MANUAL ACADÊMICO DE GASTROENTEROLOGIA

O que todo estudante de Medicina deve saber

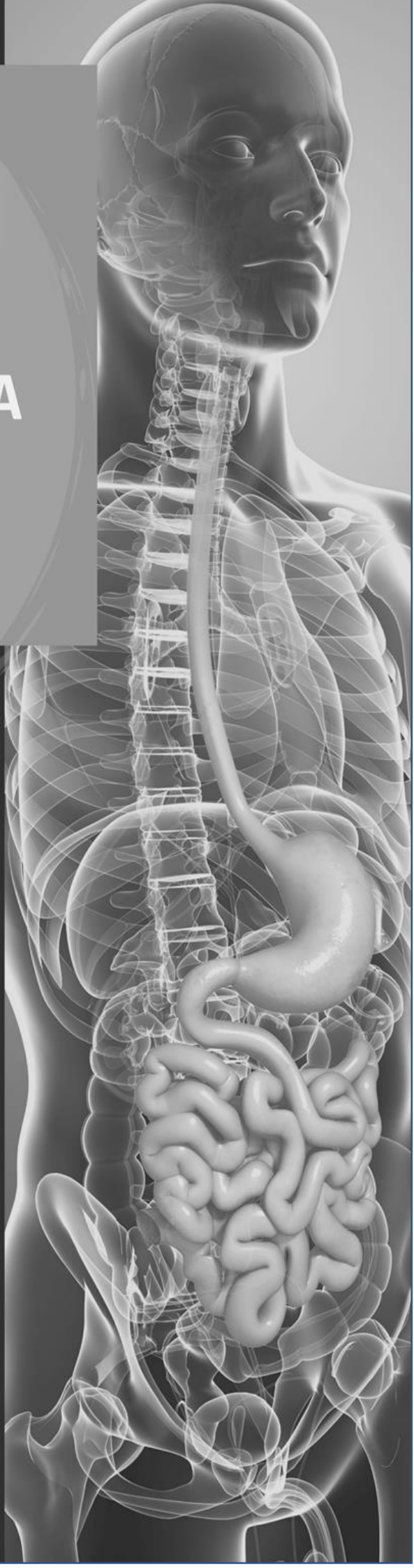
Amanda dos Santos Tiodózio
Brisa de Almeida Möllmann
Giovanna Tramujas Kafka
Giulienny Maria A Gonçalves
Maria Julia de M Campos Roth
Mariana Rotava C Soares

LIGA DO APARELHO DIGESTIVO
LIGASTRO
PUCPR

EDITORA PASTEUR

MANUAL ACADÊMICO DE GASTROENTEROLOGIA

O que todo estudante de Medicina deve saber



Autores

Amanda dos Santos Tiodózio
Brisa de Almeida Möllmann
Giovanna Tramujas Kafka
Giulienny Maria A Gonçalves
Maria Julia de M Campos Roth
Mariana Rotava C Soares

Coautores

Alice Corrêa Lunedo
Fernanda Menon E Fortes
Fernanda Wanka Laus
Isabella Elisa Joanico
Luize Kremer Gamba
Maria Vitória F Patto
Paula Haus de Oliveira

LIGA DO APARELHO DIGESTIVO
LIGASTRO
PUCPR

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Autores
Revisão – Corpo Editorial

Editor Chefe:
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial e Organizadores:
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)
www.editorapasteur.com.br
@editorapasteur

T594 Tiodózio, Amanda dos Santos.
Manual Acadêmico de Gastroenterologia / Amanda dos Santos Tiodózio, et al. 1. ed. 2. Vol. - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 146 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/529789
ISBN: 978-65-86700-19-0

1. Medicina 2. Gastroenterologia 3. Clínica I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

Sumário

CAPÍTULO 01
DISTÚRBIOS MOTORES PRIMÁRIOS DO ESÔFAGO 06

CAPÍTULO 02
DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DISPEPSIA..... 10

CAPÍTULO 03
DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA 18

CAPÍTULO 04
CÂNCER DE ESÔFAGO 23

CAPÍTULO 05
CÂNCER GÁSTRICO 27

CAPÍTULO 06
DIARREIAS 36

CAPÍTULO 07
SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL..... 47

CAPÍTULO 08
DOENÇA CELÍACA 53

CAPÍTULO 09
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS 57

CAPÍTULO 10
POLIPOSE INTESTINAL 64

CAPÍTULO 11
DOENÇA DIVERTICULAR 68

CAPÍTULO 12
CÂNCER COLORRETAL 79

CAPÍTULO 13
HEMORRAGIA DIGESTIVA 88

CAPÍTULO 14
HEPATITES VIRAIS 97

CAPÍTULO 15
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ... 106

CAPÍTULO 16
CIRROSE HEPÁTICA 114

CAPÍTULO 17
COLELITÍASE E COLECISTITE 122

CAPÍTULO 18
PANCREATITES 134

Prefácio

O intuito inicial do livro “Manual Acadêmico de Gastroenterologia” era fornecer aos nossos atuais e futuros ligantes um material de qualidade que englobasse os temas principais da Gastroenterologia. Contudo, durante o processo de construção do livro, verificamos que os conteúdos que o constituem são de extrema importância para todos os acadêmicos. Visando fornecer uma fonte confiável de conhecimento, decidimos democratizar seu acesso, a fim de abranger todos os universitários que se interessem pelos temas. Com isso, objetivamos contribuir, mesmo que em pequena monta, com a formação de médicos das mais diversas especialidades para que saibam ao menos diagnosticar, encaminhar e até possivelmente tratar as doenças mais prevalentes do trato digestório.

Não poderia deixar de agradecer à toda a diretoria 2020-2021, assim como às ligantes da LIGASTRO PUCPR e, em especial, nossa orientadora: Dra. Caroline Ehlke Gonzaga, a qual não mede esforços para auxiliar-nos em todas as demandas, sendo uma mãe para a liga. Além disso, nosso muito obrigada também se dirige aos professores Dr. Flávio Heuta Ivano, Dr. Eron Fábio Miranda, Dr. Jean Rodrigo Tafarel e Dr. Paulo Gustavo Kotze, os quais estão sempre dispostos a nos conduzir na ampliação do conhecimento nas áreas da Gastroenterologia, Hepatologia, Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia. Vocês, juntamente com a Dra. Caroline, são nossos grandes exemplos de profissionais e seres humanos. Ademais, nossa gratidão também à Dra. Sarah Pacher, fundadora de nossa liga em meados de 2016.

Nossos agradecimentos ainda aos nossos pais/responsáveis pela oportunidade do estudo.

Em nome de todas as autoras, digo: estamos muito felizes em poder tornar este projeto em algo sólido e de qualidade. Esperamos que tal livro seja de grande valia a todos na busca do conhecimento do aparelho digestivo.

Amanda dos Santos Tiodózio, acadêmica de Medicina e Presidente da LIGASTRO PUCPR, gestão 2020-2021.

Capítulo 01

DISTÚRBIOS MOTORES PRIMÁRIOS DO ESÔFAGO

▪ ACALÁSIA

Etiologia e epidemiologia

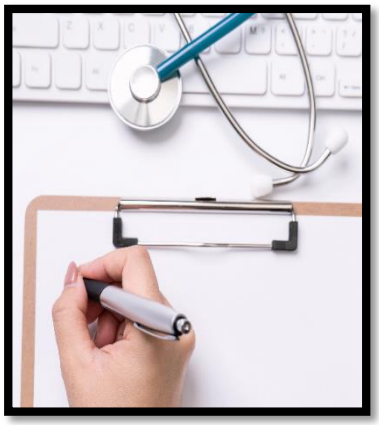
Acalásia é o principal distúrbio primário do esôfago, apresentando uma incidência anual aproximada de 1/100 mil pessoas. Em locais onde a doença de Chagas é endêmica, como no Brasil, a prevalência é de 7 a 13 por 100.000 habitantes. A etiologia pode ser idiopática, sendo mais comumente encontrada em países desenvolvidos, acometendo pacientes geralmente na faixa etária adulto-jovem. Em países subdesenvolvidos, ganha importante espaço a doença de Chagas que ocupa a segunda etiologia mais comum de acalásia, acometendo normalmente, pacientes mais idosos e de níveis socioeconômicos mais baixos.

Fisiopatologia

Diversas alterações podem ser encontradas em diversos graus no quadro de acalásia como, por exemplo, a hipertonia do Esfíncter Esofagiano Inferior (EEI) e a peristalse anormal do esôfago. No entanto, a principal característica consiste no déficit de relaxamento fisiológico do EEI durante a deglutição, condição presente em todos os casos. Essas modificações são consequência de um processo degenerativo do plexo de Auerbach, levando ao não relaxamento do EEI e, consequentemente, à obstrução da passagem do conteúdo alimentar. Indiretamente, a permanência desse quadro pode levar à lesão da via nervosa responsável pela peristalse esofagiana, apresentando em maior grau as demais alterações.

Quadro clínico

A disfunção do EEI provoca disfagia de condução para sólidos e, posteriormente, para líquidos. O quadro ocorre de maneira insidiosa, levando anos para a apresentação clássica que pode envolver: perda de peso (leve a moderada), sialorreia, regurgitação, tosse, broncoespasmo, broncoaspiração, pneumonia, bronquiectasias, halitose e dor torácica. Podendo ainda cursar com o desenvolvimento de carcinoma escamoso, devido à irritação persistente da mucosa esofágica pelo conteúdo alimentar represado.



Diagnóstico

O método padrão ouro para o diagnóstico de acalásia é a esofagomanometria que evidencia a perda do relaxamento do EEI em resposta à deglutição e pode indicar graus variados de hipertonia do EEI, aperistalse ou ausência de contrações progressivas eficazes. Contudo, o diagnóstico também pode ser sugerido por meio da radiografia simples, esofagografia baritada e da endoscopia alta.

Tratamento

Nos quadros leves a moderados pode ser utilizada a terapia com drogas que diminuem a pressão na musculatura lisa do EEI, causando seu relaxamento. São representadas pelos nitratos e antagonistas do canal de cálcio e podem ser associadas aos medicamentos procinéticos para melhorar a motilidade esofágica. A dilatação esofágica, que consiste na insuflação de um balão no EEI para relaxar o esfíncter através do rompimento de algumas fibras, pode ser empregado com o objetivo de trazer o alívio dos sintomas. Contudo, apresenta grandes taxas de recidiva (com duração aproximada de 1 a 2 anos). Assim como a dilatação pneumática, a aplicação de Botox é uma alternativa efetiva para a obtenção de relaxamento do esfíncter, embora pouco duradoura (4 a 6 meses).

Por fim, podem ser realizados procedimentos cirúrgicos sobre a transição esofagogástrica, por exemplo, a cardiomiotomia à Heller, técnica que consiste na secção das fibras musculares lisas do EEI. Costumeiramente realizado de 5 a 6 cm no esôfago inferior e 3 cm na cárdia, abrangendo a área que possivelmente corresponde ao EEI com uma abertura muscular de 9 cm de comprimento e 1 cm de largura na porção inferior do esôfago, incluindo a junção esofagogástrica. Outra opção cirúrgica consiste na esofagectomia, realizada em casos mais avançados como por exemplo, no esôfago megadólico.

▪ ESPASMO ESOFAGIANO DIFUSO

Etiologia e epidemiologia

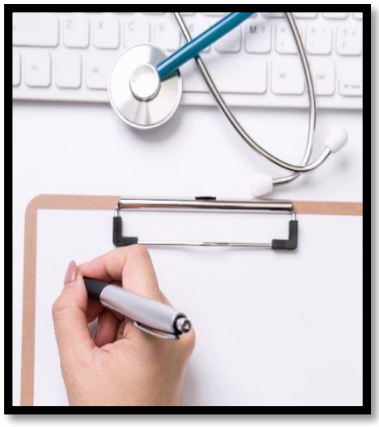
Definida como uma doença motora do esôfago devido a um distúrbio neurogênico em que o peristaltismo normal é substituído por contrações vigorosas, não propulsivas/peristálticas e incoordenadas. O espasmo esofagiano difuso é mais frequente na faixa etária idosa (50 anos de idade ou mais), sendo mais raro do que a acalásia.

Fisiopatologia

A causa específica da doença ainda não é conhecida, mas sabe-se que envolve a destruição intensa dos axônios do plexo de Auerbach, podendo cursar para o desenvolvimento da acalásia.

Quadro clínico

A apresentação típica é dor torácica retroesternal que pode durar de segundos a minutos, irradiar ou não para os membros, costas e mandíbula, estando associada à disfagia para líquidos e sólidos (sintomas que podem estar ausentes). Ocorre em repouso e de modo esporádico, sendo o principal diagnóstico diferencial para o quadro de angina típica.



Diagnóstico

Assim como na acalásia, o método padrão ouro para o diagnóstico de espasmo esofagiano difuso é a manometria esofágica que apresenta contrações fortes de grande amplitude, não peristálticas e que iniciam de forma simultânea na parte superior, média e inferior do esôfago. Os achados não são específicos da doença e algumas condições como esofagite de refluxo, amiloidose e outras que causam alterações semelhantes, devem ser descartadas primariamente. Além disso, o exame pode não apresentar alterações se o paciente o realizar quando assintomático. Neste caso, pode ser utilizado testes provocativos como a dilatação esofágica por balão e a administração de betanecol. Outro método que pode sugerir o diagnóstico é o esofagograma baritado que mostra uma imagem conhecida como "esôfago em saca-rolha" ou em "contas de rosário".

