a	7/35 (20,0%)	5/16 (31,3%)	0,481
Dor abdominal ^a	10/35 (28,6%)	4/16 (25,0%)	1,000
Episódios de incontinência fecal ^b	10/35 (28,6%)	7/16 (43,7%)	0,286
Presença de Fecaloma ^a	5/35 (14,3%)	3/16 (18,7%)	0,694
Número de evacuações por dia ^c	3,0(1,75/3,5)	1,5(1/3)	0,315
Incontinência urinária ^a	4/35(11,4%)	1/16 (6,3%)	1,000
Necessidade de lavagens intestinais ^a	1/35 (2,9%)	0/16 (0%)	1,000
Sangramento evacuatório ^a	7/35 (20,0%)	0/16 (0%)	0,083
Episódios de enterocolite ^b	15/35 (42,9%)	4/16 (25,0%)	0,221
Esforço para evacuar ^a	7/35 (20,0%)	3/16 (18,7%)	1,000
Uso de medicações intestinais ^a	7/35(20,0%)	5/16 (31,2%)	0,481
Necessidade de dieta especial ^b	14/35 (40,0%)	9/16 (56,3%)	0,279

^a valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste de Fisher; ^b valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste de Qui-quadrado; ^c valores expressos em proporção mediana (primeiro/terceiro quartis) e p valor associado ao teste de Mann-Whitney.

Tabela 11. Comparação entre os grupos para os instrumentos de avaliação da função intestinal e da qualidade de vida global analisados após longo prazo pós-tratamento.

Instrumento Analisado		Grupo DH (n=36)	Grupo DH + DNI-B (n=15)	p
Tipos de fezes pela mBSFS-c ^a		3 (3/4)	3 (3/4)	0,193
Templeton ^a		5 (4/5)	4,75 (3,5/5)	0,535
Status final pós-tratamento	Status 1 ^b	25/35 (71,4%)	5/16 (31,2%)	0,007
	Status 2 ^c	0/35 (0%)	3/16 (18,8%)	0,027
	Status 3 ^b	10/35 (28,6%)	8/16 (50,0%)	0,137
Peds QL 4.0 (pais)	Global ^d	72,07 ± 16,3	66,72 ± 22,85	0,468
	Física ^a	86,6 (66,4/92,96)	75,0 (43,75/95,3)	0,472
	Psicossocial ^d	68,93 ± 16,98	66,8 ± 19,6	0,758
Peds QL 4.0 (pacientes)	Global ^a	82,6 (76,1/90,2)	74,8 (66,6/82,6)	0,177
	Física ^a	87,5 (82,81/100)	76,56 (62,94/85,9)	0,014
	Psicossocial ^d	77,42 ± 14,60	75,32 ± 15,29	0,662
BF-S ^a		13,0 (11,5/14,0)	12,0 (9/13,25)	0,247
ISI ^a		1,0 (0/1,0)	0,5 (0/1,25)	0,871
Diagnóstico de CIC (Roma IV) ^c		6/35 (17,1%)	5/16 (31,2%)	0,288

^a valores expressos em mediana (mínimo /máximo) e p valor associado ao teste Mann-Whitney; ^b valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste de Qui-Quadrado; ^c valores expressos em proporção (porcentagem) de pacientes com critério presente e p valor associado ao teste exato de Fisher; ^d valores expressos em média ± desvios-padrão e p valor associado ao teste T de Student.

A comparação considerando a variação entre os momentos antes e após o tratamento (na reavaliação a longo prazo), em relação aos sintomas intestinais (Tabela 12) e aos valores dos indicadores de função intestinal (Tabela 13) não mostrou diferenças significativas entre os grupos para a maioria das variáveis analisadas. Entretanto, para as variáveis dor abdominal e presença de fecaloma houve melhora significativa comparando-se os momentos antes e após o tratamento para o grupo DH, o que não ocorreu para o grupo DH+DNI-B, demonstrando tendência a manutenção destes sintomas nos pacientes deste grupo a longo prazo.

Tabela 12. Comparação entre grupos DH x DH+DNI-B antes e após o tratamento cirúrgico para os sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal .

Sintomas e aspectos funcionais do hábito intestinal	DH			DH+DNI-B		
	Antes do tratamento	Após o tratamento	p ^b	Antes do tratamento	Após o tratamento	p ^b
Necessidade de lavagem intestinal ^a	24/35	1/35	<0,001	10/16	0/16	0,0003
Distensão abdominal ^a	35/35	7/35	<0,0001	16/16	5/16	0,001
Sangramento ^a	3/35	7/35	0,206	2/16	0/16	0,500
Dor abdominal ^a	26/35	10/35	0,001	7/16	4/16	0,257
<2 evacuações/semana ^a	22/27	0/27	<0,0001	8/11	0/11	0,007
Incontinência fecal ^a	2/8	1/8	1,00	2/3	0/3	0,500
Episódios de enterocolite	9/35	15/35	0,210	3/16	4/16	1,000
Esforço evacuatório ^a	35/35	7/35	<0,0001	16/16	3/16	0,0002
Fecaloma ^a	18/35	5/35	0,002	4/14	3/14	0,655
Diagnóstico de CIC (Roma IV) ^a	28/30	5/30	<0,001	11/13	2/13	0,007

^avalores expressos em distribuição proporcional; ^b p valor associado ao teste de McNemar;

Tabela 13. Comparação entre grupos DH x DH+DNI-B antes e após o tratamento cirúrgico para os instrumentos de avaliação da função intestinal.

Aspecto funcional/instrumento analisado	Variação entre pós e pré-tratamento (grupo DH)	Variação entre pós e pré-tratamento (grupo DH + DNI-B)	p
Número de evacuações/semana*	13,58 (8,22/23,24)	9,62 (5,53/19,68)	0,350 [#]
BF-S*	3,00 (0/7,0)	2,00 (1,75/3,25)	0,777 [#]
ISI*	-3,0 (-4,75/-2,0)	-3,5 (-4,75/-2,25)	0,526 [#]

*valores expressos em mediana (mínimo/máximo); [#]p valor associado ao teste de Mann-Whitney.

Outras análises

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à extensão de ressecção cirúrgica colorretal, normatizada de acordo com a idade dos pacientes (0,33 (0,042/2,5) cm/dias de vida (grupo DH) x (1,00 (0,10/3,01) cm/dias de vida) (grupo DH+DNI-B); p=0,464 - Teste de Mann-Whitney).

Em relação ao tratamento cirúrgico, de acordo com as técnicas utilizadas para tratamento cirúrgico definitivo, 4 pacientes foram submetidos a abaixamento abdominoperineal pela técnica de Soave (1 do grupo DH e 3 do grupo DH + DNI-B), 29 pacientes foram submetidos a abaixamentos transanais pelas técnicas de Soave⁹ ou de Swenson (21 do grupo DH e 8 do grupo DH+DNI-B) e 18 pacientes haviam sido tratado com abaixamento de colon pela técnica de Duhamel (13 do grupo DH e 5 do grupo DH+DNI-B). Não houve associação significativa entre o tipo de técnica cirúrgica utilizada para o tratamento definitivo e os grupos de comparação ($\chi^2(2)=3,84$, p=0,163, teste exato de Fisher).

Em relação à forma da doença, com base na extensão da zona aganglionar na análise histopatológica das peças cirúrgicas, 36 pacientes apresentavam a forma clássica da DH, com comprometimento de reto e sigmoide (28 no grupo DH e 8 no grupo

DH+DNI-B), 10 pacientes apresentavam a forma curta da DH, restrita ao reto distal (4 no grupo DH e 6 no grupo DH+DNI-B) e 5 pacientes apresentavam formas longas da DH, estendendo-se além do cólon descendente (3 no grupo DH e 2 no grupo DH+DNI-B). Não houve associação significativa entre a forma da doença e os grupos DH e DH + DNI-B ($\chi^2(2)=5,38$, $p=0,075$, teste exato de Fisher).

6. Discussão

A prevalência estimada da DH é de 1: 5000 nascidos vivos e a de DNI-B é de 1 caso para cada 7.500 nascimentos^{80,1,81,82}. A associação entre DH e DNI-B vem sendo descrita em taxas muito variáveis (de 6 a 75% dos casos de DH)^{53,29,55,52,54}, o que reflete a ampla variação nos critérios histopatológicos utilizados para definir os seguimentos comprometidos por DNI-B, à semelhança do que ocorre para o diagnóstico de pacientes que apresentam DNI-B isoladamente^{53,57,55,56,58}. Em nosso estudo, a presença de DNI-B nos segmentos proximais às áreas de aganglionose ocorreu em quase 30% dos pacientes com DH tratados cirurgicamente em um período de cerca de 20 anos. Os critérios histopatológicos que foram utilizados para definir a presença associada de DNI-B embasaram-se nos propostos pelo Consenso de Frankfurt (1990)²⁵, que são os mais amplamente utilizados para o diagnóstico de DNI-B.

Em nosso estudo, observamos que a maioria dos pacientes incluídos eram do sexo masculino, nascidos a termo e sem outras comorbidades. Em relação ao sexo, é bem definida a prevalência do sexo masculino na DH, em proporção de 3 a 4:1. Esta razão varia na dependência da extensão da doença, apresentando taxas de 1:1 a 2:1 nas formas longas, e podendo, até mesmo, ser revertida para 0,8:1 na aganglionose colônica total. O motivo desta variação não é esclarecido^{81,82,5}. As comorbidades mais comumente encontradas foram cardiopatias congênitas e a síndrome de Down. A síndrome de Down está presente em 2 a 16% dos indivíduos com DH. Por outro lado, a DH ocorre em menos de 1% dos indivíduos com síndrome de Down, embora o risco geral de DH na síndrome de Down seja muito maior do que na população geral (aproximadamente 100 vezes)^{83,84,3}.