Tratamento

Durante o espasmo, fármacos que relaxam a musculatura podem ser utilizados (nitratos e antagonistas do canal de cálcio). A dilatação esofágica e a aplicação de Botox são alternativas efetivas para os casos refratários. Por apresentar uma relação tênue com os distúrbios psicossomáticos como a ansiedade e a depressão, o método terapêutico deve contemplar a orientação do paciente sobre sua condição e a necessidade de evitar alimentos associados ao desenvolvimento do quadro, bem como a terapia com ansiolíticos e o acompanhamento clínico. Em alguns casos, pode sobrevir a necessidade de tratamentos das condições associadas ou cirúrgicos

REFERÊNCIAS

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. V. 2.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 02

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DISPEPSIA

▪ DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A DRGE consiste em uma condição na qual ocorre o refluxo do conteúdo gástrico, causando desconforto para o paciente. O diagnóstico da DRGE é muito comum na gastroenterologia, apresentando prevalência de 12% na população urbana, levando em conta os sintomas típicos. Estima-se que, considerando os sintomas atípicos, esse percentual gire em torno de 20%. Os fatores de risco para a DRGE são: sexo feminino, gravidez, obesidade, hérnia de hiato, fatores genéticos e idade avançada.

Fisiopatologia

A DRGE pode ocorrer devido a três principais fatores:

Relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior

Esse é o mecanismo mais frequentemente encontrado nos pacientes com DRGE, ocorrendo em 60 a 80% dos casos.

Hipotonia do esfíncter esofágico inferior

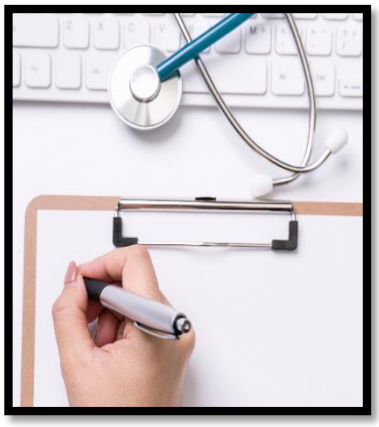
O refluxo tende a ser mais intenso, pois o EEI se encontra constantemente hipotônico. Na maioria dos casos, a causa dessa hipotonia não é identificada, mas pode decorrer de lesões cirúrgicas, esclerose sistêmica, uso de fármacos miorrelaxantes, tabagismo e drogas anticolinérgicas.

Hérnia de hiato

O hiato diafragmático tem função importante no impedimento do refluxo do conteúdo gástrico. Quando ocorre a hérnia, essa barreira fisiológica fica prejudicada, favorecendo o refluxo. No entanto, nem todo paciente com hérnia de hiato apresentará refluxo.

Classificação

A DRGE pode ser classificada em: doença erosiva (quando há evidência de erosão ao exame endoscópico) e não erosiva (quando há ausência de erosão ao exame endoscópico).



Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE inicia-se na anamnese ao identificar e definir a intensidade e a frequência dos sintomas apresentados pelo paciente. Os sintomas da DRGE podem ser classificados em: típicos (pirose, regurgitação e sialorreia) e atípicos (disfagia, epigastralgia, asma, rouquidão, dor torácica, tosse crônica). Quando os sintomas típicos concomitantemente existem, as chances de o paciente ter DRGE são de 90%. Na presença dos sintomas, o médico pode solicitar alguns exames:

Teste terapêutico com inibidores da bomba de prótons (IBP)

Se baseia na prescrição de IBP em dose plena por 4 semanas. Se houver melhora dos sintomas, fecha-se o diagnóstico de DRGE. É indicado para pacientes com menos de 45 anos de idade com sintomas típicos da doença. Alguns pacientes podem não apresentar resposta ao teste pelo fato de necessitarem de doses maiores para o controle dos sintomas.

Endoscopia digestiva alta (EDA)

Não é necessária para o diagnóstico. No entanto, o III Consenso da DRGE Brasileiro recomenda que a EDA seja realizada antes do início do tratamento. A endoscopia evidenciará possíveis lesões causadas pelo refluxo como a erosão da mucosa esofágica. No entanto, grande parte dos pacientes não apresenta nenhuma anormalidade na endoscopia, ou apresentam anormalidades inespecíficas como o eritema e o edema. Nesses casos, é a ausência de anormalidades associadas à presença dos sintomas que fecha o diagnóstico de DRGE não erosiva.

Biópsia

Não é necessária para o diagnóstico e deve ser solicitada caso o paciente apresente doença erosiva.

pHmetria

É considerado o exame padrão ouro para o diagnóstico da DRGE. Esse exame identificará a ocorrência do refluxo através da medida do pH esofágico. É indicada em

casos de pacientes com apresentações atípicas da doença; com endoscopia negativa e sintomas típicos refratários ao tratamento com IBP; pacientes persistentemente assintomáticos no pós-operatório. *A maioria dos pacientes não necessita de exames complementares para a realização do diagnóstico.*

Diagnósticos diferenciais

Esofagite eosinofílica, esofagite infecciosa, úlcera péptica, distúrbios motores do esôfago, doença arterial coronariana, dispepsia não ulcerosa e doenças do trato biliar.

Tratamento

Os principais objetivos são controlar os sintomas, manter a mucosa esofágica cicatrizada e evitar complicações futuras. Pode ser baseada no tratamento clínico e cirúrgico.

A abordagem clínica traz benefícios para a maioria dos pacientes e abrange medidas farmacológicas e não farmacológicas. As medidas não farmacológicas consistem na mudança do estilo de vida como: evitar alimentos que promovam os sintomas, elevação da cabeceira da cama, cessar o tabagismo, perda de peso e evitar deitar-se nas duas horas seguidas às refeições (pacientes obesos e com sobrepeso).

O tratamento farmacológico pode ser feito com: antiácidos (pouco usados, servindo apenas para o controle imediato dos sintomas), alginato, bloqueadores dos receptores H_2 (apresentam bons resultados em casos de esofagite leve, mas não são os medicamentos de escolha em casos de esofagite moderada ou grave), procinéticos (eficazes para o alívio da pirose, mas não tem função na cicatrização da mucosa) e os IBPs (classe de escolha para o tratamento da DRGE).

O tratamento da fase aguda com IBP é realizado em dose plena, em ciclos de 4 a 8 semanas, sendo recomendável a sua ingestão em jejum, cerca de 30 a 60 minutos antes da alimentação. São indicados em dose plena para o tratamento de DRGE não complicada ou em dose dobrada para os casos de pacientes com complicações (Tabela 1).

O tratamento cirúrgico da DRGE é controverso, mas é indicado nos seguintes casos: esofagites recidivantes após o tratamento mínimo de 6 meses; pacientes com complicações da DRGE; perspectiva de uso de IBP por longos anos; hérnias de grande volume em pacientes com risco de volvo ou perfuração; baixa idade. A cirurgia visa reduzir a exposição esofágica ao suco gástrico por meio da criação de uma barreira antirrefluxo sobre o EEI. Para isso, os procedimentos mais realizados são as fundoplicaturas totais e parciais em que o esôfago distal é envolvido pelo fundo gástrico em 360° e no caso da fundoplicatura parcial em 270°.

Tabela 1. Doses dos Inibidores de Bomba de Prótons (IBPs).

Inibidores de bomba de prótons	Dose plena (mg)
Omeprazol	40
Pantoprazol	40
Esomeprazol	40
Lansoprazol	30
Rabeprazol	20

Fonte: Pottie *et al.* (2017).

Complicações

As possíveis complicações da DRGE são:

Esôfago de Barret

É uma condição pré-maligna em que ocorre metaplasia intestinal no esôfago, ou seja, a substituição do epitélio escamoso original para um epitélio colunar. O esôfago de Barret está relacionado a um risco maior de adenocarcinoma de esôfago. No entanto, apenas 0,3% a 0,5% dos pacientes com esôfago de Barret desenvolvem adenocarcinoma. Sendo que, a obesidade central é o principal fator de risco para essa progressão. O paciente com esôfago de Barret deve realizar endoscopias a cada 3 a 5 anos, nos casos de segmentos curtos e a cada 2 a 3 anos nos casos de segmentos longos. Na evolução para displasia de baixo grau, o tratamento com IBP deve ser otimizado e uma nova endoscopia deve ser realizada em até 6 a 12 meses até que o paciente apresente duas endoscopias consecutivas sem a identificação de displasia. Nos casos de displasia de alto grau, deve ser feita a ressecção por via endoscópica e a avaliação histológica. Se houver comprometimento da submucosa, a esofagectomia é indicada.

Úlceras esofágicas

São incomuns, mas se encontradas, deve ser investigado outras causas (neoplásicas, mecânicas, iatrogênicas). Geralmente ocasiona sintomas de pirose e odinofagia, podendo evoluir para fístulas com a traquéia ou os brônquios ou ainda, causar sangramentos. O tratamento geralmente é feito com IBPs.

Estenose de esôfago

Pode ser causada pela fibrose decorrente da cicatrização da mucosa esofágica. Essa estenose dificultará a deglutição do paciente, ocasionando disfagia (principalmente para alimentos sólidos) e, ocasionalmente, dor torácica e aspiração. O tratamento baseia-se na dilatação do esôfago, no uso de IBP e cirurgia de correção do refluxo.

Anel de Schatzki

Ocorre na junção entre o epitélio escamoso e o colunar gástrico. Na sua superfície proximal, o anel apresenta-se coberto por mucosa escamosa e na distal, por epitélio colunar. Acredita-se que sua etiologia seja multifatorial e está relacionada à hérnia de hiato e à esofagite, podendo evoluir para uma estenose. A maioria dos pacientes são assintomáticos, mas do contrário, ocasionam sintomas de disfagia para

sólidos e impactação alimentar. O tratamento baseia-se na dilatação endoscópica.

▪ DISPEPSIA

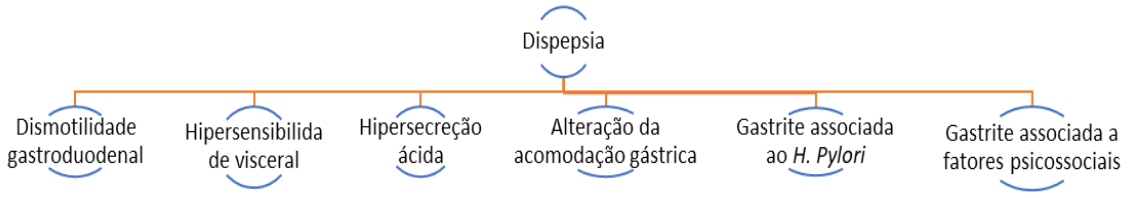
Etiologia e epidemiologia

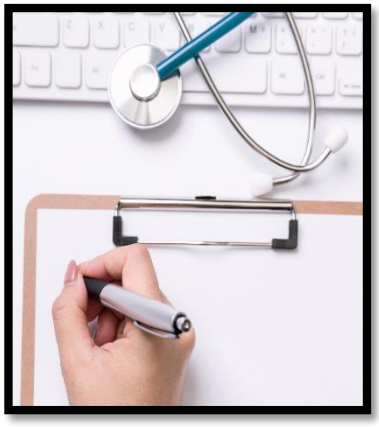
A dispepsia é um conjunto heterogêneo de sintomas como: distensão abdominal, dor ou desconforto epigástrico e saciedade precoce que ocorrem na região do epigástrio. Esses sintomas podem estar relacionados às causas orgânicas como: neoplasia gástrica, úlcera péptica, parasitoses intestinais, entre outras. No entanto, na maioria dos casos de queixas dispépticas crônicas, os pacientes submetidos à exames laboratoriais e de imagem não apresentam alterações que justifiquem tais sintomas, caracterizando uma dispepsia funcional (DF).

Os sintomas dispépticos podem acontecer em qualquer idade, sendo mais prevalentes no sexo feminino. Tem-se que, aproximadamente 20 a 40% da população geral apresente queixas dispépticas, embora apenas 30% procurem a assistência médica. No que diz respeito às consultas ambulatoriais de clínica geral, cerca de 3 a 5% dos pacientes possuem queixa de dispepsia. No entanto, quando se fala de consultas na área de gastroenterologia, esse número cresce para 20 a 40%.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da dispepsia funcional é desconhecida. No entanto, acredita-se que a causa seja multifatorial, apesar de ainda não ter certeza sobre a função de cada um destes fatores em relação ao desencadeamento dos sintomas.





Diagnóstico

O diagnóstico da DF é essencialmente clínico, baseado nos critérios de Roma IV. Não é necessário realizar propedêutica extensa, exceto em casos de sinais de alarme (disfagia progressiva, vômitos recorrentes, perda de peso, sangramento e icterícia). É fundamental que seja realizado uma anamnese e exame físico detalhados, uma vez que, a história clínica do paciente é de grande importância para o diagnóstico e para a triagem daqueles que precisam de uma investigação mais detalhada.

Critérios de Roma IV

É necessário que o paciente apresente sintomas persistentes nos últimos três meses, iniciados no mínimo há seis meses. Para o correto diagnóstico é necessário que o paciente tenha um ou mais dos seguintes sintomas: plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica, queimação epigástrica.

Esses sintomas precisam ocorrer na ausência de qualquer lesão estrutural que os justifiquem. Após o diagnóstico de DF, os pacientes podem ter seus diagnósticos subdivididos em: síndrome do desconforto pós-prandial; síndrome da dor epigástrica (podem coexistir no mesmo paciente).

Na síndrome do desconforto pós-prandial o paciente precisa apresentar: plenitude pós-prandial após as refeições habituais; saciedade precoce que o impeça de finalizar as refeições, existentes há no mínimo 3 meses. Além disso, o paciente pode apresentar distensão abdominal, náuseas e eructações.

Na síndrome da dor epigástrica, o paciente precisa apresentar: dor ou queimação de intensidade moderada a forte na região do epigástrio, no mínimo uma vez por semana, nos últimos três meses; dor intermitente, não generalizada ou localizada em outras regiões do tórax ou abdome; dor sem alívio após as evacuações ou a eliminação de flatos; as características da dor não preenchem os critérios diagnósticos dos distúrbios funcionais da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi.

Tratamento

O principal objetivo do tratamento da dispepsia funcional são o alívio dos sintomas e a melhora na qualidade de vida do paciente. No entanto, ainda não há uma terapêutica plenamente eficaz. Para isso, o médico deve adequar o tratamento de acordo com a queixa do paciente.

Um dos pontos chaves para o sucesso terapêutico é estabelecer uma boa relação médico-paciente, demonstrando segurança, otimismo e interesse. Grande parte dos pacientes obtém melhora nos sintomas adotando medidas gerais como: mudanças na alimentação (redução na ingesta de alimentos gordurosos e fracionando as refeições) e a prática de atividades físicas.

Nos casos em que a mudança no estilo de vida não se mostra eficaz é possível realizar o tratamento farmacológico que consiste em: procinéticos (ideal para os pacientes com síndrome do desconforto pós-prandial); IBP (ideal para os pacientes com síndrome de dor epigástrica); antidepressivos e psicoterapia (considerados tratamentos de segunda linha, os antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina podem ser utilizados).

REFERÊNCIAS

FRAGA, P. L.; MARTINS, F. dos S. C. Doença do refluxo gastroesofágico: uma revisão de literatura. **Cadernos UniFOA.** Volta Redonda, ano VII, n. 18, p. 93-99, abr. 2012. Disponível em: http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/1095. Acesso em: 15 de set. de 2020.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. v. 2.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

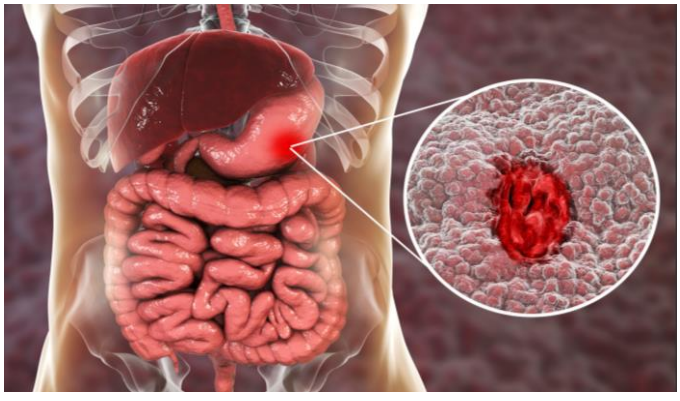
POTTIE, B. *et al.* Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guidelines. Can Fam Physician, v. 63, p. 354-64, 2017.

RAMOS, R. J.; GONZALEZ, R. R.; ESCOBAR, V. A. Estratégias terapêuticas no tratamento da acalasia de esôfago. Rev**. Cubana Cirurgia.** Havana, v. 54, n. 4, p. 318-326, out./dez. 2015. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000400004&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 03

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA



▪ DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Etiologia e epidemiologia

Definida como a presença de um meio de continuidade na mucosa do estômago ou do duodeno, as úlceras pépticas adentram a musculatura da mucosa com diâmetro maior ou igual a 0,5 cm. São responsáveis pela Doença Ulcerosa Péptica (DUP) que tem sua etiologia associada à infecção pelo *Helicobacter pylori*, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e ao tabagismo.

As úlceras duodenais são mais frequentes do que as gástricas, ocorrendo em indivíduos mais jovens (entre 20 e 50 anos de idade). As úlceras gástricas são prevalentes na população idosa, tendo pico de incidência na sexta década de vida. Apesar de se apresentar em maior proporção no sexo masculino, acredita-se que a diferença de incidência entre os sexos esteja diminuindo pelo aumento de tabagistas do sexo feminino. De um modo geral, observa-se a redução da incidência de DUP graças ao fácil acesso e amplo uso da terapia de erradicação do *H. pylori* e do uso de antissecretores gástricos potentes (IBP).

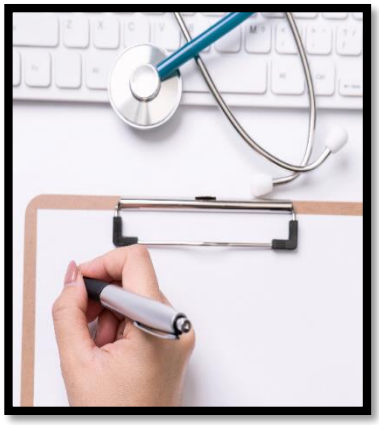
Fisiopatologia

A integridade da mucosa gastroduodenal depende do equilíbrio entre os fatores de agressão (HCl, pepsina e *H. pylori*) e os responsáveis por neutralizá-los (barreira muco-bicarbonato, fluxo sanguíneo, prostaglandinas e a capacidade de regeneração da mucosa). Em 1910, Schwartz creditou a patogênese da úlcera péptica ao processo de autodigestão, resultante de um poder excessivo da ação do suco gástrico sobre a mucosa gastroduodenal. Atualmente, sabe-se que os mecanismos clássicos de reparo de feridas permitem o crescimento epitelial e evitam a instalação e o desenvolvimento da úlcera. Ou seja, a úlcera péptica seria na verdade, resultante da falha nos processos de cicatrização de feridas, os quais estariam prejudicados devido a atuação de fatores exógenos como o *H. pylori*, os AINEs e o estresse isquêmico-tóxico.

Quadro clínico

A clínica típica de dor decorrente da úlcera duodenal é rítmica, cíclica e periódica. Localizada na região epigástrica, do tipo queimação quando o paciente está em jejum e com melhora após a ingesta de alimentos (rítmica). Caracterizada por longos períodos dolorosos (entre 2 a 8 semanas) que são intercalados com períodos de acalmia de meses a anos (cíclica e periódica). Tipicamente o paciente refere a presença do fenômeno *clocking, ou seja,* dor decorrente da úlcera que o acorda durante a madrugada.

Apesar da clínica típica de dor rítmica, cíclica e periódica, localizada em região epigástrica do tipo queimação, ela também pode ocorrer quando o paciente se alimenta. Pode estar relacionada a outras queixas dispépticas como: plenitude pós-prandial, náuseas, vômitos e perda de peso. Ao exame físico, em ambas as formas de úlceras, pode haver dor à palpação epigástrica.



Diagnóstico

O diagnóstico de DUP requer a realização de endoscopia digestiva alta (EDA), permitindo a resolução terapêutica. Na falta desta, é possível realizar o diagnóstico com a seriografia esôfago-estômago-duodeno (SEED), porém a acurácia do exame é bastante inferior. Nos casos em que há suspeita de síndrome de Zollinger-Ellison, a gastrina sérica deve ser dosada para o diagnóstico.

Tratamento

Os pilares do tratamento consistem na supressão ácida e erradicação do *H. pylori*. Ainda que, etiologicamente o problema seja a defesa ou cicatrização de feridas, a diminuição do ácido presente no lúmen auxilia no fechamento das úlceras, portanto, a supressão ácida é feita com IBP.

A úlcera duodenal cicatriza de modo mais rápido (4 semanas de tratamento) em comparação com a úlcera gástrica (de 6 a 8 semanas). Além disso, a úlcera gástrica requer controle endoscópico após o fim do tratamento para a averiguação da cicatrização obtida.

A erradicação do *H. pylori*, diferentemente da supressão ácida, não é fator crucial para a cicatrização, sendo realizada com o intuito de evitar a recidiva da úlcera. Até o momento, a amoxicilina (ou furazolidona, se houver alergia à amoxicilina), claritromicina e omeprazol por 7 dias são consideradas as melhores opções de terapia para a erradicação do *H. pylori*. Outros esquemas podem ser tentados na falta de alguma das medicações ou em casos de resistência, sendo: metronidazol, claritromicina e omeprazol por 7 a 14 dias ou levofloxacina, claritromicina e omeprazol por 10 dias, ou ainda, amoxicilina/ doxiciclina, sal de bismuto, furazolidona e omeprazol por 10 a 14 dias.

As indicações para a realização de procedimentos cirúrgicos na DUP são pela impossibilidade de tratar o paciente clinicamente ou presença de complicações como perfuração, hemorragia e obstrução. A intratabilidade clínica é definida pela impossibilidade de cicatrização da úlcera após 8 a 12 semanas de tratamento ou sua recidiva após o término da terapia. Devendo haver certificação de que a erradicação do *H. pylori* foi realizada e o uso de AINES afastado; a síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma) e o câncer gástrico pesquisados e descartados.

Diversas são as formas para inibir a secreção ácida no tratamento da DUP. Na úlcera duodenal pode ser realizada a vagotomia troncular e a piloroplastia; vagotomia troncular e antrectomia com reconstrução à Billroth I (BI) ou II (BII); vagotomia gástrica proximal (superseletiva). Contudo, estes três procedimentos envolvem dois processos chaves: a vagotomia que consiste na

interrupção da estimulação das células parietais pela acetilcolina; a antrectomia que consiste na interrupção da estimulação das células parietais pela gastrina.

Na úlcera gástrica os procedimentos variam conforme a localização da úlcera e consistem basicamente na retirada da porção do estômago que a contém. Na úlcera do tipo I, localizada na pequena curvatura no corpo do estômago, deve ser realizada a gastrectomia distal/hemigastrectomia. Nas úlceras tipos II e III, semelhante às úlceras duodenais, devem ser realizadas a vagotomia troncular e antrectomia, seguida de reconstrução à BII e à BI, respectivamente. A úlcera do tipo IV, localizada próxima à junção esofagogástrica na pequena curvatura gástrica pode ser manejada se estiver a menos de 2 cm da junção esofagogástrica, por meio da realização de gastrectomia subtotal e reconstrução à Y de Roux. Quando localizada entre 2 a 5 cm da junção, recomenda-se a cirurgia de Pauchet que consiste na hemigastrectomia com extensão vertical e reconstrução à Y de Roux.

Complicações

A hemorragia digestiva alta é a complicação mais comum da DUP (15 a 20%). O quadro costuma se manifestar por hematêmese, borra de café ou melena. Cerca de 90% dos casos pode ser resolvido via EDA. Os pacientes com achados endoscópicos Ia, Ib, IIa e IIb de Forrest devem ser submetidos ao tratamento endoscópico com coagulação térmica ou o emprego de clipes metálicos. Os casos de sangramento arterial ativo, a administração de epinefrina na base da úlcera deve ser somada a um dos métodos anteriores.

Os pacientes que permanecem sangrando, a despeito da terapia endoscópica, devem ser operados. Na úlcera duodenal, como a maior parte das lesões se encontra no bulbo, a conduta é a duodenotomia ou a piloroduodenotomia para a abordagem direta da úlcera com sutura do leito ulceroso (ulcerorrafia). Em casos de úlcera na parede posterior que esteja erodindo para a artéria pancreaticoduodenal ou gastroduodenal, realiza-se a ligadura direta destes vasos.

A abordagem da úlcera duodenal pode ser seguida de cirurgia definitiva ou não, conforme a experiência e preferência da equipe cirúrgica. Contudo, na úlcera gástrica, a ulcerorrafia não costuma ser uma abordagem efetiva devido à alta probabilidade de ressangramentos. Deste modo, opta-se pela ressecção da lesão em cunha, devendo sempre ser seguida da operação definitiva.

A perfuração é a segunda complicação mais comum, podendo perfurar livremente para a cavidade peritonial ou ser bloqueada por vísceras adjacentes como: pâncreas, fígado, baço ou cólon (úlcera penetrada/tamponada). O quadro clínico da perfuração para a cavidade peritoneal costuma se apresentar como nos quadros de abdome agudo perfurativo: queixa de dor epigástrica súbita e de forte intensidade e que se generaliza para todo o abdome. Também pode ser encontrado: abdome em tábua, devido a contração involuntária da musculatura da parede abdominal; peritonite generalizada; pneumoperitônio em 15 a 30% dos casos.

Este último é o sinal radiológico patognomônico da perfuração de víscera oca (úlcera péptica perfurada, tumor de colo perfurado, divertículo perfurado, entre outros). Geralmente a úlcera duodenal pode ser rafiada e protegida com omento (tampão de Graham). Contudo, pode ser necessária a cobertura do defeito com a serosa do jejuno, instalação local de dreno (duodenostomia) ou até mesmo, a realização de antrectomia com vagotomia troncular e reconstrução à Billroth II.

As úlceras gástricas do tipo I perfuradas devem ser tratadas com gastrectomia distal somada à reconstrução à Billroth I (sem vagotomia), quando o paciente está estável hemodinamicamente. Nos pacientes instáveis, o tratamento deve ser o fechamento da úlcera com auxílio de tampão de omento, seguido de biópsia e erradicação do *H. pylori*. As úlceras tipos II e III devem ser tratadas com fechamento simples e realização de cirurgia definitiva ou não, a fim de realizar a supressão ácida, sendo a erradicação do *H. pylori* também obrigatória. Independentemente do tipo de úlcera gástrica, a lesão deve ser biopsiada para que seja descartada a malignidade. O tratamento clínico para úlceras perfuradas somente é permitido em pacientes que apresentam a perfuração bloqueada, visualizada por exames de imagem e sem sinais de irritação peritoneal.