Mais de 80% dos pacientes de nosso estudo iniciaram sintomas no período neonatal, a maioria com atraso para eliminação do mecônio. Constipação intestinal foi

definida como a principal queixa na apresentação clínica, mas distensão abdominal e constipação intestinal estavam presentes em todos os casos. Na DH, os sintomas clínicos variam de acordo com a idade do paciente e com a extensão e grau de espasticidade do segmento aganglionar⁸⁵. Quase 90% dos pacientes apresentam sintomas no período neonatal, tipicamente distensão abdominal (> 90% dos casos), vômitos (> 85% dos casos), que podem ser biliosos, e falha de eliminação de mecônio nas primeiras 24h de vida (>60%)³⁶. Alguns pacientes podem apresentar enterocolite associada a DH como forma de apresentação primária⁸⁶. A apresentação clínica além dos 2 anos de idade é considerada incomum⁸⁶, a semelhança do que foi evidenciada em nossa série, na qual apenas dois pacientes apresentaram início dos sintomas após esta idade.

Frente a suspeita clínica de DH, os pacientes incluídos no estudo haviam sido submetidos a pelo menos um dos exames de triagem diagnóstica: manometria anorretal e/ou enema opaco. Os resultados positivos destes exames de triagem levaram à indicação de realização de biópsias retais para confirmação diagnóstica de DH. A manometria anorretal foi sugestiva para DH, com ausência de reflexo inibitório retoanal, em mais de 90% dos casos em que este exame foi realizado. Por outro lado, o enema opaco foi sugestivo para DH, com identificação de imagem de zona de transição, em cerca de 2/3 dos casos em que este exame foi realizado. A manometria anorretal possui valores de sensibilidade e especificidade superiores aos do enema opaco, e seu uso como método para triagem diagnóstica é bem definido na literatura^{61,87}. Entretanto, trata-se de um método mais caro e menos disponível que o enema opaco, o que pode explicar o motivo pelo qual, em nossa série, o enema opaco foi realizado em um número maior de pacientes do que a manometria anorretal^{88, 8}.

Todos os pacientes incluídos tiveram a confirmação diagnóstica pela análise histopatológica de biópsias retais, que é o exame considerado padrão-ouro, fundamental

e indispensável para o estabelecimento do diagnóstico de DH^{89,90,61,91,1}. A taxa de diagnóstico no período neonatal em nossa série foi próxima dos 40%, bem abaixo das taxas apresentadas na Austrália, em 2003, de 90%⁹² e no Reino Unido, de 84%, em 2017⁹³, o que pode refletir a demora para o encaminhamento de pacientes com suspeita diagnóstica para DH para os serviços de referência. Nesse sentido, três pacientes de nossa série só foram diagnosticados e tratados com mais de 10 anos de idade.

No momento da reavaliação, em média, cerca de quinze anos após o tratamento cirúrgico, a maioria dos pacientes encontrava-se na adolescência, com adequado desenvolvimento pôndero-estatural e sem outras comorbidades. Ao se comparar os momentos antes do tratamento cirúrgico e o momento de reavaliação a longo prazo, houve melhora significativa dos sintomas relacionados à constipação e a função intestinal, com exceção de perdas fecais e sangramento intestinal. No momento de reavaliação, apesar de a maioria dos pacientes não apresentarem os sinais e sintomas avaliados e apresentarem em média, mais de 2 evacuações por dia, quase 40% deles não contemplava os critérios necessários para receberem o status de “tratamento bem-sucedido”, pela classificação de prognóstico clínico proposta por Tran et al. (2016)⁷⁷. O principal fator responsável por esse insucesso de tratamento foi a presença de perdas fecais frequentes, em média mais que duas vezes por dia. A incontinência fecal é um grave problema de saúde, principalmente na infância, que comumente leva a barreiras para a aceitação social, com consequências físicas e psicológicas devastadoras, com impacto direto na qualidade de vida^{94,95}. Isto pode justificar o fato de os indicadores de qualidade de vida global, obtidos pelo relato dos pais ou responsáveis, terem sido significativamente inferiores aos de uma amostra de crianças e adolescentes saudáveis⁷⁸, nas dimensões física e psicossocial.

A maioria dos pacientes foi submetido a tratamento cirúrgico primário, preferencialmente por técnicas com abordagem transanal exclusiva (Soave transanal (De

La Torre & Ortega-Salgado (1998)⁹ ou Swenson endoanal¹². Uma parcela menor dos pacientes realizou colostomia primária e subsequente abaixamento colorretal em um segundo momento. As decisões relacionadas a escolha da técnica cirúrgica ocorreram embasadas nas condições clínicas de cada paciente e a critério do cirurgião responsável. Nas últimas décadas, as técnicas exclusivamente transanais têm ganhado destaque e passaram a ser as mais realizadas, em várias partes do mundo, para o tratamento das formas “clássicas da DH”, restritas ao retossigmóide, principalmente em recém-nascidos e lactentes⁹⁶⁻⁹⁸. Estas técnicas trazem como vantagens, além do melhor resultado cosmético, menos dor pós-operatória e menores tempos de reintrodução de dieta e de internação hospitalar^{86,99,100}. No entanto, as complicações relacionadas à mobilização transanal do reto, com estiramento das fibras musculares do esfíncter, podem estar relacionadas às complicações a longo prazo, como escapes fecais, incontinência, constipação e enterocolite^{99,10}. Ainda não há estudos prospectivos suficientes que permitam concluir qual técnica cirúrgica traz melhores resultados a longo prazo para os pacientes com DH^{96,86}. Independentemente da técnica cirúrgica, a incidência de complicações funcionais a longo prazo é considerável.

Nas cirurgias de abaixamento de cólon, todos os pacientes haviam sido submetidos a biopsias processadas por congelação, com avaliação imediata do patologista no intraoperatório, envolvendo espessura total da parede da margem cirúrgica proximal, que confirmaram a presença de células ganglionares no cólon residual, antes da realização da anastomose. Esta avaliação é fundamental para garantir a presença de células ganglionares na margem cirúrgica proximal do abaixamento colorretal, evitando a realização de um abaixamento inadequado^{86,101}. No entanto, a presença de células ganglionares na margem proximal do cólon ressecado não é suficiente para garantir função intestinal adequada do cólon residual. Alterações nas conexões neuromusculares,

morfologias anormais do sistema nervoso entérico, incluindo a DNI-B e a hipoganglionose e acúmulo de substâncias mesenquimais como laminina e colágeno tipo IV no cólon residual vem sendo descritos como potenciais responsáveis por alteração na função motora do cólon no pós-operatório de pacientes com DH^{60,102-105}. Cabe destacar que, em nosso estudo, todos os casos incluídos de pacientes com associação entre DH e DNI-B, apresentavam DNI-B na margem cirúrgica proximal das peças cirúrgicas. Assim, o segmento residual do cólon, que possuía continuidade com esta margem ressecada, também deve apresentar estas mesmas alterações histopatológicas, justificando, portanto, a potencial influência desta associação sobre os resultados clínicos pós-operatórios, hipótese que motivou a realização de nosso estudo. Os poucos estudos que investigaram o impacto da associação de DNI-B em pacientes com DH apresentam resultados contraditórios e são compostos por séries de casos pequenas, analisadas apenas a curto prazo e sem protocolos amplos para avaliação dos resultados clínicos e do impacto sobre a qualidade de vida^{56,59,53,57}.

Ao compararmos os grupos DH e DH+DNI-B, não houve diferenças significativas entre as variáveis clínicas e demográficas no momento da apresentação clínica, demonstrando que o quadro clínico apresentado pelos pacientes foi muito semelhante. Por outro lado, dos nove pacientes com DH associada à DNI-B que haviam sido submetidos à manometria anorretal, três não apresentaram ausência de reflexo inibitório retoanal, ao contrário do que ocorreu nos pacientes com DH isolada, em que todos os pacientes submetidos à manometria demonstraram esta alteração. Mesmo com a ressalva do pequeno número amostral, este resultado pode sugerir potencial capacidade da manometria anorretal para diferenciar os pacientes dos dois grupos. Na DH, é bem definido o papel da manometria anorretal como exame de triagem diagnóstica ao evidenciar ausência do reflexo inibitório retoanal, cuja existência depende da presença de

células ganglionares nos plexos nervosos do reto distal^{61,87}. Na DNI-B, não existe uma definição clara sobre os resultados manométricos, podendo haver ausência, presença ou reflexos considerados como atípicos²². Em pacientes com DH associada à DNI-B, como há um segmento aganglionar distal, o esperado seria a ausência do reflexo, o que não ocorreu em um terço dos pacientes. Isto pode ser consequente a algum tipo influência do segmento colônico com DNI-B sobre a dinâmica evacuatória.

As principais complicações a longo prazo do tratamento cirúrgico de pacientes com DH variam na literatura e são representadas por constipação intestinal (de 1 a 50% dos casos), escapes fecais (de 10 a 50% dos casos) e enterocolite associada à DH (de 6 a 45% dos casos)^{4,106}. A ampla variação destas complicações pode ser explicada pela influência de fatores que incluem a técnica cirúrgica utilizada, a idade no momento do tratamento, a extensão do segmento aganglionar e do cólon ressecado, as características histopatológicas do cólon residual, a idade em que a queixa está sendo avaliada e a percepção dos pais e do paciente sobre a continência fecal¹⁰⁷. Em nosso estudo, os grupos DH e DH+DNI-B foram homogêneos em relação à idade no momento da cirurgia e momento da reavaliação, à extensão dos segmentos aganglionares (formas da doença), à extensão dos segmentos colônicos ressecados corrigidos pela idade do paciente na cirurgia e também às técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento definitivo, demonstrando que as diferenças encontradas nos resultados dos indicadores de função intestinal e qualidade de vida na comparação entre os grupos estarão diretamente relacionados à associação de DNI-B em pacientes com DH.