A obstrução é a mais rara das complicações, mas quando acontece, é mais comumente localizada na região pilórica. Esta se apresenta com quadro de abdome agudo obstrutivo alto com sintomas como: vômitos profusos e precoces, distensão abdominal alta e dor abdominal em cólica. O tratamento consiste em: internação, hidratação venosa com soro fisiológico, correção do distúrbio hidroeletrolítico e acidobásico, administração de IBP e lavagem gástrica duas vezes ao dia.

A erradicação do *H. pylori* associada à dilatação endoscópica costuma ter grande sucesso na maioria dos casos, portanto, não necessitando de cirurgia. Contudo, nos casos refratários ao tratamento endoscópico e clínico, a vagotomia troncular com antrectomia e reconstrução à Billroth II deve ser realizada.

REFERÊNCIAS

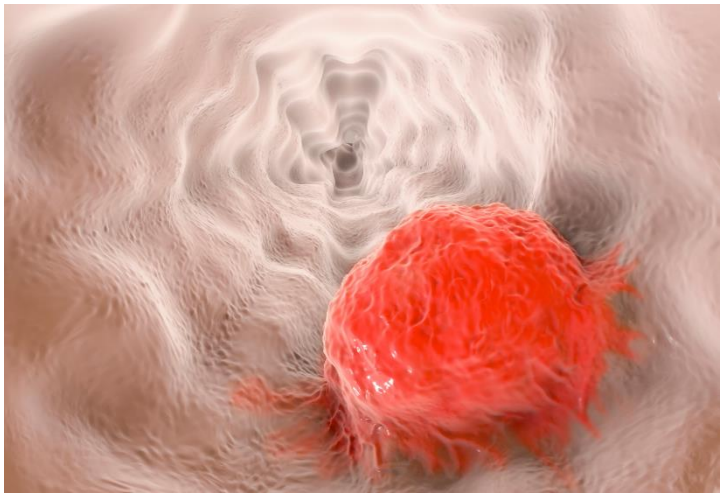
GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. v. 2.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 04

CÂNCER DE ESÔFAGO



▪ CÂNCER DE ESÔFAGO

Etiologia e epidemiologia

Para o estudo da etiologia do câncer de esôfago é preciso compreender sua histologia. O carcinoma epidermóide (CEC) é o tipo histológico mais frequente no Brasil. O terço médio e o inferior do esôfago são as regiões mais comumente afetadas. O CEC tem íntima relação com o etilismo e o tabagismo. Já o adenocarcinoma, que surge principalmente na parte distal do esôfago, tem relação com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

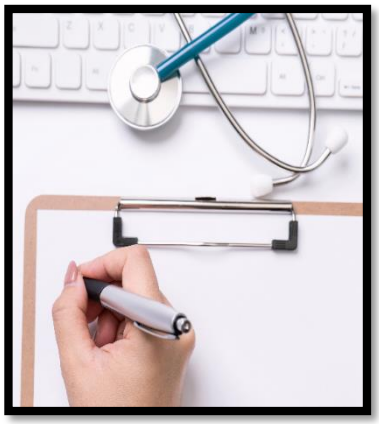
Além dos fatores já citados (DRGE para adenocarcinoma e etilismo ou tabagismo para CEC) são considerados fatores de risco adicionais: ingesta de alimentos e bebidas quentes, vegetais em conserva (devido compostos nitrosos), Vírus Papiloma Humano (HPV), má nutrição, excesso de gordura corporal, tilose, acalásia, entre outros.

O câncer de esôfago é uma neoplasia relativamente incomum, embora extremamente letal. No mundo é o 8º câncer mais frequente e, no Brasil, é o 6º mais comum entre os homens e o 15º mais comum entre as mulheres. Segundo dados do INCA de 2020, 11.390 novos casos foram diagnosticados no Brasil. É sabido que, o câncer de esôfago acomete mais os homens e surge com maior frequência depois dos 50 anos de idade.

Quadro clínico

Em sua fase inicial, a maioria dos pacientes é assintomático, o que dificulta consideravelmente a chance de diagnóstico precoce. Com a evolução da doença, a disfagia progressiva é relatada como o principal sintoma. Importante ressaltar que, a disfagia geralmente se manifesta quando a doença está em estado avançado e, portanto, parte da luz esofágica se encontra comprometida, dificultando a passagem de alimentos.

A perda ponderal é um achado comum nesses pacientes, tanto pela dificuldade na alimentação, quanto pela própria doença neoplásica em si. Fazendo um paralelo com outras doenças do esôfago, por exemplo, a acalásia, percebe-se que a perda ponderal ocorre de maneira mais intensa e acelerada no câncer de esôfago do que nas demais patologias benignas. Além disso, a dor retroesternal/torácica, náuseas e vômitos podem estar presentes.



Diagnóstico

O exame padrão-ouro para o diagnóstico é a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia, porém, não existe consenso sobre quando solicitar este exame. O *screening* indiscriminado não está indicado em áreas onde a incidência não é elevada.

Depois de confirmada a histologia, deve ser feito o estadiamento por meio do TNM (do inglês, tumor [T], nodes [N] and metástases [M]). Para tal, é muito

importante a realização da ultrassonografia endoscópica para avaliar o grau de invasão tumoral e os linfonodos locorregionais. Além disso, pode ser realizada uma tomografia computadorizada (TC) ou uma PET-CT para detecção de linfonodos acometidos e metástases à distância.

É importante ressaltar que, o esôfago não possui em sua anatomia a camada serosa, fato que favorece o crescimento local do tumor. Assim, na prática é comum encontrar lesões grandes ao diagnóstico, dificultando a estratégia terapêutica de ressecção, traduzindo um prognóstico reservado para esse tipo de neoplasia.

Tratamento

Infelizmente, a maior parte dos pacientes sãos diagnosticado com invasão tumoral local ou metástases em outros órgãos, inviabilizando o tratamento curativo. A despeito disso, a escolha do tratamento mais adequado é individualizado e dependerá de fatores como a localização e estadio do tumor, a idade e o estado geral do paciente. As opções terapêuticas incluem: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia paliativa.

De maneira geral, os tumores restritos à mucosa são tratados com ressecção endoscópica da mucosa ou esofagectomia associada à linfadenectomia. Em casos de tumores localmente avançados, a esofagectomia pode ser precedida por quimioterapia neoadjuvante e associada à radioterapia.

A esofagectomia pode ser realizada por via transhiatal, toracoabdominal ou através da resseção a três campos (laparotomia, toracotomia e cervicotomia). Nenhuma dessas técnicas apresenta vantagem comprovada em relação à sobrevida.

Os tumores avançados podem ser tratados de forma paliativa objetivam melhorar a qualidade de vida desses pacientes e, principalmente, possibilitar uma melhora na alimentação por via oral. As alternativas consistem na dilatação esofágica endoscópica com uso de próteses, terapia fotodinâmica ou laser, além da associação de drogas quimioterápicas.

Complicações do tratamento cirúrgico

A esofagectomia é uma cirurgia de alta complexidade e com elevada ocorrência de complicações, consequentemente, com elevada taxa de mortalidade. Cerca de 80% das complicações estão associadas à deiscência de anastomose e às complicações pulmonares (infecções respiratórias e pneumotórax) que devem ser prontamente tratadas.

REFERÊNCIAS

BRASILEIRA, R.; QUEIROGA, R. C.; PERNAMBUCO, A. P. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento, **Revista Brasileira de Cancerologia,** v. 52, n. 2, p. 173-178, 2006. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_52/v02/pdf/revisao3.pdf. Acesso em: 14 de maio de 2020.

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS. **Oncologia câncer de esôfago**. Disponível em: https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/centrooncologia/esofago/Paginas/diagnósticos. Acesso em: 14 de maio de 2020.

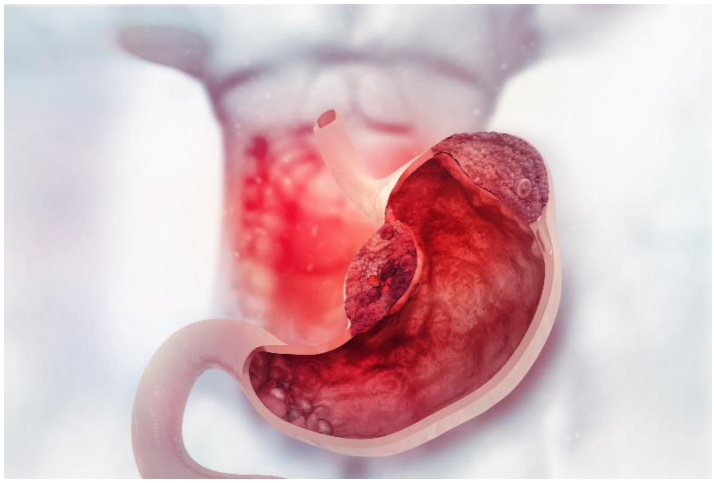
INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de esôfago**. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-esofago. Acesso em: 14 de maio de 2020.

PINHEIRO, F. A. S.; MARCONDES, C. A.; SOUSA, M. P. Análise epidemiológica das neoplasias de esôfago atendidas no Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC. **Gastroenterologia endoscopia digestiva.** São Paulo: Limay, v. 31, n. 1, p. 1-6, jan./març. 2012. Disponível em: http://universidadefbg.com.br/arq/ged/31-01.pdf. Acesso em: 14 de maio de 2020.

TIMPONI, B. G.; *et al.* Câncer de esôfago: análise de dados epidemiológicos, clínicos e terapêuticos no Instituto Oncológico de Juiz de Fora/MG. **Revista HU,** v. 25, n. 1, p. 9-13, jan./abr. 1999.

Capítulo 05

CÂNCER GÁSTRICO



▪ CÂNCER GÁSTRICO

Etiologia e epidemiologia

O câncer de estômago é um dos tumores malignos mais comuns e uma importante causa de morte, especialmente pela infrequência na sua detecção precoce. A incidência é variável conforme a região geográfica, sendo maior no Japão, Chile, Islândia, Costa Rica e Rússia. Sabe-se que é muito rara antes dos 35 anos de idade.

O adenocarcinoma gástrico é a segunda causa mundial de morte oncológica, sendo este o tipo histológico de câncer gástrico mais comum (95% dos casos). Aproximadamente 3% dos casos são do grupo dos linfomas, pois o estômago é o sítio extranodal mais frequente do linfoma não Hodgkin. Já os sarcomas, incluindo leiomiossarcoma, lipossarcoma, sarcoma neurogênico e fibrossarcoma são tumores malignos relativamente raros, sendo que o leiomiossarcoma do estômago representa cerca de 1% e os demais configuram os outros 1% dos cânceres gástricos.

Recentemente tem se percebido que a incidência de adenocarcinoma de antro e piloro diminuíram e a de cárdia, aumentado. Os principais fatores de risco são: história familiar; tabagismo; elevado consumo de carboidratos complexos; baixo consumo de frutas, vegetais, proteínas e gorduras animais; dieta rica em nitrosaminas (nitratos que são convertidos em nitritos); gastrectomia parcial; grupo sanguíneo A; gastrite crônica atrófica; anemia perniciosa (gastrite atrófica autoimune); *H. pylori;* EBV (Epstein-Barr vírus); pólipos gástricos (adenomatoso e hiperplásico).

Doenças predisponentes como a pangastrite atrófica pelo *H. pylori* e a anemia perniciosa costumam originar múltiplas áreas de atrofia da mucosa glandular e áreas de metaplasia intestinal (epitélio colunar com células caliciformes) na mucosa gástrica, as quais são precursoras de carcinoma. É interessante observar que, 1/3 dos pacientes com *H. pylori* que desenvolvem gastrite atrófica fazem uso de IBP (inibidor de bomba de próton) em longo prazo, fazendo com que o ambiente de baixa acidez facilite a colonização do corpo gástrico.

Há uma hipótese etiológica que associa a infecção por *H. pylori* com a dieta, em virtude da hipocloridria causada pela pangastrite atrófica crônica, somada ao consumo de alimentos infectados (má conservação ou alimentos ricos em nitritos ou nitratos, por exemplo, os defumados) são uma combinação ideal para um supercrescimento bacteriano e o efeito carcinogênico. O consumo reduzido de frutas e vegetais implicam em baixa ingestão de agentes antioxidantes, os quais preveniriam esta conversão.

Pacientes que passaram por gastrectomia parcial apresentam alto risco de desenvolver câncer no remanescente gástrico, a partir de 15 anos após o procedimento cirúrgico. O que parece estar relacionado com a gastrite alcalina (refluxo biliar) e supercrescimento bacteriano.

Pólipos gástricos sempre devem ser ressecados, pois podem ser hiperplásicos (também chamados de inflamatórios) ou adenomatosos. Os inflamatórios raramente desenvolvem malignidade,

mas frequentemente estão associados à gastrite, o que indica a ressecção. Os pólipos adenomatosos geralmente apresentam atipia nas células do revestimento mucoso, podendo evoluir com displasia, carcinoma *in situ* e câncer invasivo. Em suma, pólipos menores que 2 cm e sem evidência histológica de invasão da submucosa são ressecados por endoscopia, tratamento curativo. Enquanto os maiores de 2 cm ou com evidências de invasão histológica, a ressecção deve ser cirúrgica.