No momento da reavaliação a longo prazo, que ocorreu com tempo semelhante entre os pacientes dos dois grupos, não foram evidenciadas diferenças significativas para a maior parte das variáveis relacionadas à função intestinal e à qualidade de vida global entre os pacientes dos dois grupos. Entretanto, a significativa maioria dos pacientes que

obtiveram o status de “tratamento bem-sucedido sem necessidade de laxantes”, de acordo com a classificação de prognóstico de Tran et al. (2016)⁷⁷, era do grupo DH, ao passo que um número significativamente maior dos que atingiam o status de “tratamento bem-sucedido, mas na dependência de medicações laxativas”, era do grupo DH + DNI-B. A classificação de prognóstico proposta por Tran et al. (2016)⁷⁷ é um instrumento utilizado para avaliação da resposta ao tratamento de crianças com constipação intestinal. Esta proposta foi embasada em outras classificações semelhantes utilizadas há décadas e que incluem a avaliação dos sinais e sintomas cuja remissão representa os principais objetivos do tratamento de crianças com constipação, incluindo frequência evacuatória, dor para evacuar e episódios de incontinência fecal^{77,108,109,110}. Devido à escassez e à falta de consenso sobre classificações utilizadas para avaliação clínica pós-tratamento de crianças com DH e considerando que a constipação e a incontinência fecal representam as principais complicações presentes a longo prazo neste cenário de pós-operatório^{4,106} e que a constipação é o principal sintoma apresentado por pacientes com DNI-B³⁷, nós consideramos a utilização desta classificação adequada para o nosso estudo. Os resultados encontrados pela aplicação desta classificação revelam uma maior necessidade de uso de medicações laxativas a longo prazo nos pacientes com DNI-B associada para que possam atingir o sucesso do tratamento relacionado aos sintomas de constipação e incontinência fecal. Entre os pacientes que não atingem o “status de tratamento bem-sucedido” não houve diferenças significativas na comparação entre os grupos, demonstrando que os principais fatores relacionados a este prognóstico devem estar relacionados a outras causas e não à associação de DNI-B.

Em relação à qualidade de vida global, avaliada pelo instrumento PedsQl 4.0, houve indicadores significativamente melhores para a dimensão física nos pacientes do grupo DH. Isto pode estar associado à presença de dois sintomas, dor abdominal e

fecaloma, que não apresentaram melhora significativa comparando-se os momentos antes e depois do tratamento nos pacientes do grupo DH+DNI-B e que melhoraram significativamente nos pacientes do grupo DH. A manutenção de dor abdominal e de episódios de fecalomas nos pacientes que apresentam DNI-B associada certamente pode ter influenciado na qualidade de vida relacionado às capacidades físicas, pois são dois sintomas que têm potencial para limitar atividades motoras simples, que fazem parte do dia-a-dia de crianças e adolescentes. A avaliação da qualidade de vida é assunto cada vez mais discutido na literatura, com aplicabilidade em diferentes situações da prática clínica e em estudos científicos. Ela permite mensurar as percepções de saúde, bem como o impacto das doenças, nos aspectos físico, psicológico e social. Esta avaliação é habitualmente realizada por meio de questionários. O PedsQL 4.0 é um instrumento para avaliação genérica da qualidade de vida, que avalia vários domínios, podendo ser utilizado em crianças e adolescentes saudáveis ou com diferentes doenças, crônicas ou agudas. Trata-se de um instrumento prático e breve, que pode ser respondido tanto pelas crianças, quanto pelos responsáveis^{78,70}.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas, como o desenho ambispectivo, principalmente em relação à origem retrospectiva das informações obtidas no momento do diagnóstico e do tratamento. Algumas informações específicas sobre os sintomas presentes no momento do diagnóstico e sobre detalhes técnicos dos tratamentos realizados não estavam disponíveis nos prontuários médicos. Em algumas análises, foram incluídos números variáveis de pacientes, de acordo com as informações disponíveis. Outro ponto de limitação está relacionado à não comprovação de DNI-B nos segmentos colônicos residuais dos pacientes do grupo DH+DNI-B. A presença de DNI-B na margem cirúrgica proximal do cólon ressecado foi comprovada em todos os pacientes incluídos no grupo DH+DNI-B. Assim, espera-se que haja o comprometimento

por DNI-B no cólon em continuidade, que foi mantido e utilizado na anastomose do abaixamento de cólon. A realização de biópsias retais nestes pacientes, que comprovaria a presença desta alteração, esbarra em princípios éticos de se realizar um procedimento cirúrgico, invasivo e com riscos, apenas para fins de pesquisa.

Por outro lado, um dos pontos fortes deste estudo é o tempo de seguimento clínico, com média próxima de 15 anos, que representa o maior período já relatado na literatura, para avaliação de pacientes com associação entre DH e DNI-B. Além disso, a amostra composta por 51 pacientes, 16 com associação entre DH e DNI-B, é maior do que as apresentadas pela maioria dos estudos que avaliaram a comparação de variáveis clínicas no pós-operatório de pacientes com DH isolada e DH associada à DNI-B^{53,56,57}. Em nosso conhecimento, este também é o primeiro estudo que avaliou achados manométricos no momento do diagnóstico e a qualidade de vida global em reavaliação a longo prazo em pacientes com esta associação de doenças.

Nossos resultados demonstram que a associação de DNI-B no cólon proximal de pacientes com DH piora os resultados do tratamento cirúrgico a longo prazo em comparação aos pacientes com DH isolada, com maior necessidade de utilização de medicações laxativas para que se possa atingir os critérios para sucesso de tratamento, principalmente relacionados à constipação intestinal. Há, também, maior tendência a manutenção de dor abdominal e de episódios de fecaloma, causando piora na qualidade de vida relacionada às atividades físicas cotidianas. No entanto, não houve alterações significativas relacionadas à função intestinal, à incontinência fecal, ao diagnóstico de constipação e à necessidade de reoperações. Diferentemente do proposto em outros estudos^{111,19,112}, o impacto clínico a longo prazo da presença associada de DNI-B em pacientes com DH é limitado e não justifica a indicação para reoperações nestes pacientes. Acreditamos que a identificação de DNI-B na margem cirúrgica proximal de um

segmento colorretal em um paciente operado por DH deve sugerir atenção no pós-operatório para sintomas de constipação, incluindo diminuição da frequência evacuatória, dor para evacuar, dor abdominal e episódios de incontinência fecal e fecalomas. O tratamento dos sintomas relacionados à constipação pós-operatória deste paciente deve ser, à princípio, clínico, com desimpactação fecal, mudanças dietéticas e uso de medicações laxativas, de forma semelhante ao que é indicado como tratamento primário aos pacientes com diagnóstico de DNI-B isolada³⁷.

7. Conclusão

O grupo de pacientes com DH associada a DNI-B, apresentou, a longo prazo, maior necessidade do uso de medicações laxativas para atingir o status de “tratamento bem-sucedido”, considerando aspectos relacionados à constipação intestinal e incontinência fecal. Este grupo de pacientes também apresentou maior tendência à manutenção de dor abdominal e de episódios de fecaloma, com pior qualidade de vida global relacionada a aspectos físicos.

8. Referências

1. Dasgupta R, Langer JC. Hirschsprung disease. *Curr Probl Surg*. 2004; 41(12):942-88.
2. Masiakos PT, Ein SH. The History of Hirschsprung's disease: Then and now. *Semin Colon Rectal Surg*. 2006; 17: 10-9.
3. Ramanath N. Haricharan; MBBS; MPH; Keith E. Georgeson. Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery* (2008) 17, 266-275.
4. Puri P., Friedmacher F. (2018) Hirschsprung's Disease. Em: Losty P., Flake A., Rintala R., Hutson J., Iwai N. (eds) *Rickham's Neonatal Surgery*. Springer, Londres.
5. Puri P, Montedonico S. Hirschsprung's disease: clinical features. In: Holschneider AM, Puri P, editors. *Hirschsprung's disease and allied disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2008; p107-13.
6. Alehossein, M.; Roohi, A.; Pourgholami, M.; Mollaeian, M; Salamati, P. Diagnostic Accuracy of Radiologic Scoring System for Evaluation of Suspicious Hirschsprung Disease in Children. *Iran J Radiol*. 2015 April; 12(2): e12451.
7. Qualman SJ, Jaffe R, Bove KE, Monforte-Muñoz H. Diagnosis of Hirschsprung disease using the rectal biopsy: multi-institutional survey. *Pediatr Dev Pathol*. 1999; 2(6):588-96.
8. De Lorink F, Kremer LCM, Reitsma JB, Benninga MA. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(5):496-505.
9. De La Torre-Mondragon L, Ortega-Salgado JA. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1998 Aug; 33(8):1283-6.
10. De La Torre L, Langer J. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Semin Pediatr Surg*. 2010 May; 19(2):96-106.
11. Peterlini FL, Martins JL. Modified transanal rectosigmoidectomy for Hirschsprung's disease: clinical and manometric results in the initial 20 cases. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(7):1048-1050.
12. Levitt MA, Hamrick MC, Eradi B, Bischoff A, Hall J, Peña A. Transanal, full-thickness, Swenson-like approach for Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(11):2289–2295.
13. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, Lindberg G, Martin JE, Meier-Ruge WA, Milla PJ, Smith VV, Vandervinden JM, Veress B, Wedel T. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut*. 2010; 59(7):882-7.
14. Meier-Ruge W. Casuistic of colon disorder with symptoms of Hirschsprung's disease (author's transl). *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1971; 55:506-10.