Fisiopatologia

Há uma classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que se baseia em características morfológicas. Para esta, o câncer gástrico é dividido em cinco categorias principais: adenocarcinoma; carcinoma de células adenoescamosas; carcinoma de células escamosas; carcinoma indiferenciado; carcinoma não classificado. Os adenocarcinomas são subdivididos conforme o padrão de crescimento, sendo: papilar; tubular; mucinoso; anel de sinete. Cada tipo é subdividido pelo grau de diferenciação. Apesar de amplamente empregada, a classificação da OMS não contribui muito em relação ao tratamento e não enquadra todos os tipos de cânceres gástricos. De acordo com classificações mais antigas de Lauren e Borrmann, este tipo de câncer gástrico é classificado micro e macroscopicamente, respectivamente.

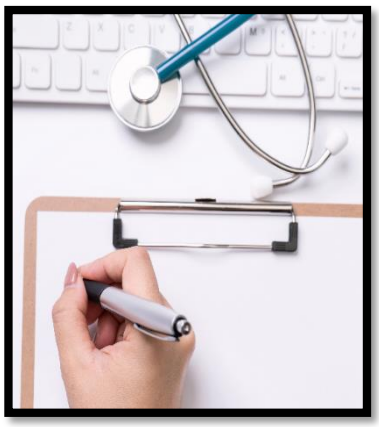
Microscopicamente, o adenocarcinoma gástrico pode ser dividido em intestinal e difuso, de acordo com classificação de Lauren. Nesta classificação, o subtipo intestinal é bem diferenciado e com formação de estruturas glandulares (semelhantes às do adenocarcinoma de cólon, o que levou erroneamente a tal nomenclatura), apresentando lesões expansivas, polipoides e ulceradas na EDA (endoscopia digestiva alta), tem preferência por estômago distal com disseminação hematogênica e idade média em torno de 55 a 60 anos de idade.

O subtipo difuso é histologicamente indiferenciado e sem formações glandulares, apresentando células em anel de sinete (acúmulo de muco no citoplasma, deslocando o núcleo para a periferia), apresentando úlceras infiltradas ou linite plástica (infiltração difusa do órgão) na EDA, tem preferência por estômago proximal (cárdia), disseminação por contiguidade transmural ou via linfogênica e idade média de incidência mais jovem (40 a 48 anos de idade). O subtipo difuso também possui o pior prognóstico (as metástases são mais precoces), possui relação com o tipo sanguíneo A e, em alguns casos, tem relação familiar (mutação CDH1 no gene da E-caderina). A Tabela 1 resume esta classificação histológica.

Tabela 1. Classificação de Lauren para os subtipos histológicos do adenocarcinoma gástrico.

Intestinal	Difuso
Fatores ambientes	Fatores ambientais e familiares
Atrofia gástrica, metaplasia intestinal	Sangue tipo A
Mulheres > homens	Homens > mulheres
Aumento da incidência com a idade	Grupo etário mais jovem
Formação de glândulas	Células pouco diferenciadas, anel de sinete
Disseminação hematogênica	Disseminação transmural e linfática
Instabilidade de microssatélite	Diminuição e E-caderina
Mutações do gene APC	
Inativação de p 53 e p 16	Inativação de p 53 e p 16

Fonte: adaptado do Tratado de Sabiston *(*2015).



Diagnóstico

Os sinais e sintomas costumam ser inespecíficos, levando muitas vezes ao estadiamento tardio no momento do diagnóstico.

Os sintomas mais comuns são: perda ponderal, dor epigástrica, náusea, anorexia, disfagia, melena, saciedade precoce e dor semelhante à da úlcera péptica. A dor epigástrica é constante, sem irradiação e não alivia com a ingestão de alimentos (antissecretores podem levar ao alívio temporário em alguns pacientes). A disfagia ocorre quando há invasão da cárdia ou do esôfago distal, condição também chamada de pseudoacalásia.

Os sintomas decorrentes das metástases são variados e dependem do local, sendo geralmente: peritônio (podendo levar à ascite); pulmonar (apresentando tosse); metástase hepática (apresentando icterícia e dor no quadrante superior direito). Além da história e do exame físico minuciosos, deve-se solicitar hemograma completo, função hepática e estudo da coagulação.

Há alterações do **exame físico** que apontam para uma doença avançada, que são: massa abdominal palpável, linfonodo de Virchow (supraclavicular esquerdo palpável), linfonodo da irmã Maria José (periumbilical palpável), prateleira de Blummer (metástase peritoneal no fundo do saco de Douglas, palpável pelo toque retal), tumor de Krukenberg (massa ovária palpável em exame pélvico), hepatomegalia, ascite, icterícia e caquexia.

Há síndromes paraneoplásicas que podem preceder o diagnóstico de um tumor subjacente: síndrome de Trouseau (tromboflebite migratória superficial), sinal de Leser-Trelat (ceratose seborreica difusa), síndrome nefrótica e acantose *nigricans*.

O diagnóstico pode ser feito com **endoscopia digestiva alta** (EDA) e biópsia ou com exame baritado. A EDA é indicada para todo paciente com dispepsia e idade superior a 45 anos ou ainda, com sinais de alarme (perda ponderal, anemia, sangramento, disfagia, vômitos recorrentes, massa abdominal palpável, gastrectomia prévia e história familiar de câncer gástrico). Pela EDA é possível fazer a classificação de Borrmann e identificar a localização e a extensão da lesão, além de possibilitar tratar pacientes com obstrução ou sangramento. A biópsia confirma o diagnóstico. O tumor Borrmann IV (linite plástica) pode não ser bem reconhecido à EDA, sendo melhor caracterizado no exame baritado e **seriografia esôfago-estômago-duodeno** (SEED).

A SEED tem menor precisão que a EDA, então, deve ser usada apenas como triagem (é de baixo custo), mas sempre que apresentar achados suspeitos deve ser seguida por EDA com biópsia. A seriografia baritada permite o diagnóstico histológico e a distinção de malignidade ou benignidade.

Há sinais que sugerem malignidade à SEED: lesão em massa (com ou sem obstrução luminal ou ulceração), úlceras com pregas irregulares, úlceras com fundo irregular, irregularidade da mucosa com perda de distensibilidade, pregas alargadas e massa polipoide.

Como diagnóstico diferencial, comumente é associado a úlcera péptica e suas complicações. Contudo, salienta-se que a hipercloridria da úlcera péptica impede a metástase no câncer gástrico, o qual é propiciado por hipocloridria.

O estadiamento utiliza o sistema TNM e objetiva obter informações sobre o prognóstico e determinar a extensão da doença, de modo a estabelecer a conduta apropriada. Este sistema baseia-se na profundidade da invasão do tumor (T), número de linfonodos envolvidos (N) e presença ou ausência de metástases (M). Um mínimo de 15 linfonodos precisa ser avaliado para um estadiamento acurado, sendo que este componente (N) só pode ser corretamente definido após a cirurgia.

Tomografia computadorizada (TC) de abdome: é excelente para avaliar metástases para órgãos e linfonodos à distância, apesar de baixa sensibilidade para T e N e metástases peritoneais. A TC de tórax para detectar metástases pulmonares e TC de pelve avaliam metástases em órgãos reprodutores femininos.

Ultrassom endoscópico (USE - endoscópio flexível com transdutor e ultrassom): tem sido cada vez mais usado para estadiar e estratificar pacientes com risco de câncer gástrico. O USE é o melhor método para determinar a extensão locorregional de câncer gástrico, visualiza a invasão tumoral na parede gástrica (T) e os linfonodos regionais (N).

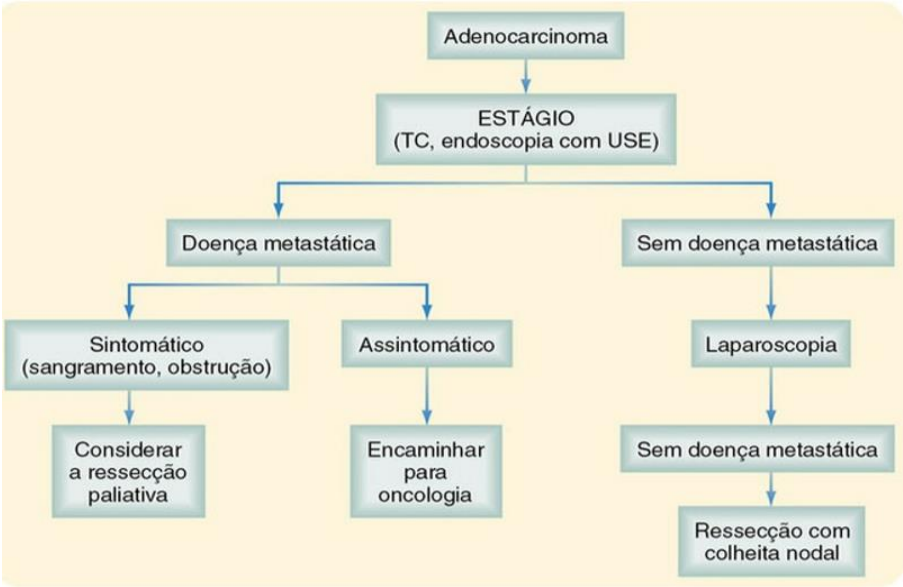
Se estes exames de estadiamento não revelarem metástase à distância, em última instância se faz a **videolaparoscopia** para buscar por implantes peritoneais, o que contraindicaria fortemente a cirurgia curativa. A doença irressecável não detectada previamente em imagem foi encontrada em 33% dos pacientes com câncer gástrico submetidos à laparoscopia de estadiamento (maioria com metástases ocultas hepáticas ou peritoneais). Além disso, toda ascite em paciente com câncer gástrico deve ser investigada e, nesses pacientes, a videolaparoscopia é de grande valia, pois pode

esclarecer dúvidas de imagens hepáticas e permite a coleta de material para cito histologia. Sendo que, a presença de células malignas no líquido ascítico também contraindica a cirurgia.

Tratamento do adenocarcinoma gástrico

As três principais opções de tratamento de um adenocarcinoma gástrico são: a ressecção (com ou sem terapia adjuvante), a terapia neoadjuvante seguida de ressecção ou o tratamento de doença sistêmica sem ressecção, como ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Estratégia de estadiamento e tratamento geral de adenocarcinoma gástrico.



Fonte: adaptado do Tratado de Sabiston *(*2015).

Tratamento cirúrgico

Ressecção completa com ampla margem livre de lesão, sendo a laparotomia a técnica-padrão, mas pode-se fazer por laparoscopia e ressecção endoscópica completa em tumores iniciais. Se o carcinoma estiver no estômago distal, indica-se gastrectomia distal, seccionando no nível da incisura *angularis*. Se estiver no estômago proximal, seja do fundo ou cárdia, a gastrectomia total com um esofagojejunostomia em Y de Roux ou gastrectomia proximal são equivalentes, do ponto de vista oncológico. Para o câncer gástrico precoce ou inicial com invasão limitada da parede gástrica e sem evidências de metástases linfonodais, a ressecção mucosa endoscópica pode ser realizada. A ressecção implica em elevação da área comprometida e dispositivo de laço para excisá-la, taxas de perfuração e sangramento são baixas e podem ser controlados sem intervenção adicional.

A linfadenectomia tem ainda sua efetividade controversa, uma vez que, inexiste evidência de benefício na sobrevida global com a linfadenectomia mais extensa. Entretanto, o grupo que mais se beneficia em análises de subgrupo é o de risco intermediário (estádios II e III). Em casos de pacientes com tumores maiores que 2 cm, com ulceração ou com qualquer invasão da submucosa, deve-se encaminhá-los para a gastrectomia com ressecção dos linfonodos.

Terapia neoadjuvante e adjuvante

O câncer gástrico é biologicamente agressivo, com altas taxas de recorrência e mortalidade. Recentemente constatou-se o aumento do tratamento perioperatório (neoadjuvante) combinado para o câncer gástrico, ao invés de terapia adjuvante pós-operatória (adjuvante). A radioquimioterapia se mostrou benéfica em estudos randomizados para pacientes submetidos à ressecção curativa com acometimento linfonodal ou de órgãos adjacentes.

Terapia paliativa e terapia sistêmica

Quase metade dos pacientes com câncer gástrico tem a doença irressecável ou metastática, com uma média de sobrevida de 3 a 5 anos. Medidas paliativas são extremamente importantes para esses pacientes, as quais são tentativas para melhorar a sobrevida e o controle dos sintomas da doença avançada. Um subgrupo significativo de pacientes com câncer gástrico irressecável apresenta sintomas debilitantes e devem ser considerados para terapia cirúrgica, mesmo no contexto de doença metastática. Também pode-se optar por quimioterapia (terapia sistêmica) para melhorar a sobrevida de pacientes com doença irressecável.

Complicações do adenocarcinoma gástrico

Pacientes com doença irressecável podem desenvolver complicações como sangramento, obstrução e perfuração. Em casos de sangramento, a abordagem deve ser semelhante à de uma hemorragia gastrointestinal, ou seja, terapias endoscópicas como primeira linha (cautério, clipagem ou injeção). Caso não haja sucesso, pode-se fazer angiografia com embolização e se também não tiver sucesso, resta a abordagem cirúrgica.

Em casos de obstrução distal, pode-se utilizar a dilatação endoscópica com *stent* (resultado paliativo no trânsito gástrico a curto prazo), quimiorradioterapia ou para aqueles pacientes com sobrevida mais longa, pode-se fazer derivação com gastrectomia e gastrojejunostomia.

Se houver perfuração gástrica se faz necessária a intervenção cirúrgica. Pacientes com sintomas que não respondem a outras medidas devem ser abordados com gastrectomia total. A vigilância é personalizada de acordo com cada caso, mas sempre é mais intensa nos primeiros três anos consecutivos, período em que há mais recidivas.

Linfoma gástrico

Os linfomas gástricos são os mais comuns após os adenocarcinomas, mas

correspondem menos de 5% do total dos cânceres gástricos. Pacientes são considerados com linfoma gástrico se o estômago for local exclusivo ou predominante da doença. O subtipo mais comum é o linfoma de célula β grande e difusa (55%), seguido pelo linfoma de célula marginal extranodal (MALT) (40%), linfoma de Burkitt (3%) e linfomas de células ocultas e foliculares (cada um < 1%). Imunodeficiências e infecções por *H. pylori* e *Epstein-Barr* são os principais fatores de risco. Deve-se realizar teste histológico do *H. pylori* e se negativo, deve-se confirmar com sorologia.

A ultrassonografia endoscópica (USE) é útil para determinar a profundidade da invasão da parede gástrica. Exame das vias aéreas superiores, biópsias da medula óssea e TC de tórax e abdome devem ser usados para buscar linfadenopatias. Qualquer aumento dos linfonodos deve ser submetido à biópsia.

Tratamento do linfoma gástrico

O papel da ressecção permanece controverso para linfomas gástricos. Para a confirmação do estádio I em pacientes candidatos à ressecção curativa, torna-se necessária a laparotomia para um melhor estadiamento. O tratamento preferencial é a gastrectomia total seguida de radioquimioterapia. Se for encontrado um linfoma isolado estádio IE ou IIE, a remoção cirúrgica de toda a doença macroscópica é ideal. Pacientes com linfoma disseminado não podem ser curados cirurgicamente.

Estudos tem demonstrado que, a radioquimioterapia sem a cirurgia apresenta bons resultados. Pacientes em estádios avançados (II, III e IV), são candidatos à poliquimioterapia.

Complicações do linfoma gástrico

Igualmente ao adenocarcinoma gástrico, as complicações mais frequentes são: obstrução, perfuração e hemorragia. Em caso de hemorragia e perfuração pode-se realizar a gastrectomia total com linfadenectomia.

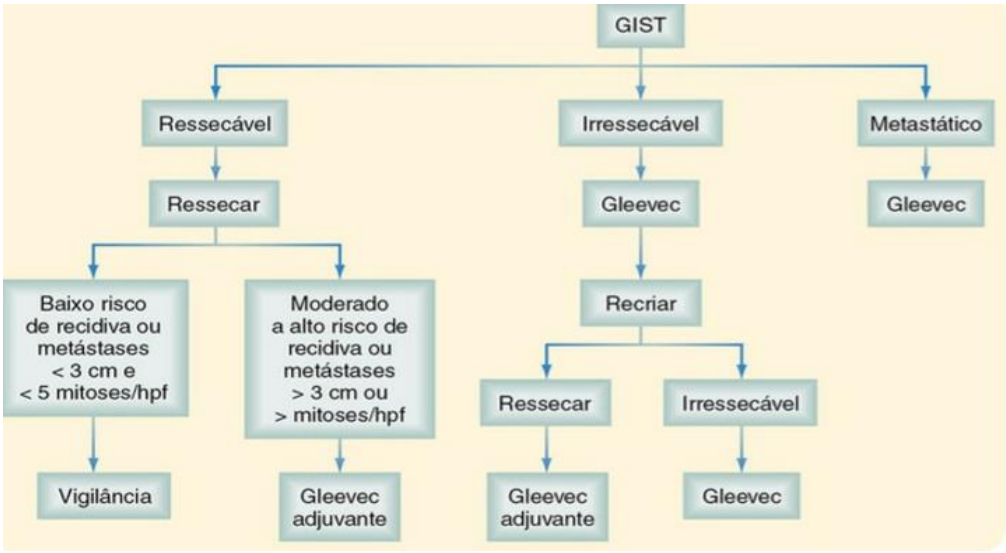
Tratamento dos tumores estromais gastrointestinais (*gastrointestinal stromal tumors - GITs*)

Deve-se lançar mão da ressecção cirúrgica completa com margens negativas. Conforme o tamanho do tumor pode-se incluir excisão local alargada, enucleação, gastrectomia segmentar, gastrectomia total com ou sem ressecção em bloco de órgãos adjacentes (Figura 2). Não se faz linfadenectomia de rotina, pois metástases nodais são raras.

O tratamento cirúrgico deve ser combinado com terapia adjuvante, devido à alta taxa de recidiva. A quimioterapia adjuvante mais efetiva é com imatinibe (*Gleevec*). O tratamento adjuvante com imatinibe é indicado para pacientes com doença irressecável, metástases à distância e para aqueles cuja lesão foi ressecada, porém com elevado o risco de recidiva.

O seguimento deve ser feito em longo prazo, pois pode haver recidiva em até 20 anos após a exérese.

Figura 2. Estratégia de estadiamento e tratamento de tumores estromais gastrointestinais (GISTs).



Fonte: adaptado do Tratado de Sabiston *(*2015).

REFERÊNCIAS

DANI, R.; PASSOS, M. do C. F. **Gastroenterologia essencial**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

EDGE, S.; *et al*. **AJCC Cancer Staging Handbook.** 7ª ed. New York: Springer, 2010.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics. **CA Cancer J. Clin,** v. 67, n. 1, p. 7-30, 2017. Disponível em: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387. Acesso em: 15 de set. de 2020.

TOWNSEND, C. M.; *et al*. **Sabiston:** tratado de cirurgia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Capítulo 06

DIARREIAS

▪ DIARREIA AGUDA

A diarreia aguda pode ser definida pela ocorrência de 3 ou mais evacuações amolecidas ou líquidas nas últimas 24 horas. Um quadro súbito se caracteriza pela duração de até 14 dias. Na maioria dos casos são autolimitadas, com remissão espontânea, necessitando apenas de tratamento sintomático. Ocorre em resposta aos diferentes estímulos, na maioria das vezes, associado a agentes infecciosos.

Etiologia e epidemiologia

Como o processo é autolimitado, a definição etiológica nem sempre altera a conduta. Sua etiologia, na maioria das vezes, está associada à agressão por um microrganismo. Sendo que os principais agentes etiológicos são vírus, embora outras causas possam acarretar quadros agudos, como por exemplo: a sobrecarga de solutos hiperosmolares por abusos alimentares ou medicamentos (diarreia osmótica), estímulos de peristalse causados por estresse emocional nas síndromes funcionais (diarreia motora), alergia ao leite de vaca (pediatria), deficiência de lactase, apendicite aguda, intoxicação por metais pesados e o uso de laxantes ou antibióticos.

A prevalência mundial da diarreia aguda é de 3 a 5 bilhões de casos ao ano, sendo responsável por 5 a 10 milhões de mortes ao ano. Cerca de 30% dessas mortes ocorrem em menores de 14 anos e 50% em maiores de 60 anos. A prevalência real da enfermidade é difícil de ser definida em virtude da subnotificação.

Agentes etiológicos mais frequentes

Vírus: rotavírus, coronavírus, calicivírus (em especial o norovírus) e astrovírus;
Bactérias: *E. coli, Aeromonas, Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Vibrio cholerae, Yersinia;*
Parasitas: *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium*;
Fungos: *Candida albicans.*

Pacientes imunocomprometidos ou em antibioticoterapia prolongada podem ter diarreia causada por: *Klebsiella, Pseudomonas, C. difficile, Cryptosporidium* e outros agentes.

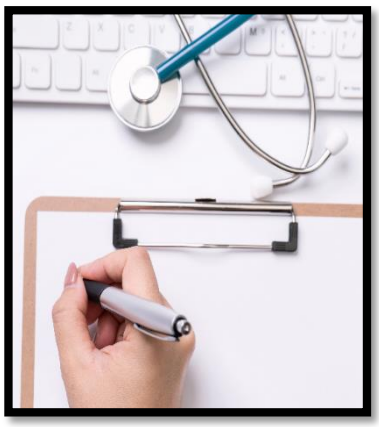
Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos das diarreias infecciosas são: secretório ou inflamatório. Alguns microrganismos estão mais associados ao estímulo secretório e outros, ao inflamatório.
Não inflamatório: intoxicação alimentar, *Giardia, E. coli*.
Inflamatório: *Shigella, Salmonella não tifoide, Entamoeba histolytica, Escherichia coli, Campylobacter, Yersinia, Clostridium difficile*, vírus.

A diarreia inflamatória apresenta espectro clínico mais grave e exige tratamento mais criterioso. É causada por bactérias invasivas, parasitas e bactérias produtoras de citotoxinas que afetam preferentemente o íleo e o cólon. O revestimento mucoso é rompido e ocorre perda de soro, hemácias e leucócitos para o lúmen. Se manifesta por: diarreia de pequeno volume, muitos episódios ao dia, contendo muco, pus ou sangue; dor abdominal, principalmente no quadrante

inferior esquerdo; febre, podendo ocorrer tenesmo e urgência fecal.

A diarreia não inflamatória geralmente é moderada, mas pode provocar grandes perdas de volume. É causada habitualmente por vírus ou bactérias produtoras de enterotoxinas. Afeta preferentemente o intestino delgado. Os microrganismos aderem ao epitélio intestinal sem destruí-lo, determinando diarreia secretora. Diarreia de grande volume, fezes aquosas e sem sangue, dor periumbilical, podendo apresentar náuseas e vômitos.



Diagnóstico

Na maioria dos casos, a avaliação clínica é suficiente para o diagnóstico e determinação da gravidade.

Avaliação

Tempo de evolução: diferenciar quadros agudos, persistentes e crônicos.
Características físicas das evacuações: consistência; presença de sangue, muco ou gordura; volume e frequência.
Presença de outros sintomas: febre, náusea, vômitos, dor abdominal.
Dados epidemiológicos: contatos, viagens, uso de medicamentos, refeições em ambientes fora do domicílio, ingestão de alimentos crus.
Antecedentes patológicos pessoais: alergias, diabetes *mellitus*, doenças pancreáticas, intolerância à lactose, hipertireoidismo, HIV, cirurgias digestivas.
Antecedentes patológicos familiares: doenças neoplásicas, inflamatórias intestinais (DII) ou celíaca.
Exame físico: avalia principalmente a severidade do quadro. Avaliação do nível de desidratação através do turgor da pele, frequência cardíaca e pressão arterial deitado e sentado. Definirá a necessidade ou não de hidratação endovenosa. O exame do abdome avalia a distensão e a sensibilidade abdominal.

Exames complementares

Os exames complementares podem ser solicitados no caso de manifestações mais severas, refratárias ao tratamento ou nos casos com mais de 48 horas de duração dos sintomas, sem sinais melhora. Os exames incluem:
Exames de imagem: radiografia simples do abdome nos casos mais graves, útil para avaliar complicações como íleo paralítico e megacólon tóxico.
Endoscopia: na suspeita de colite pseudomembranosa.
Hemograma, função renal, eletrólitos.
Exame das fezes: pesquisa de toxinas e antígenos de patógenos; leucócitos fecais: teste mais usado na avaliação de diarreia aguda e identifica processos inflamatórios

mais intensos; coprocultura: na suspeita de diarreia infecciosa por bactérias invasivas, na presença de sangue oculto e leucócitos fecais.

São exceções, os casos de diarreia sanguinolenta que merecem investigação etiológica precoce. Nos indivíduos com imunodepressão deve-se identificar o agente etiológico na primeira abordagem, uma vez que, há riscos de evolução atípica dos quadros infecciosos neste grupo.

Diagnóstico diferencial

Focado em cinco fatores principais: infecções, alergias alimentares, intoxicação alimentar, uso de medicações e apresentação inicial de diarreia crônica.

Tratamento

A imunidade do hospedeiro, na maioria das vezes, é capaz de eliminar a infecção gastrointestinal sem a necessidade de terapêutica específica. Assim, o objetivo terapêutico está relacionado com a reposição das perdas hidroeletrolíticas.

Reidratação

Na maioria dos casos, a reidratação oral é suficiente. A solução deve conter glicose para favorecer a absorção do sódio. Quando as perdas forem mais importantes, a reposição deve ser feita com soluções contendo eletrólitos em concentrações aproximadas daquelas perdidas na diarreia. Sempre que possível, optar pela reidratação oral. Reservar a reidratação intravenosa para casos graves ou para aqueles em que o paciente não tolere a via oral. Lembrar que o risco de desidratação tende a ser maior nos extremos de idade.

Dieta

Manter a alimentação durante o episódio de diarreia, respeitando a tolerância do paciente. Preferir líquidos em pequenas quantidades para garantir a reposição. Os alimentos irão repor as calorias perdidas pelo estado catabólico da diarreia. Em lactentes não interromper o aleitamento materno.

Agentes antidiarreicos

As drogas antidiarreicas podem proporcionar conforto ao paciente, diminuindo o número de evacuações e a urgência fecal, além de aumentar a consistência das fezes. No entanto, só podem ser usados nas diarreias infecciosas.