15. Terra SA, Gonçalves AC, Lourenção PLTA, Rodrigues MAM. Challenges in the diagnosis of intestinal neuronal dysplasia type B: A look beyond the number of ganglion cells. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 28;27(44):7649-7660. doi: 10.3748/wjg.v27.i44.7649. PMID: 34908804; PMCID: PMC8641051.
16. Holschneider AM, Puri P, Homrighausen LH, Meier-Ruge W. Intestinal Neuronal Malformation (IND): Clinical Experience and Treatment. In: In: Holschneider AM, Puri P, editors. *Hirschsprung's disease and allied disorders*. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer; 2008; p. 229-51.
17. Toledo de Arruda Lourenção PL, Terra SA, Ortolan EV, Rodrigues MA. Intestinal neuronal dysplasia type B: A still little known diagnosis for organic causes of intestinal chronic constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016 Aug 6;7(3):397-405.
18. Schmittenbecher PP, Glück M, Wiebecke B, Meier-Ruge W. Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). *Eur J Pediatr Surg*. 2000; 10(1):17-22.
19. Mattioli G, Castagnetti M, Martucciello G, Jasonni V. Results of a mechanical Duhamel pull-through for the treatment of Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(9):1349-55.
20. Gil-Vernet JM, Broto J, Guillén G. [Hirschsprung-neurointestinal dysplasia: differential diagnosis and reliability of diagnostic procedures]. *Cir Pediatr*. 2006; 19(2):91-4.
21. Puri P. Intestinal dysganglionosis and other disorders of intestinal motility. In: Coran AG, Adzick NS, Caldamone AA, Krummel TM, Laberge J, Shamberger RC, editors. *Pediatric surgery*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 1279-87.
22. Guo X, Feng J, Wang G. Anorectal electromanometrical patterns in children with isolated neuronal intestinal dysplasia. *Eur J Pediatr Surg*. 2008;18:176-9.
23. Li XY, Li XG, Du MG, Chen ZD, Tao ZG, Liao XF. Clinical application of entire gastrointestinal barium meal combined with multi-temporal abdominal films in patients with intestinal neuronal dysplasia type B. *Saudi Med J*. 2013; 34:46-53.
24. Schärli AF, Meier-Ruge W. Localized and disseminated forms of neuronal intestinal dysplasia mimicking Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1981; 16(2):164-70.
25. Borchard F, Meier-Ruge W, Wiebecke B, Briner J, Müntefering H, Födisch HF, Holschneider AM, Schmidt A, Enck P, Stolte M. Disorders of the innervation of the large intestine--classification and diagnosis. Results of a consensus conference of the Society of Gastroenteropathology 1 December 1990 in Frankfurt/Main. *Pathologe*. 1991;12(3):171-4.
26. Meier-Ruge WA, Ammann K, Bruder E, Holschneider AM, Schärli AF, Schmittenbecher PP, Stoss F. Updated results on intestinal neuronal dysplasia (IND B). *Eur J Pediatr Surg*. 2004; 14(6):384-91.
27. Mahesha V, Saikia UN, Shubha AV, Rao KL. Intestinal neuronal dysplasia of the myenteric plexus--new entity in humans? *Eur J Pediatr Surg*. 2008; 18(1):59-60.

28. Terra SA, Lourenção PLTA, Silvia MG, Miot HA, Rodrigues MAM. A critical appraisal of the morphological criteria for diagnosing intestinal neuronal dysplasia type B. *Mod Pathol*. 2017;30:978-85.
29. Meier-Ruge WA, Bruder E, Kapur RP. Intestinal neuronal dysplasia type B: one giant ganglion is not good enough. *Pediatr Dev Pathol*. 2006; 9(6):444-52.
30. Csury L, Peña A. Intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Surg Int*. 1995; 10:441-6.
31. Schimpl G, Uray E, Ratschek M, Höllwarth ME. Constipation and intestinal neuronal dysplasia type B: a clinical follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(3):308-11.
32. Schärli AF. Intestinal neuronal dysplasia. *Cir Pediatr*. 1992; 5(2):64-5.
33. Tang ST, Yang Y, Wang GB, Tong QS, Mao YZ, Wang Y, Li SW, Ruan QL. Laparoscopic extensive colectomy with transanal Soave pull-through for intestinal neuronal dysplasia in 17 children. *World J Pediatr*. 2010; 6(1):50-4.
34. Briner J, Oswald HW, Hirsig J, Lehner M. Neuronal intestinal dysplasia--clinical and histochemical findings and its association with Hirschsprung's disease. *Z Kinderchir*. 1986;41(5):282-6.
35. Rintala R, Rapola J, Louhimo I. Neuronal intestinal dysplasia. *Prog Pediatr Surg*. 1989; 24:186-92.
36. Friedmacher, F., Puri, P., Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int* (2013) 29:855–872
37. de Arruda Lourenção, PLT, Ortolan, EVP, Rosa, LLM, Angelini, M. C., Cassettari, V. M. G., Terra, S. A., & Rodrigues, M. A. M. (2021). What should be the treatment for intestinal neuronal dysplasia type B? A comparative long-term follow-up study. *Journal of Pediatric Surgery*, 56(9), 1611-1617.
38. Martucciello G, Pini Prato A, Puri P, Holschneider AM, Meier-Ruge W, Jasonni V, Tovar JA, Grosfeld JL. Controversies concerning diagnostic guidelines for anomalies of the enteric nervous system: a report from the Fourth International Symposium on Hirschsprung's disease and related neurocristopathies. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(10):1527-31.
39. Hatano M, Aoki T, Dezawa M, Yusa S, Iitsuka Y, Koseki H, Taniguchi M, Tokuhisa T. A novel pathogenesis of megacolon in Ncx/Hox11L.1 deficient mice. *J Clin Invest*. 1997;100(4):795-801.
40. Shirasawa S, Yunker AM, Roth KA, Brown GA, Horning S, Korsmeyer SJ. Enx (Hox11L1)-deficient mice develop myenteric neuronal hyperplasia and megacolon. *Nat Med*. 1997; 3(6):646-50.
41. Costa M, Fava M, Seri M, Cusano R, Sancandi M, Forabosco P, Lerone M, Martucciello G, Romeo G, Ceccherini I. Evaluation of the HOX11L1 gene as a candidate for congenital disorders of intestinal innervation. *J Med Genet*. 2000; 37(7):E9.

42. Yamataka A, Hatano M, Kobayashi H, Wang K, Miyahara K, Sueyoshi N, Miyano T. Intestinal neuronal dysplasia-like pathology in *Ncx/Hox11L.1* gene-deficient mice. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(8):1293-6.
43. Yanai T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T, Hayakawa T, Satoh K, Kase Y, Hatano M. Acetylcholine-related bowel dysmotility in homozygous mutant *NCX/HOX11L.1*-deficient (*NCX*^{-/-}) mice-evidence that acetylcholine is implicated in causing intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(6):927-30.
44. Sacher P, Briner J, Hanimann B. Is NID a primary disease or a secondary phenomenon? *Eur J Pediatr Surg*. 1993; 3:228-30.
45. Schofield DE, Yunis EJ. Intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12(2):182-9.
46. Holschneider AM, Pfrommer W, Gerresheim B. Results in the treatment of anorectal malformations with special regard to the histology of the rectal pouch. *Eur J Pediatr Surg*. 1994;4(5):303-9.
47. Lumb PD, Moore L. Are giant ganglia a reliable marker of intestinal neuronal dysplasia type B (IND B)? *Virchows Arch*. 1998; 432(2):103-6.
48. Pickard LR, Santoro S, Wyllie RG, Haller JA Jr. Histochemical studies of experimental fetal intestinal obstruction. *J Pediatr Surg*. 1981; 16(3):256-60.
49. Gálvez Y, Skába R, Vajtrová R, Frantlová A, Herget J. Evidence of secondary neuronal intestinal dysplasia in a rat model of chronic intestinal obstruction. *J Invest Surg*. 2004; 17(1):31-9.
50. Lassmann G, Wurnig P (1973) Lokale Ganglienzellhyperplasie in der Submucosa am oralen Ende des aganglionären Segmentes bei Morbus Hirschsprung. *Z Kinderchir* 12: 236–243.
51. Puri P, Lake BD, Nixon HH, Mishalany H, Claireaux AE. Neuronal colonic dysplasia: an unusual association of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1977; 12(5):681-5.
52. Meier-Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420(2):171-7. doi: 10.1007/BF02358809. PMID: 1549906.
53. Kobayashi H, Hirakawa H, Surana R, O'Briain DS, Puri P. Intestinal neuronal dysplasia is a possible cause of persistent bowel symptoms after pull-through operation for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg*. 1995 Feb;30(2):253-7; discussion 257-9.
54. Montedonico S, Cáceres P, Muñoz N, Yáñez H, Ramírez R, Fadda B. Histochemical staining for intestinal dysganglionosis: over 30 years experience with more than 1,500 biopsies. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27:479–86.
55. Swaminathan M, Oron AP, Chatterjee S, Piper H, Cope-Yokoyama S, Chakravarti A, Kapur RP. Intestinal Neuronal Dysplasia-Like Submucosal Ganglion Cell Hyperplasia at the Proximal Margins of Hirschsprung Disease Resections. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(6):466-76.

56. Hanimann B, Inderbitzin D, Briner J et al (1992) Clinical relevance of Hirschsprung-associated neuronal intestinal dysplasia (HANID). *Eur J Pediatr Surg* 2(3):147–149.
57. Moore SW, Laing D, Kaschula RO, Cywes S. A histological grading system for the evaluation of co-existing NID with Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg*. 1994;4(5):293-7.
58. 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):572-4.
59. Schulten D, Holschneider AM, Meier-Ruge W. Proximal segment histology of resected bowel in Hirschsprung's disease predicts postoperative bowel function. *Eur J Pediatr Surg*. 2000 Dec;10(6):378-81. doi: 10.1055/s-2008-1072395. PMID: 11215779.
60. Schmittenbecher PP, Sacher P, Cholewa D, Haberlik A, Menardi G, Moczulski J, Rumlova E, Schuppert W, Ure B. Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia- a frequent association with implications for the postoperative course. *Pediatr Surg Int* (1999) 15: 553±558.
61. 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.
62. Schäppi MG, Staiano A, Milla PJ, Smith VV, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Vandenplas Y, Koletzko S. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 57(5):677-86.
63. Hall NJ, Kufeji D, Keshtgar A. Out with the old and in with the new: a comparison of rectal suction biopsies with traditional and modern biopsy forceps. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(2):395-8.
64. Kobayashi H, O'Briain DS, Hirakawa H, Wang Y, Puri P. A rapid technique of acetylcholinesterase staining. *Arch Pathol Lab Med*. 1994; 118(11):1127-9.
65. Templeton JM Jr, Ditesheim JA. High imperforate anus-quantitative results of long-term fecal continence. *J Pediatr Surg*. 1985 Dec;20(6):645-52.
66. Chumpitazi BP, Lane MM, Czyzewski DI, Weidler EM, Swank PR, Shulman RJ. Creation and initial evaluation of a stool form scale for children. *J Pediatr* 2010;157: 594-7.
67. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr* 2011;159:437-41.
68. Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, Oliveira Junior WE, Comes GT, Cassettari VMG, Self MM, Lourenção PLTA. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Mar 15. pii: S0021-7557(17)31151-8.
69. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999; 37:126-39.

70. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. [Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales]. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:308-15.
71. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts IS, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55.e2.
72. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
73. Rintala RJ, Lindahl H. Is normal bowel function possible after repair of intermediate and high anorectal malformations? *J Pediatr Surg*. 1995;30:491-4.
74. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg*. 2010;252:977-81.
75. Fernández Ibieta M, Sánchez Morote JM, Martínez Castaño I, Cabrejos Perotti K, Reyes Ríos P, Rojas Ticona J, et al. Quality of life and long term results in Hirschsprung's disease (Article in Spanish). *Cir Pediatr*. 2014;27:117-24. Spanish.
76. Lourenção PLTA, Ortolan EVP, Rosa LLM, Angelini MC, Terra SA, Rodrigues MAM. Long-term follow-up of patients with intestinal neuronal dysplasia type B: Protocol for an observational, ambispective, and comparative study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7485.
77. Tran K, Staller K, Macklin E, Goldstein A, Belkind-Gerson J, Kuo B. Need for rectal biopsy for childhood constipation predicts severity of illness and need for laxatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:834-9.
78. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329-41.
79. Duhamel, B. Une nouvelle opération pour le megacôlon congénital: L'abaissement rétro- rectale et trans-anale du côlon, et son application possible au traitement de quelques autres malformatos. *Presse Med*. 1956; 64: 2249-50.
80. Granero Cendón R, Millán López A, Moya Jiménez MJ, López Alonso M, De Agustín Asensio JC. [Intestinal neuronal dysplasia: association with digestive malformations]. *Cir Pediatr*. 2007;20:166-8. Spanish.
81. Suita S, Taguchi T, Satoshi I, Nakatsuji T. Hirschsprung's disease in Japan: analysis of 3852 patients based on a nationwide survey in 30 years. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(1):197-202.
82. Best KE, Addor MC, Arriola L, Balku E, Barisic I, Bianchi F, Calzolari E, Curran R, Doray B, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Bergman J, Khoshnood B, Klungsoyr K, Martos C, Materna-Kiryluk A, Matias Dias C, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Sipek A,

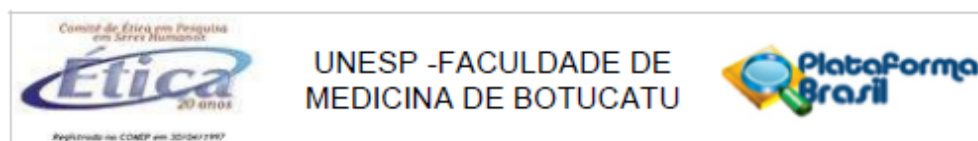
- Thompson R, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Rankin J. Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014 Sep;100(9):695-702. doi: 10.1002/bdra.23269. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25066220.
83. Pini Prato A, Rossi V, Mosconi M, Holm C, Lantieri F, Griseri P, Ceccherini I, Mavilio D, Jasonni V, Tuo G, Derchi M, Marasini M, Magnano G, Granata C, Ghiggeri G, Priolo E, Sposetti L, Porcu A, Buffa P, Mattioli G. A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Nov 23;8:184. doi: 10.1186/1750-1172-8-184. PMID: 24267509; PMCID: PMC4222065.
84. Menezes M, Puri P. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *J Pediatr Surg*. 2005 May;40(5):810-2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.01.048. PMID: 15937820.
85. Ambartsumyan, L.; Smith, C.; Kapur, R. P. Diagnosis of Hirschsprung Disease. *Pediatric and Developmental Pathology* 2020, Vol. 23(1) 8–22. DOI: 10.1177/1093526619892351
86. Kyrklund K, Sloots CEJ, de Blaauw I, Bjørnland K, Rolle U, Cavalieri D, Francalanci P, Fusaro F, Lemli A, Schwarzer N, Fascetti-Leon F, Thapar N, Johansen LS, Berrebi D, Hugot JP, Crétolle C, Brooks AS, Hofstra RM, Wester T, Pakarinen MP. ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):164.
87. Wu XJ, Zhang HY, Li N, Yan MS, Wei J, Yu DH, Feng JX. A new diagnostic scoring system to differentiate Hirschsprung's disease from Hirschsprung's disease-allied disorders in patients with suspected intestinal dysganglioneosis. *Int J Colorectal Dis*. 2013 May;28(5):689-96. doi: 10.1007/s00384-013-1691-z. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23568714.
88. Sahu RK, Kothari S, Rahaman R, et al. Evaluation of suspicious Hirschsprung disease in children using radiologic investigation method: a prospective observational study. *Int Surg J* 2017;4:1525–31.
89. Comes GT, Ortolan EVP, de Medeiros Moreira MM, de Oliveira Junior WE, Angelini MC, El Dib R, de Arruda Lourenção PLT. Rectal Biopsy Technique for the Diagnosis of Hirschsprung Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Apr 1;72(4):494-500. doi: 10.1097/MPG.0000000000003041. PMID: 33416267.
90. Veras LV, Arnold M, Avansino JR, Bove K, Cowles RA, Durham MM, Goldstein AM, Krishnan C, Langer JC, Levitt M, Monforte-Munoz H, Rabah R, Reyes-Mugica M, Rollins MD 2nd, Kapur RP, Gosain A; American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. Guidelines for synoptic reporting of surgery and pathology in Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2019 Oct;54(10):2017-2023. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.03.010. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30935730; PMCID: PMC6754813.
91. Kapur RP. Practical pathology and genetic of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg*. 2009; 18(4):212-23.

92. Singh SJ, Croaker GD, Manglick P, Wong CL, Athanasakos H, Elliott E, Cass D. Hirschsprung's disease: the Australian Paediatric Surveillance Unit's experience. *Pediatr Surg Int*. 2003; 19(4):247-50.
93. Bradnock TJ, Knight M, Kenny S, Nair M, Walker GM; British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance System. Hirschsprung's disease in the UK and Ireland: incidence and anomalies. *Arch Dis Child*. 2017 Aug;102(8):722-727. doi: 10.1136/archdischild-2016-311872. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28280094; PMCID: PMC5537519.
94. Levitt M, Peña A. Update on pediatric faecal incontinence. *Eur J Pediatr Surg*. 2009 Feb;19(1):1-9. doi: 10.1055/s-2008-1039190. Epub 2009 Feb 16. PMID: 19221945.
95. Loening-Baucke V. Constipation and fecal incontinence. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editors. *Pediatric gastrointestinal and liver diseases*. 4th ed. Philadelphia. Elsevier; 2011. p. 127-35.
96. Langer JC. Surgical approach to Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg*. 2022; 31(2):151156.
97. Nataraja RM, Ferguson P, King S, Lynch A, Pacilli M. Management of Hirschsprung disease in Australia and New Zealand: a survey of the Australian and New Zealand Association of Paediatric Surgeons (ANZAPS). *Pediatr Surg Int*. 2019;35(4):419-423.
98. Zani A, Eaton S, Morini F, Puri P, Rintala R, Heurn EV, Lukac M, Bagolan P, Kuebler JF, Friedmacher F, Wijnen R, Tovar JA, Hoellwarth ME, Pierro A; EUPSA Network Office. European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease. *Eur J Pediatr Surg*. 2017 Feb;27(1):96-101.
99. Seo S, Miyake H, Hock A, Koike Y, Yong C, Lee C, Li B, Pierro A. Duhamel and transanal endorectal pull-throughs for Hirschsprung' Disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr Surg*. 2018; 28:81-8.
100. Mao YZ, Tang ST, Li S. Duhamel operation vs. transanal endorectal pull-through procedure for Hirschsprung disease: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2018 Sep;53(9):1710-1715. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.047. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29137805.
101. De La Torre L, Wehrli LA. Error traps and culture safety in Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg* 2019;28:151–9.
102. Martucciello G, Favre A, Takahashi M, Jasonni V (1995) Immunohistochemical localisation of RET protein in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 30: 433±436
103. Parikh DH, Tam PKH, Velzen DV, Edgar DH (1992) Abnormalities in the distribution of laminin and collagen type IV in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 102: 1236±1241
104. Romanska HM, Bishop AE, Brereton RJ, Spitz L, Polak JM (1993) Immunocytochemistry for neuronal markers shows deficiencies in conventional histology in the treatment of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 28: 1059±1062

105. Yamataka A, Nagaoka I, Miyano T, Yanai T, Fujimoto T, Okazaki T, Yamashita T, Nishiye H (1995) Quantitative analysis of neuronal innervation in the aganglionic bowel of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 30: 260±263
106. Wester T, Granström AL. Hirschsprung disease-Bowel function beyond childhood. *Semin Pediatr Surg.* 2017 Oct;26(5):322-327.
107. Levitt MA, Dickie B, Peña A. Evaluation and treatment of the patient with Hirschsprung disease who is not doing well after a pull-through procedure. *Semin Pediatr Surg.* 2010 May;19(2):146-53.
108. Bongers ME, van Wijk MP, Reitsma JB, et al. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood. *Pediatrics* 2010;126:e156–62.
109. van Ginkel R, Reitsma JB, Bu"ller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125: 357–63
110. Loening-Baucke V. Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling. *Gut* 1989;30:999–1006.
111. Ure B M, Holschneider AM, Schulten D, Meier-Ruge W. Clinical impact of intestinal neuronal malformations: a prospective study in 141 patients. *Pediatr Surg Int* (1997) 12:377-382.
112. Jiang M, Li CL, Cao GQ, Tang ST. Laparoscopic Redo Pull-Through for Hirschsprung Disease Due to Innervation Disorders. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Mar;29(3):424-429. doi: 10.1089/lap.2018.0551. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30461345.

9. Anexos

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação clínica a longo prazo após tratamento cirúrgico de pacientes com Doença de Hirschsprung: a associação de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados?

Pesquisador: Bruna Camargo de Oliveira

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 2

CAAE: 01645218.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.449.599

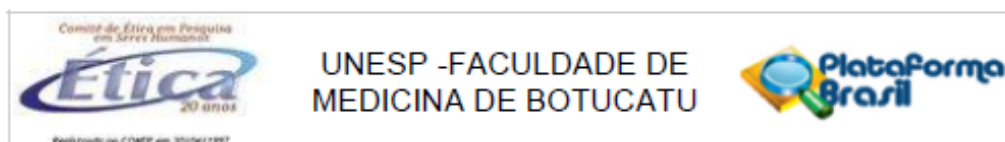
Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda do projeto original. O pesquisador descreve que a Doença de Hirschsprung (DH) é uma doença típica da faixa etária pediátrica que clinicamente se expressa por obstrução intestinal no período neonatal ou constipação intestinal grave na infância. É uma malformação congênita do sistema nervoso entérico que se caracteriza por ausência de células ganglionares nos plexos submucosos e mioentéricos do intestino distal, o que resulta em um segmento aperistáltico e espástico, constituindo-se num verdadeiro obstáculo ao trânsito intestinal. O tratamento da DH é cirúrgico.

A Displasia Neuronal Intestinal do tipo B (DNI-B) é outra patologia pertencente ao grupo das doenças neuromusculares gastrointestinais, caracterizada por complexas alterações do sistema nervoso entérico. Apesar da intensa investigação científica realizada, ainda restam lacunas no que diz respeito a sua definição, etiopatogenia, critérios diagnósticos e possibilidades terapêuticas, sendo o quadro clínico semelhante a DH. Diferentemente do que acontece na DH, não existe um consenso sobre a melhor abordagem terapêutica para pacientes com DNI-B. As duas modalidades utilizadas são o tratamento clínico conservador e o tratamento cirúrgico.

A ocorrência de associação entre DH e DNI-B em um mesmo paciente é cercada por incertezas, desde a potencial origem embriológica comum, até a potencial influência desta associação nos

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.449.599

resultados clínicos, bem como a necessidade ou não de tratamentos complementares em pacientes que apresentem tal associação.

A hipótese do estudo é: A presença associada de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados clínicos, avaliados a longo prazo, de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico adequado para Doença de Hirschsprung?

Trata-se de estudo ambispectivo (retrospectivo e prospectivo), observacional, longitudinal e comparativo. A metodologia apresentada segue as recomendações do "Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)". O cenário do estudo será o HC da Faculdade de Medicina de Botucatu, os dados pregressos serão recuperados dos prontuários dos pacientes, incluindo sinais e sintomas presentes no momento do diagnóstico, antes do tratamento cirúrgico, particularmente aqueles relacionados ao hábito intestinal. No segundo momento, os pacientes serão convidados a participar de uma entrevista semiestruturada, na qual os aspectos relacionados ao funcionamento intestinal e à qualidade de vida serão avaliados, após um intervalo de tempo mínimo de 5 anos após a realização do tratamento cirúrgico.

Nesse momento será realizada uma coleta de amostra de sangue de 10 ml para extração de RNA e análise de expressão de microRNAs (miRNAs) circulantes.

Os materiais de biópsias de reto dos pacientes que aceitaram participar do estudo serão recuperados no Arquivo de Biópsias do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp. Serão coletadas amostras de tecido destes blocos para análise molecular de expressão de miRNAs. O processamento dos materiais e a análise da expressão de miRNAs ocorrerá na Unidade de Pesquisa Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNIPEX).

Estimava-se que pelo menos 70% (48/69 amostras) serão de qualidade e quantidade suficientes para análise molecular de expressão de miRNAs. Pretende-se incluir 10 amostras de tecido retal histologicamente normal, provenientes de blocos cirúrgicos, como controles. Dessa forma, o número total de amostras de tecido a serem analisadas será de 58 amostras de blocos cirúrgicos (30 de DH isolada; 18 de DH + DNI-B e 10 controles).

Serão incluídos 69 pacientes, com idade entre 0 a 15 anos, submetidos a tratamento cirúrgico para DH, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, no período de 1998 a 2010. Os pacientes serão divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou não de DNI-B associada. O Grupo DH isolada será composto por 43 pacientes e o Grupo DH + DNI-B, composto por 26.

Os dados serão analisados levando-se em consideração dois momentos distintos de avaliação. Será realizada estatística descritiva e analítica para comparação dos grupos.

Endereço: Chácara Butignoll, s/n

Bairro: Rubião Junior

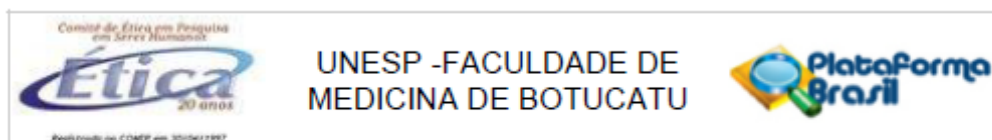
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.449.599

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os resultados clínicos à longo prazo, após tratamento cirúrgico, de pacientes com DH associada à DNI-B com pacientes com DH isolada. Tendo como objetivos específicos:

Comparar os resultados relativos à qualidade de vida à longo prazo, após o tratamento cirúrgico, de pacientes com DH associada à DNI-B e de pacientes com DH isolada;

Comparar os parâmetros clínicos, apresentados antes do tratamento cirúrgico, pelos pacientes com DH associada à DNI-B e pelos pacientes com DH isolada;

Comparar a melhora dos sintomas (antes e após o tratamento cirúrgico) entre os de pacientes com DH associada à DNI-B e os pacientes com DH isolada;

Analisar a potencial influência da idade no momento da cirurgia com a presença desta associação e com os resultados clínicos obtidos a longo prazo;

Analisar a potencial influência das técnicas cirúrgicas utilizadas sobre os resultados clínicos obtidos à longo prazo;

Analisar a potencial influência da extensão da área com DNI-B nos resultados clínicos obtidos à longo prazo.

Determinar o perfil global de expressão de microRNAs circulantes e em amostras de tecido de reto de pacientes que apresentem esta DH + DNI-B, comparando-o com o perfil de expressão apresentado pelos pacientes diagnosticados com DH isolada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos referem-se à confidencialidade dos dados e da identificação dos pacientes e desconforto associado a punção venosa para coleta de sangue, devidamente esclarecido nos termos de consentimento e assentimento. Será garantida o sigilo destas informações em eventuais publicações científicas resultantes do projeto de pesquisa. Quanto aos benefícios referem-se à promoção do melhor entendimento sobre esta associação de doenças (DH e DNI-B), fornecendo informações relevantes sobre o resultado clínico a longo prazo após o tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

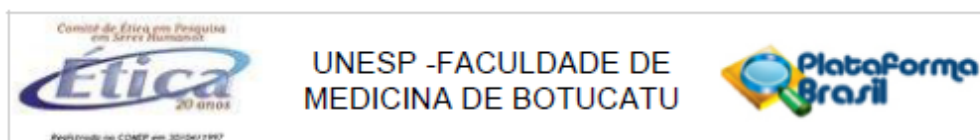
A pesquisa é relevante e adequadamente elaborada. Na emenda acrescentou custos, pois refere que haverá um custo de R\$ 41.000,00 considerando o transporte de pacientes e a análise molecular de microRNA.

O pesquisador informa que foi solicitado financiamento em agência de fomento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação referente a emenda do Projeto acrescenta a autorização do Departamento de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.449.599

Patologia da FMB; carta de apoio da pesquisadora que fará o processamento, extração e análise do RNA; alteração do TCLE e do TALE incluindo a coleta de sangue e explicações sobre todos os procedimentos realizados em forma de convite e com linguagem acessível. Apresenta termo de biorrepositório em função do material biológico que será coletado. Documento da UNIPEX.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADA a emenda apresentada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de JULHO de 2019, o documento enviado na forma de "EMENDA", encontra-se APROVADO.

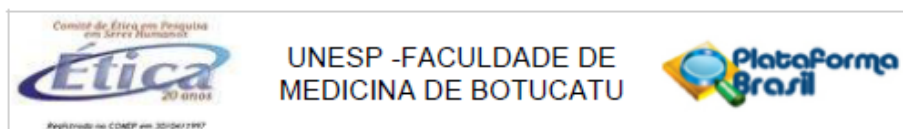
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1360925_E1.pdf	21/05/2019 11:15:34		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorrepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	21/05/2019 11:14:53	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
Outros	emenda_projeto_2019.pdf	21/05/2019 10:44:41	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
Outros	Carta_apoio_projeto_UNIPEX.pdf	21/05/2019 10:41:05	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
Outros	autorizacao_patologia.pdf	21/05/2019 10:40:23	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	termo_de_assentimento_para_maiores_de_11_anos.docx	21/05/2019 10:39:09	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.449.599

Ausência	termo_de_assentimento_para_maiores_de_11_anos.docx	21/05/2019 10:39:09	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.doc	21/05/2019 10:38:50	Pedro Luiz Toledo de Arruda Lourenção	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao.pdf	09/10/2018 22:48:28	Bruna Camargo de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	09/10/2018 22:22:25	Bruna Camargo de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	11/09/2018 22:15:46	Bruna Camargo de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 11 de Julho de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Anexo 2

Escala de Bristol para consistência das fezes modificada para crianças – versão traduzida e adaptada para a língua portuguesa do Brasil *

- 1)  BOLINHAS BEM DURAS, SEPARADAS UMAS DAS OUTRAS E DIFÍCEIS DE SAIR
- 2)  UMA MASSA DURA COM PELOTAS
- 3)  UMA BANANA MACIA E SUAVE
- 4)  PEDAÇOS MOLES E IRREGULARES, UM COCÔ MOLE
- 5)  COCÔ SEM PEDAÇOS SÓLIDOS, TIPO ÁGUA

* Jozala DR, Oliveira ISF, Ortolan EVP, Oliveira Junior WE, Comes GT, Cassettari VMG, Self MM, Lourenção PLTA. Brazilian Portuguese translation, cross-cultural adaptation and reproducibility assessment of the modified Bristol Stool Form Scale for children. J Pediatr (Rio J).