Terapêutica antimicrobiana

Restrita às condições específicas e não como rotina, pois podem prolongar a eliminação de fezes com bactérias patogênicas e contaminar o meio ambiente. Além disso, os antibióticos causam muitos efeitos adversos e promovem o desenvolvimento de resistência bacteriana. Pode ser usado empiricamente o sulfametoxazol-trimetoprima ou a quinolona em pacientes com quadros clínicos importantes de

disenteria e possível bacteremia, até que se obtenha o resultado da coprocultura.

Complicações

A desidratação é a principal complicação da diarreia aguda, mas podem ocorrer distúrbios hidroeletrolíticos, falência renal e choque circulatório.

▪ DIARREIA CRÔNICA

A diarreia crônica consiste na alteração do hábito intestinal com a diminuição da consistência das fezes e o aumento no número e no volume das evacuações que perduram por mais de 30 dias.

Etiologia e epidemiologia

É muito importante avaliar possíveis exposições à alimentos que possam desencadear a diarreia crônica, além de questionar sobre medicamentos utilizados, especialmente os laxantes de uso crônico, as cirurgias prévias e o histórico familiar de alterações do trato gastrointestinal.

São diversas as etiologias que desencadeiam esse quadro, dentre elas: enterite por radiação, infecção por fungos, parasitose, infecção crônica, isquemia intestinal, DIIs, SII, síndrome de má absorção, medicação, álcool, adenoma viloso, diverticulite, história de cirurgias no trato gastrointestinal (TGI), doenças endócrinas, impactação fecal, abuso de laxativos, entre outros. As doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino irritável, síndrome da má absorção e infecções crônicas são consideradas as principais etiologias.

A prevalência da diarreia crônica na população mundial é de difícil avaliação, tanto pela diferença cultural entre as populações, quanto pelas dificuldades de definição e terapêutica. Estima-se que, na população mundial, cerca de 3 a 5% dos adultos, 3 a 20% das crianças e 7 a 14% dos idosos possuam algum distúrbio de motilidade associado à diarreia. Sendo significativamente frequente tanto em países pobres quanto em países industrializados.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da diarreia crônica é semelhante à da diarreia aguda. O intestino é responsável por secretar substâncias que auxiliam no processo digestivo de absorção de líquidos, eletrólitos e nutrientes essenciais ao corpo humano. Há diarreia crônica quando ocorre diminuição da absorção intestinal por um longo período em decorrência de: inflamações, aumento da secreção de substâncias entéricas ou presença de microrganismos que alteram o equilíbrio entre absorção e secreção (pela produção de enterotoxinas modificantes das microvilosidades ou por produção de substâncias ativadoras do mecanismo de secreção).

Além disso, pode ocorrer eliminação de soro e sangue nas fezes, devido às ulcerações no íleo distal e cólon, provocadas pela invasão de microrganismos que destroem o epitélio, gerando uma resposta inflamatória local que aumenta a perda de líquido luminal.

Há cinco mecanismos principais envolvidos na diarreia crônica, sendo possível a concomitância entre mais de um deles.

Diarreia secretora

É a hipersecreção de água e eletrólitos pelos enterócitos. Pode ser resultado da ação de enterotoxinas bacterianas ou produção excessiva de hormônios e secretagogos como gastrina. As fezes normalmente são aquosas.

Diarreia osmótica

Os solutos que não são absorvidos aumentam a pressão oncótica intraluminal e acarretam efusão da água. Pode ocorrer quando há deficiência de dissacaridases (lactase), insuficiência pancreática, abuso de laxativos ou ingestão de agentes osmoticamente ativos como manitol e sorbitol.

Diarreia motora

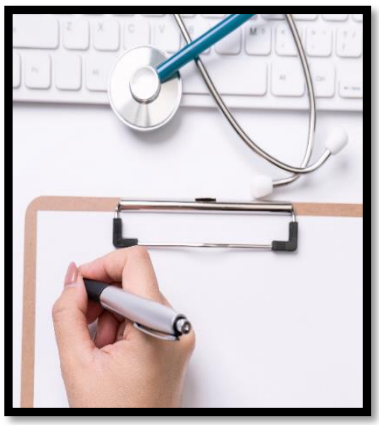
São alterações no controle da propulsão que acelera o trânsito intestinal. Dentre as causas possíveis destacam-se: as doenças metabólicas e endócrinas, uso de laxativos e antibióticos (em especial a eritromicina), síndrome do intestino irritável, fecaloma, entre outros.

Diarreia disabsortiva

Ocorre por lesões no intestino delgado ou por manipulação cirúrgica, por exemplo, a ressecção extensa do delgado. Nesses casos, a superfície intestinal restante é insuficiente para garantir a digestão e a absorção de modo satisfatório. Vale lembrar que, podem cursar com esteatorreia e presença de resíduos alimentares.

Diarreia exsudativas

Ocorre principalmente por lesões na mucosa decorrentes de inflamações ou processos infiltrativos que podem levar à perda de sangue, muco ou pus nas fezes. É encontrada em doenças como: neoplasias, colite pseudomembranosa, doenças inflamatórias intestinais e infecções bacterianas.



Diagnóstico

História clínica: o quadro clínico é extremamente importante para a identificação da diarreia crônica devido às diversas etiologias possíveis. Alguns sinais e sintomas podem ser observados e relatados como: perda ponderal, sinais de desnutrição (principalmente em síndrome da má absorção e câncer de cólon), flatulência, dor e distensão abdominal. O início dos sintomas surge em períodos de instabilidade emocional, afetando principalmente os adultos.

Na anamnese é muito importante a pesquisa de fatores de risco como: viagens para áreas endêmicas de parasitoses; sintomas precipitados ou agravados por uso de determinado alimento (como a lactose em pessoas com intolerância à lactose ou ao glúten na doença celíaca); diabetes *mellitus* de longa data; hipertireoidismo (podem cursar com diarreia por hiperperistaltismo); história familiar de DII ou doença celíaca pelo risco de herança genética; exposição à fatores de risco para contaminação pelo HIV; uso de álcool em doses potencialmente lesivas ao pâncreas; abuso de produtos dietéticos com sacarídeos não absorvíveis; história medicamentosa; alergias; cirurgias digestivas prévias.

No exame físico deve-se atentar para os sinais extra-intestinais de algumas doenças: *flushing*, sibilos, sopros cardíacos e hepatomegalia (indicam tumores carcinoides); presença de dermatite herpetiforme (sugere doença celíaca); eritema nodoso (possível colite ulcerativa); úlceras orais, episclerite, *rash* cutâneo, fissuras ou fístulas anais (apontam para DII); linfadenopatia (sugere infecção pelo HIV); massa tireoidea e exoftalmia (sugerem hipertireoidismo); diminuição do tônus e da contratilidade do esfíncter anal (configuram incontinência fecal).

O diagnóstico compõe-se pelo quadro clínico e alterações laboratoriais. Devido à grande quantidade de etiologias, os exames devem ser testados conforme a clínica apresentada pelo paciente. Sendo que, exames complementares podem ser indicados quando houver necessidade. Os principais exames laboratoriais usados para investigação diagnóstica são:

Hemograma: nesse exame há duas partes que devem ser analisadas, os glóbulos vermelhos e os glóbulos brancos. Com relação aos glóbulos vermelhos, deve-se avaliar a possível presença de anemia, sendo indicativo de síndromes disabsortivas. Avaliar a possível presença de hemácias dismórficas (poiquilocitose) associadas à macrocitose e microcitose concomitantes que sugerem que a doença está acometendo o intestino delgado proximal. Se for constatado macrocitose associada à deficiência de B12, possivelmente trata-se de uma lesão no íleo.

Deve-se avaliar nos glóbulos brancos a presença de eosinofilia, indicativo de parasitose intestinal; plaquetose é indicativa de DII ou processos inflamatórios e, por fim, a leucocitose que sugere infecção. Se o paciente relatar presença de sangue na diarreia, indica-se a realização de exames específicos para avaliação do ferro.

Provas inflamatórias PCR e VHS: a proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação são bons marcadores de atividade inflamatória. Apesar de inespecíficos, são importantes no contexto de DII e reforçam o diagnóstico de diarreia funcional.

Perfil nutricional e metabólico: é recomendada a realização do perfil lipídico em casos de diarreia crônica, a fim de avaliar uma possível desnutrição. Deve-se dosar a albumina e a creatinina para avaliação de disfunção renal. Visto que, é comum que os pacientes com quadros de diarreias intensas apresentem insuficiência renal por desidratação severa.

Marcadores específicos: os principais marcadores pesquisados em diarreias crônicas são o antiendomísio IgA e o antitransglutaminase tecidual IgA. Ambos com alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico de doença celíaca. O ASCA (Anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae) e o anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (pANCA) podem auxiliar no diagnóstico de retocolite ulcerativa (RCUI) e doença de Crohn. Entretanto, esses últimos não são recomendados para a avaliação inicial dessas doenças pela baixa especificidade e sensibilidade. Alguns hormônios tireoidianos e tireoestimulantes como T3, T4 e TSH também podem ser pesquisados para hipertireoidismo, em casos de suspeita de diarreia secundária.

Estudo das fezes: a coleta das fezes é uma ferramenta muito importante em diagnósticos diferenciais e hipóteses etiológicas de diarreia crônica. Casos de diarreia crônica sanguinolenta podem ter como causa um processo secundário às infecções bacterianas por *C. dificile, Salmonela, E. coli* ou outros patógenos ou estar relacionada com a DII. Nos casos de diarreia não sanguinolenta, a investigação deve ser direcionada para outras causas não infecciosas.

Pesquisa de agentes infecciosos: a cultura de patógenos, o exame de leucócitos e o parasitológico são importantes na avaliação de pacientes com diarreia grave, crônica ou sanguinolenta. É necessário ressaltar que, a maioria das parasitoses intestinais são assintomáticas em adultos e, por isso, sua pesquisa é de extrema relevância. Na diarreia crônica, os agentes etiológicos mais comuns são a *Entamoeba hystolitica e a Giardia lamblia.* Em pacientes imunocomprometidos devem ser pesquisados os agentes *Cryptosporidium e Isospora belli.*

Sangue oculto: essa técnica possibilita a detecção de sangue em níveis baixos de hemoglobina/g de fezes. Apesar da frequência de exames falso positivos ou falso negativos, o achado de sangue oculto nas fezes reforça o diagnóstico de diarreia de caráter inflamatório e neoplasias malignas.

Leucócitos: o método padrão para sua pesquisa nas fezes é por meio da coloração Wright e microscopia, sendo considerada positiva quando há 3 ou mais polimorfonucleares por campo, indicando presença de infecções gastrointestinais.

Gordura: a pesquisa de gordura nas fezes (esteatorreia) pode ser feita pela pesquisa microscópica com coloração por Sudan III ou por análise quantitativa da gordura fecal em 72 horas. Na análise quantitativa, o paciente deve ingerir entre 70 e 100 g de gordura por dia, durante o período de coleta das fezes que dura entre 2 e 3 dias. Durante a coleta deve-se ter o cuidado para não contaminar a amostra com a urina. Após o procedimento de coleta, realiza-se uma análise da excreção de gordura, sendo que valores em torno de 7 g/dia são considerados normais e acima de 14 g/dia, comprobatórios de má absorção. Valores entre 7 e 14 g/dia não servem como diagnóstico específico para o defeito de absorção ou a digestão, devido sua baixa especificidade. Vale ressaltar que, de uma forma geral, se houver gordura fecal abundante é indicativo de síndrome de má absorção. Do contrário, se não houver alteração, poderá ser de causa secundária à outras doenças ou decorrentes da ação de medicamentos.

Eletrólitos e osmolaridade: esse método é avaliado após a homogeneização das fezes e a centrifugação das amostras. Em casos de diarreia secretora é recomendada a mensuração dos eletrólitos não absorvidos. Se a diarreia é osmótica ou não esclarecida, o meio utilizado é averiguação por *gap* osmótico do fluido fecal que analisa os elementos ativos nas fezes como Na^+ e K^+.

Teste para pesquisa de carboidratos fecais: são usados para identificar carboidratos mal absorvidos.

pH fecal: indicado em suspeitas de diarreia por má absorção de carboidratos, junto ao teste de pesquisa de carboidratos fecais. Diarreias que envolvem o uso de sorbitol, normalmente deixam o pH fecal abaixo de 6,0. Nas diarreias relacionadas com a perda de aminoácidos ou de ácidos graxos associados à carboidratos, o pH fecal é entre 6,0 e 7,5.

Exames complementares

Endoscopia digestiva alta: esse exame é indicado principalmente na suspeita de diarreia alta, doença celíaca, parasitoses e doença de Whipple, pois auxilia na visualização da mucosa do intestino delgado proximal, além de permitir a realização de biópsia.

Colonoscopia: permite a visualização e a avaliação do cólon e do íleo distal, sendo utilizados em casos de diarreias crônicas baixas. A avaliação da mucosa, nesses casos, é indicada para a suspeita de DII, neoplasia e algumas colites. Sendo que, muitas vezes, há a necessidade de realização de biópsia em conjunto. Como dito, esse exame permite o diagnóstico comprobatório de colites infecciosas como a colite pseudomembranosa causada por *C. dificile*, a colite amebiana e a tuberculose intestinal. Entretanto, ele não permite a diferenciação entre colite infecciosa e não infecciosa.

Cápsula endoscópica: a cápsula é considerada uma ferramenta muito importante na investigação de doenças do intestino delgado que são inacessíveis aos métodos endoscópicos habituais. Esse método é indicado para a visualização de enterites, porém sua limitação é que não permite a retirada de material para análise.