Anexo 3

Questionário Pediátrico sobre qualidade de vida – Peds QLTM versão 4.0 *

Nº de identificação: _____
Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Portuguese (Brazil)

RELATO DOS PAIS sobre O FILHO / A FILHA (5 a 7 anos)**INSTRUÇÕES**

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0 se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se ele / ela **freqüentemente** tem dificuldade com isso
- 4 se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

CAPACIDADE FÍSICA (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas, como apanhar os brinquedos	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

ASPECTO EMOCIONAL (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele /	0	1	2	3	4

ASPECTO SOCIAL (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

ATIVIDADE ESCOLAR (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas atividades escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

N° de identificação: _____
Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Portuguese (Brazil)

RELATO DA CRIANÇA (5 a 7 anos)

Instruções para o entrevistador:

Eu vou te fazer algumas perguntas sobre coisas que podem ser difíceis para algumas crianças. Eu quero saber se cada uma dessas coisas pode ser difícil para você.

Mostre à criança a página com as carinhas e conforme você for lendo as frases abaixo aponte a resposta correspondente.

Se isso nunca é difícil, aponte a carinha sorridente.

Se isso algumas vezes é difícil, aponte a carinha do meio.

Se isso quase sempre é difícil, aponte a carinha zangada.

Eu vou ler as perguntas uma por uma. Quando eu acabar de ler uma pergunta, você vai apontar a resposta para me dizer se isso é difícil para você. Vamos treinar primeiro.

	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
Para você é difícil estalar os dedos?			

Para determinar se a criança respondeu corretamente à pergunta ou não, peça-lhe que mostre como estala os dedos. Repita a pergunta se a criança mostrou uma resposta diferente da ação.

PedsQL 2

Pense em como você tem se sentido durante as últimas semanas. Por favor, escute cada uma das frases com bastante atenção e me conte se cada uma destas coisas é difícil para você.

Depois de ler o item mostre à criança a página com as carinhas. Se ela hesitar ou parecer não saber como responder, leia as opções de resposta enquanto aponta as carinhas.

CAPACIDADE FÍSICA (é difícil...)	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
1. Você acha difícil andar?	0	2	4
2. Você acha difícil correr?	0	2	4
3. Você acha difícil fazer exercícios físicos ou esportes?	0	2	4
4. Você acha difícil levantar coisas pesadas?	0	2	4
5. Você acha difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro?	0	2	4
6. Você acha difícil ajudar nas tarefas domésticas (como apanhar os seus brinquedos)?	0	2	4
7. Você sente dor? (<i>Onde?</i> _____)	0	2	4
8. Você se sente cansado/a demais para brincar?	0	2	4

Lembre-se, você vai me contar se isto tem sido difícil para você durante as últimas semanas.

ASPECTO EMOCIONAL (é difícil...)	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
1. Você sente medo?	0	2	4
2. Você se sente triste?	0	2	4
3. Você sente raiva?	0	2	4
4. Você dorme mal?	0	2	4
5. Você se preocupa com que vai acontecer com você?	0	2	4

ASPECTO SOCIAL (é difícil...)	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
1. Você acha difícil conviver com outras crianças?	0	2	4
2. As outras crianças dizem que não querem brincar com você?	0	2	4
3. As outras crianças implicam com você?	0	2	4
4. As outras crianças fazem coisas que você não consegue fazer?	0	2	4
5. Você acha difícil acompanhar as brincadeiras com outras crianças?	0	2	4

PedsQL 3

ATIVIDADE ESCOLAR (é difícil...)	Nunca	Algumas vezes	Quase sempre
1. Você acha difícil prestar atenção na aula?	0	2	4
2. Você esquece as coisas?	0	2	4
3. Você acha difícil acompanhar a sua turma nas tarefas escolares?	0	2	4
4. Você falta à aula porque você não se sente bem?	0	2	4
5. Você falta à aula porque você tem que ir ao médico ou ao hospital?	0	2	4

Nº de identificação: _____
Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DOS PAIS SOBRE O FILHO / A FILHA (8 a 12 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0 se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se ele / ela **freqüentemente** tem dificuldade com isso
- 4 se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **difículdade** com cada uma das coisas abaixo?

CAPACIDADE FÍSICA (difículdade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

ASPECTO EMOCIONAL (difículdade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele/ela	0	1	2	3	4

ASPECTO SOCIAL (difículdade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outras crianças da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

ATIVIDADE ESCOLAR (difículdade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: _____
Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DA CRIANÇA (8 a 12 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **difficuldade** com cada uma das coisas abaixo?

SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES <i>(difficuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu me sinto cansado/a	0	1	2	3	4

SOBRE MEUS SENTIMENTOS <i>(difficuldade para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS <i>(difficuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. As outras crianças não querem ser minhas amigas	0	1	2	3	4
3. As outras crianças implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

SOBRE A ESCOLA <i>(difficuldades para...)</i>	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: _____
Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DOS PAIS SOBRE O FILHO / A FILHA (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho / a sua filha** pode ter dificuldade.
Por favor, conte-nos se **o seu filho / a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0** se ele / ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele / ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se ele / ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele / ela **freqüentemente** tem dificuldade com isso
- 4** se ele / ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, o seu filho / a sua filha tem tido **difficuldade** com cada uma das coisas abaixo?

CAPACIDADE FÍSICA (difficuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Correr	0	1	2	3	4
3. Praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Sentir dor	0	1	2	3	4
8. Ter pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

ASPECTO EMOCIONAL (difficuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Sentir medo ou ficar assustado/a	0	1	2	3	4
2. Ficar triste	0	1	2	3	4
3. Ficar com raiva	0	1	2	3	4
4. Dormir mal	0	1	2	3	4
5. Se preocupar com o que vai acontecer com ele /	0	1	2	3	4

ASPECTO SOCIAL (difficuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Conviver com outros / outras adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não quererem ser amigos dele / dela	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicarem com o seu filho / a sua filha	0	1	2	3	4
4. Não conseguir fazer coisas que outros / outras adolescentes da mesma idade fazem	0	1	2	3	4
5. Acompanhar os / as adolescentes da idade dele / dela	0	1	2	3	4

ATIVIDADE ESCOLAR (difficuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Quase sempre
1. Prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Esquecer as coisas	0	1	2	3	4
3. Acompanhar a turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Faltar à aula por não estar se sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Faltar à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: _____

Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DO/A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número:

- 0 se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com cada uma das coisas abaixo?

SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição	0	1	2	3	4

SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldades para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros / outras adolescentes	0	1	2	3	4
2. Os outros / as outras adolescentes não querem ser meus amigos / minhas amigas	0	1	2	3	4
3. Os outros / as outras adolescentes implicam comigo	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros / outras adolescentes da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os / as adolescentes da minha idade	0	1	2	3	4

SOBRE A ESCOLA (dificuldades para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar a minha turma nas tarefas escolares	0	1	2	3	4
4. Eu falto à aula por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto à aula para ir ao médico ou ao hospital	0	1	2	3	4

Nº de identificação: _____
Data: _____

PedsQL™

Questionário sobre qualidade de vida para adultos jovens

Version 4.0 – Portuguese for Brazil

RELATO DO ADULTO JOVEM (18 a 25 anos de idade)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade. Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com alguma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um "X" no número

- 0 se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1 se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2 se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3 se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4 se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.
Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

PedsQL 2

Durante o **ÚLTIMO MÊS**, você tem tido **dificuldade** com alguma das coisas abaixo?

SOBRE MINHA SAÚDE E MINHAS ATIVIDADES (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão.	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr.	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar esportes ou fazer exercícios físicos.	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar coisas pesadas.	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou de chuveiro sozinho/a.	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil ajudar nas tarefas domésticas.	0	1	2	3	4
7. Eu sinto dor.	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia ou disposição.	0	1	2	3	4

SOBRE MEUS SENTIMENTOS (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu sinto medo.	0	1	2	3	4
2. Eu me sinto triste.	0	1	2	3	4
3. Eu sinto raiva.	0	1	2	3	4
4. Eu durmo mal.	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo.	0	1	2	3	4

COMO EU CONVIVO COM OUTRAS PESSOAS (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. Eu tenho dificuldade para conviver com outros jovens.	0	1	2	3	4
2. Os outros jovens não querem ser meus amigos.	0	1	2	3	4
3. Os outros jovens implicam comigo.	0	1	2	3	4
4. Eu não consigo fazer coisas que outros jovens da minha idade fazem.	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar os jovens da minha idade.	0	1	2	3	4

SOBRE MEU TRABALHO/MEUS ESTUDOS (dificuldade para...)	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Muitas vezes	Quase sempre
1. É difícil prestar atenção no trabalho ou na aula.	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas.	0	1	2	3	4
3. Eu tenho dificuldade para acompanhar o meu trabalho ou meus estudos.	0	1	2	3	4
4. Eu falto ao trabalho ou à aula por não estar me sentindo bem.	0	1	2	3	4
5. Eu falto ao trabalho ou à aula para ir ao médico ou ao hospital.	0	1	2	3	4

PedsQL 4.0 - (18-25) Não pode ser reproduzido sem autorização prévia. Copyright © 1998 JWVami, Ph.D. Todos os direitos reservados.

PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale - Young Adult (18-25) - Brazil/Portuguese - Version of 11 Dec 08 - Mapi Research Institute.
ID4875 / PedsQL-4.0-Core_Yad_AU4_0_por-BR.doc

10. Apêndices

Apêndice 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você e seu filho (a) estão sendo convidados (as) a participarem como voluntários (as) da pesquisa: **“Avaliação clínica a longo prazo após tratamento cirúrgico de pacientes com Doença de Hirschsprung: a associação de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados?”**. O motivo que nos leva a este estudo é a falta de informações sobre a resposta dos pacientes com Doença de Hirschsprung isolada ou associada à Displasia Neuronal Intestinal do tipo B ao tratamento empregado, após um longo período de tempo. Isto é importante para analisarmos se as respostas dos pacientes que tinham apenas Doença de Hirschsprung é melhor do que quando há associação com Displasia Neuronal Intestinal e, desta forma, melhorarmos o tratamento das crianças acometidas por estas doenças. Nesta pesquisa serão levantadas as crianças com estas doenças que foram tratadas em nosso hospital, no período de 1998 a 2013. Através da pesquisa dos dados dos prontuários destas crianças, nós vamos saber qual foi o tratamento realizado e como é que elas estão hoje em dia. Seu(sua) filho(a) será chamado(a) para uma consulta, onde serão feitas algumas perguntas, principalmente relacionadas ao hábito intestinal, e serão submetidas a um exame físico geral, no qual serão medidos o peso e a altura. Esta consulta terá duração aproximada de 40 minutos, com a aplicação de alguns questionários que deverão ser respondidos. Os dados obtidos (respostas e resultados do exame físico) serão transcritos para um formulário eletrônico. Você acompanhará seu (sua) filho (a) em todos os momentos da consulta. Se durante esta consulta médica for diagnosticado algum problema na saúde da sua criança, relacionada ou não à doença em investigação, será realizado o encaminhamento adequado de seu (sua) filho(a) ao médico especialista responsável.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. Os pesquisadores irão tratar a identidade da criança com padrões profissionais de sigilo. Seu nome e o de seu (sua) filho (a) ou material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você ou seu (sua) filho (a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo será emitido em duas vias, sendo que uma via ficará sob responsabilidade do pesquisador e a outra via será fornecida a você. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

Certificado de Consentimento

Eu, _____, responsável pelo (a) menor _____, fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Responsável	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP

Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo - CEP: 18618-970

Telefones: (14) 3880-1608/3880-1609

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: PEDRO LUIZ TOLEDO DE ARRUDA LOURENÇÃO

Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Avenida Prof. Montenegro, Distrito de Rubião Júnior, s/n - Botucatu - São Paulo – CEP 18.618-970

Telefones: (14) 3880- 1703

E-mail: lourencao@fmb.unesp.br

Apêndice 2

Termo de Assentimento

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“Avaliação clínica a longo prazo após tratamento cirúrgico de pacientes com Doença de Hirschsprung: a associação de Displasia Neuronal Intestinal do tipo B piora os resultados?”**. Neste estudo queremos saber mais sobre a resposta dos pacientes com Doença de Hirschsprung isolada ou associada à Displasia Neuronal Intestinal do tipo B ao tratamento empregado, após um longo período de tempo. Isto é importante para analisarmos se as respostas dos pacientes que tinham apenas Doença de Hirschsprung é melhor do que quando há associação com Displasia Neuronal Intestinal e, desta forma, melhorarmos a tratamento das crianças acometidas por estas doenças. Eu vou te informar sobre esta pesquisa e te convidar a participar conosco. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo o seu acordo. Se você concordar em participar da pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não desejar fazer parte da pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Você pode discutir qualquer coisa deste formulário com seus pais, amigos ou qualquer um com quem você se sentir a vontade de conversar. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir imediatamente. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça para que eu pare a qualquer momento e assim eu te explicarei.

Através desta pesquisa nós queremos descobrir como é a resposta ao tratamento de pacientes que apresentaram estas doenças. Para isto, nós vamos convocar todas as crianças que tiveram estas doenças e foram tratadas em nosso hospital, no período de 1998 a 2013 e vamos pesquisar nos prontuários destas crianças qual foi o tratamento realizado e como é que elas estão hoje em dia. Além disso, estas crianças passarão por uma consulta, na qual responderão algumas perguntas para o médico, principalmente relacionadas sobre o seu hábito intestinal, ou seja, como estão evacuando e passarão por um exame físico simples, na qual serão medidos o peso e altura.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa por fazer parte deste grupo de crianças, que passaram por tratamento para esta doença, neste hospital. Nada acontecerá além do que habitualmente ocorre em uma consulta médica, que deve durar aproximadamente 40 minutos. Participando desta pesquisa você estará ajudando na melhora do tratamento para as crianças com esta doença. Além disso, se durante este exame médico for descoberto algum problema em sua saúde, você será encaminhado ao médico especialista responsável.

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não compartilharemos informação sobre você para qualquer um que não trabalha na pesquisa. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Depois que a pesquisa acabar, os resultados serão informados para você e para seus pais. Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar da pesquisa, é seu direito e nada mudará no seu tratamento de saúde. Mesmo assim, este serviço de saúde estará disponível para você. Até mesmo se você

disser "sim" agora, poderá mudar de idéia depois, sem nenhum problema. Você pode me perguntar agora ou depois fazer as perguntas para outros membros da equipe da pesquisa. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver.

Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você.

Certificado do Assentimento

Eu entendi que a pesquisa é sobre uma doença chamada Displasia Neuronal Intestinal e que objetiva descobrir a melhor forma de tratamento para as crianças com esta doença. Eu entendi que participarei de uma consulta médica, respondendo algumas perguntas e passarei por um exame físico e que os dados do meu prontuário serão consultados. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Botucatu, ____ de _____ de ____.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU - UNESP

Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo - CEP: 18618-970

Telefones: (14) 3880-1608/3880-1609

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: PEDRO LUIZ TOLEDO DE ARRUDA LOURENÇÃO

Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp

Avenida Prof. Montenegro, Distrito de Rubião Júnior, s/n - Botucatu - São Paulo – CEP 18.618-970

Telefones: (14) 3880- 1703/ E-mail: lourencao@fmb.unesp.br

Apêndice 3

Questionário dirigido

1. Quantas vezes você evacua por dia? _____
2. Você perde fezes nas roupas íntimas sem perceber? ☐ Sim ☐ Não Se sim, quantas vezes por dia? _____
3. Isto vem, de alguma maneira, atrapalhando a sua vida? ☐ Sim ☐ Não
4. Você tem que usar fraldas? ☐ Sim ☐ Não
5. Você faz uso de alguma medicação para o hábito intestinal? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, qual(is) ? _____
6. Há necessidade de alguma dieta especial? ☐ Sim ☐ Não Se sim, qual(is)? _____
7. Você tem dores abdominais? ☐ Sim ☐ Não Se sim, com que frequência? _____
8. Depois da cirurgia, alguma vez precisou procurar o hospital por algum sintoma abdominal (dor abdominal, vômitos, parada da eliminação de gases e fezes?) ☐ Sim ☐ Não Se sim, quantas vezes? _____
9. Você tem ou teve problemas com assaduras na região perianal? ☐ Sim ☐ Não
10. Faz tratamento para isto? ☐ Sim ☐ Não Se sim, qual(is)? _____
11. Você perde urina nas roupas íntimas sem perceber? ☐ Sim ☐ Não Se sim, quantas vezes por dia? _____
12. Isto vem, de alguma maneira, atrapalhando a sua vida? ☐ Sim ☐ Não
13. Você possui vida sexual ativa? ☐ Sim ☐ Não Se sim, já teve algum problema relacionado a isto? ☐ Sim ☐ Não
14. Faz uso de alguma medicação regularmente? ☐ Sim ☐ Não Se sim, qual(is)? _____
15. Tem algum outro problema de saúde que vem exigindo acompanhamento médico? ☐ Sim ☐ Não
Se sim, qual(is)? _____
16. Você está satisfeito com o resultado do tratamento realizado? ☐ Sim ☐ Não
17. Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Apêndice 4

Avaliação Quantitativa de Incontinência Fecal Escore Templeton & Ditesheim, 1985*

1. Treinamento de toilet para evacuações	
(A) bem sucedido	1.0
(B) às vezes bem sucedido (tem consciência da evacuação iminente)	0.5
(C) sem consciência da evacuação iminente	0
2. Acidentes	
(A) sem acidentes ou raros	1.0
(B) 3 acidentes por semana, ou menos	0.5
(C) mais de 3 acidentes por semana	0
3. Necessidade de reforço de roupas íntimas ou forros	
(A) nunca	1.0
(B) somente quando apresenta diarreia	0.5
(C) sempre	0
4. Problemas sociais	
(A) nenhum	1.0
(B) odor é infrequente: não perde escola, mas não dorme fora de casa	0.5
(C) odor é frequente: afeta escola e brincadeiras	0
5. Restrição de atividades	
(A) nenhuma	0.5
(B) evita natação, esportes...	0
6. Dermatite perianal (assaduras)	
(A) não são problemas habituais	0.5
(B) são problemas frequentes	0

Pontuação: 0-5

CONTINÊNCIA: BOA (4-5); RAZOÁVEL (1-3.5); POBRE (0-1.5)

* versão adaptada pelo autor.

Templeton JM Jr, Ditesheim JA. High imperforate anus--quantitative results of long-term fecal continence. J Pediatr Surg. 1985 Dec;20(6):645-52.

Apêndice 5

Bowel Function Score *

Fator	Escore
Capacidade de conter a defecação	
- sempre	3
- problemas < 1x/semana	2
- problemas semanais	1
- sem controle voluntário	0
Sente a vontade de defecar	
- sempre	3
- a maior parte das vezes	2
- incerto	1
- ausente	0
Frequência de evacuações	
- todos os dias à duas vezes por dia	2
- mais frequentemente	1
- menos frequentemente	1
Episódios de perdas fecais	
- nunca	3
- "borra" < 1x/semana, sem necessidade de trocar roupa íntima	2
- "borra" e tem perdas frequentes, precisa trocar roupa íntima	1
- perdas diárias, precisa de uso de protetores de roupa íntima	0
Acidentes	
- nunca	3
- < 1x/semana	2
- semanais, frequentemente uso de protetores de roupa íntima	1
- diários, uso de protetores de roupa íntima de dia e a noite	0
Constipação	
- sem constipação	3
- tratada com dieta	2
- tratada com laxantes	1
- tratada com lavagens intestinais	0
Problemas sociais	
- sem problemas sociais	3
- algumas vezes (cheiros desagradáveis)	2
- problemas causando restrições na vida social	1
- problemas sociais maiores/ problemas psicológicos	0

* versão adaptada pelo autor.

Adaptada de Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, et al. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. Ann Surg 2010;252:977–81.