Enteroscopia com duplo balão: esse recurso é utilizado para a visualização de porções mais distais do intestino delgado, permitindo um exame detalhado da mucosa, estadiamento de lesões, realização de biópsias e alguns procedimentos terapêuticos. Segundo estudos, é considerado um método seguro e que possibilita o diagnóstico preciso, além de ter baixos índices de complicações.

Ainda, pode-se utilizar alguns exames de imagem para auxílio no diagnóstico como:

Trânsito de intestino delgado: aplicado para a avaliação de desordens do jejuno e do íleo, sendo o principal exame complementar para estudo do intestino delgado, pois possui baixo custo, execução fácil e segurança para o paciente.

Tomografia computadorizada: a tomografia com contraste oral também auxilia na avaliação do trânsito pelo intestino delgado, tem como vantagem a avaliação das alças em três dimensões, sem sobreposição.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial é a pseudodiarreia, característico em pacientes com incontinência fecal. Nesses casos, o paciente relata um aumento no número de evacuações em decorrência da incapacidade de conter as fezes na ampola retal. No entanto, sem o aumento do volume ou da quantidade de água nas fezes, diferenciando de um quadro típico de diarreia.

Tratamento

O tratamento é individualizado, variando conforme a etiologia, porém é possível utilizar um tratamento empírico em três casos: (1) quando há forte suspeita de um diagnóstico; (2) quando os exames complementares solicitados não permitem um diagnóstico final ou (3) quando mesmo com um diagnóstico definitivo não há tratamento específico.

As possibilidades de tratamento empírico são: a prescrição de uma dieta com restrição de leite e derivados, pobre em resíduos e a utilização de medicamentos para os sintomas de diarreia.

Os medicamentos mais utilizados são: derivados do ópio como a loperamida, difenoxalito, morfina ou codeína (antimotilidade e antissecreção); os alfa-2-adrenorreceptores como a clonidina (antidiarreico, pró absortivo e antimotilidade, deve-se ter cuidado com seu efeito hipotensor); somatostatina e octreotídio (favorecem a absorção de água e eletrólitos pela inibição da motilidade e secreção gástrica e pancreática).

Complicações

Dentre as possíveis complicações da diarreia crônica encontram-se: a desidratação, perda de eletrólitos (sódio, potássio, magnésio), acidose metabólica (pela perda constante de bicarbonato nas fezes), tetania (causada pela hipomagnesemia e hipopotassemia) e em casos extremos, choque hipovolêmico.

REFERÊNCIAS

ARASARADNAM, R. P.; *et al.* Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults. **British Society of Gastroenterology**. 3ª ed. BMS Journal, 67, p. 1380-1399, 13 april. 2018. Disponível em: https://gut.bmj.com/content/gutjnl/67/8/1380.full.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

DANI, R.; PASSOS, M. do C. F. **Gastroenterologia essencial**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

DANTAS, R. O. **Diarreia e constipação intestinal.** Ribeirão Preto, Simpósio de Semiologia de Medicina, 37, p. 262-266, jul./dez. 2004.

FINE, K. D.; ESCHILLER, L. R. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. **American Gastroenterological Association,** v. 116, n. 6, p. 1461-1463, jun. 1999. Disponível em: https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2899%29705 12-3. Acesso em: 15 de set. de 2020.

KOLETZKO, S.; OSTERRIEDER, S. Acute Infectious Diarrhea in Children. **Dtsch Arztebl Int.** Continuing Medical Education, v. 106, n. 33, p. 539-548, Aug. 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737434/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

MANDAL, A. Chronic Diarrhea. **News Medical Life Sciences,** Jun. 3, 2019. Disponível em: https://www.news-medical.net/health/Chronic-Diarrhea.aspx. Acesso em: 15 de set. de 2020.

MORAES, A. C.; CASTRO, F. M. M. Diarreia aguda. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 2, p. 21-28, mar./abr. 2014. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4191.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA - SBP. Diarreia aguda: diagnóstico e tratamento. Guia prático de atualização. Departamento Científico de Gastroenterologia. **Sociedade Brasileira de Pediatria,** n. 1, p. 1-15, mar. 2017. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/03/Guia-Pratico-Diarreia-Aguda.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 07

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

- **SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL**

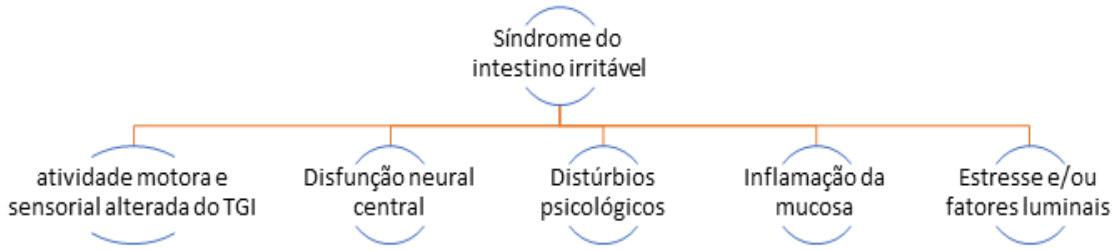
Etiologia e epidemiologia

Se caracteriza por um distúrbio no trato gastrointestinal gerando dor ou incômodo abdominal em conjunto com hábitos intestinais alterados, sem a presença de alterações estruturais. Por não existir um marcador diagnóstico definido para a Síndrome do Intestino Irritável (SII), seu diagnóstico é baseado nas queixas dos pacientes à ingestão de alguns de alimentos e alterações emocionais, principalmente o estresse, que podem desencadear os sintomas.

A SII é um transtorno com prevalência mundial entre 5% e 15%. É visto mais comumente em mulheres entre os 30 e 50 anos de idade. Ainda assim, é comum na população pediátrica, na qual os sintomas são chamados de dor abdominal recorrente.

Fisiopatologia

Mesmo a síndrome do intestino irritável sendo a doença gastrointestinal funcional mais comum e mais estudada, não há um entendimento geral quanto à sua fisiopatologia. Entretanto, algumas hipóteses foram propostas:



Sistema nervoso autônomo

Ao analisar a ativação dos circuitos autônomos centrais induzida pelo estresse, em resultados de estudos experimentais em humanos e animais, foi analisado que seu papel tem grande influência na regulação da motilidade, secreção e modulação imunológica. As vias parassimpáticas sacrais são as responsáveis por mediar a ativação de contrações e secreções do intestino. Em pacientes com SII foi apresentado uma maior ativação dessas vias em resposta aos fatores estressores laboratoriais graves.

A regulação ascendente da atividade parassimpática sacral e simpática pode resultar em alterações de neuroplasticidade nos mecanismos periféricos alvos dentro do intestino, incluindo o sistema nervoso entérico.

Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal

Em pacientes com SII podem ser encontrados alterações de níveis plasmáticos dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol, o que aponta para uma relação com as respostas neuroendócrinas. Contudo, não se deve descartar a possibilidade de que essas respostas exageradas de cortisol

em casos de SII, terem maior relação com o histórico de eventos adversos da vida do paciente do que a própria doença em si.

Flora intestinal alterada

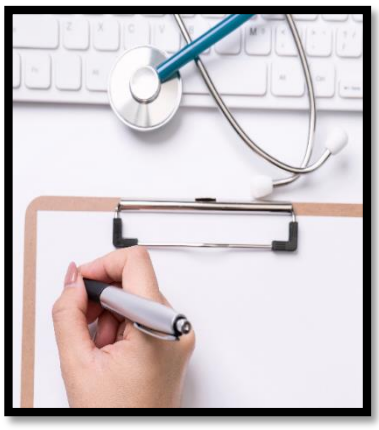
Estudos demostram que a flora bacteriana intestinal em pacientes com SII pode estar alterada e se diferenciar entre os pacientes, pois tem influência dos seus hábitos intestinais predominantes.

A superproliferação bacteriana no intestino delgado pode contribuir com os sintomas, principalmente em pacientes que apresentam o predomínio de flatos. Alterações qualitativas na flora intestinal como a diminuição das bifidobactérias também foram relatadas em pacientes com SII.

Ativação imunológica da mucosa

Em alguns pacientes é visto uma SII pós-infecciosa, ou seja, os sintomas persistem após a resolução da gastroenterite infectante. Além da persistência dos sintomas, um pequeno aumento de linfócitos intraepiteliais e células enterocrornafins podem ser detectadas na SII pós-infecciosa. Contudo, as alterações na mucosa não podem ser totalmente responsáveis pela patogênese, pois os sintomas clínicos não se correlacionam com as alterações inflamatórias observadas na mucosa. É importante ressaltar que, a maioria dos pacientes com gastroenterite bacteriana não desenvolve sintomas da SII após a infecção.

O estresse psicológico, o gênero feminino, o histórico de outros fatores somáticos e a duração da infecção contribuem com a probabilidade de desenvolvimento de SII pós-infecciosa. Visto que, tais fatores podem aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias e alterar a permeabilidade intestinal. Isso proporciona uma ligação funcional entre o estresse psicológico, a ativação imune e a produção de sintomas nesses pacientes.



Diagnóstico

Os critérios de Roma III podem confirmar o diagnóstico de síndrome do intestino irritável (SII) sem muitos testes adicionais: dor abdominal recorrente ou desconforto em pelo menos três dias no mês, nos últimos três meses e com início dos sintomas há pelo menos seis meses. Associados com dois ou mais dos seguintes sintomas: melhora da queixa com a defecação; início associado à alteração na frequência de defecação; início associado à alteração no aspecto da defecação (aparência).

Sintomas que cumulativamente apoiam o diagnóstico de SII

Frequência de defecação anormal (três ou mais evacuações por semana ou > 3 evacuações por dia); forma anormal das fezes (duras/granulosas ou fezes

agudas/moles); esforço e urgência para defecar; sensação de evacuação incompleta; passagem de muco; inchaço ou sensação de distensão abdominal; ausência de sintomas alarmantes (perda de peso, fezes sanguinolentas, anemia, história familiar de DII, câncer de cólon, doença celíaca).

No consultório médico deve ser feita uma revisão de todos os medicamentos e suplementos alimentares que o paciente utiliza, pois muitos medicamentos podem causar constipação e alguns suplementos podem produzir efeito laxativo. Um rápido teste com uma dieta com restrição à lactose também deve ser realizado para descartar casos de má absorção dessa proteína.

Uma avaliação psicossocial também deve ser realizada para identificar fatores de risco como eventos traumáticos e que podem desencadear sintomas potenciais ou fatores estimulantes (ansiedade, depressão e estresse).

O exame físico em casos de SII geralmente é normal, mas pode revelar uma sensibilidade abdominal, em maior frequência, no quadrante inferior esquerdo ou com o cólon sigmoide palpável e sensível. Em pacientes com SII e predomínio de constipação, além da disfunção ao defecar estar associada, o exame retal pode revelar a contração paradoxal do músculo puborretal ou menor descida do assoalho pélvico quando o movimento de evacuação é simulado.

Em uma pessoa saudável, sem outras comorbidades, com menos de 50 anos de idade e que se enquadra aos critérios de Roma III, a realização de exames complementares deve se limitar ao mínimo e ser direcionada pela apresentação clínica individual do paciente.

O teste de espru celíaco pode ser útil em pacientes que atendem aos critérios do Roma, principalmente nos casos de síndrome do intestino irritável com diarreia; se houver sinais de alerta; em populações nas quais a prevalência estabelecida de espru celíaco é alta.

Na ausência de sinais de alerta (febre, perda de peso, sangramento retal, vômito e idade avançada), os exames de hemograma completo, bioquímica sérica, teste de sangue oculto nas fezes, ovos e parasitas, bem como os níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) são indicados apenas em casos de histórico clínico que suporte.

A colonoscopia só é recomendada em pacientes com sinais de alerta positivos. Contudo, de acordo com as diretrizes de triagem do câncer de cólon, a colonoscopia de rotina deve ser realizada em pacientes com síndrome do intestino irritável com idade igual ou superior a 50 anos, independentemente dos sintomas da síndrome. Se houver grandes mudanças qualitativas no padrão dos sintomas crônicos, deve-se suspeitar de uma nova condição comórbida que produza tais sintomas, necessitando de uma abordagem diagnóstica mais abrangente.

Diagnósticos diferenciais

Características alarmantes que levantam preocupações de um diagnóstico alternativo incluem: perda de peso, fezes com sangue, anemia e histórico familiar de

doença intestinal inflamatória, câncer de cólon, doença celíaca e início do primeiro sintoma após os 50 anos de idade ou grande alteração nos sintomas.

O diagnóstico diferencial da SII com predominância de diarreia ou hábitos intestinais variáveis inclui: doenças intestinais inflamatórias (doença de Crohn, colite ulcerativa, colite microscópica ou colagenosa), doença celíaca, infecção, sob crescimento bacteriano no intestino delgado, síndrome de má absorção (incluindo intolerância à lactose), má absorção de sais biliares e insuficiência pancreática ou malignidades.

O diagnóstico diferencial para SII com predominância de obstipação inclui inércia colônica, manifestação gastrointestinal de doença de Parkinson, pseudo-obstrução, contração paradoxal do assoalho pélvico ou obstruía da saída pélvica decorrente de causas estruturais como prolapso retal, retocele ou doença de Hirschsprung.

Tratamento

O tratamento sintomático visa normalizar os hábitos intestinais e diminuir a dor abdominal, fornecendo ao paciente uma explicação para seus sintomas, bem como garantir que os sintomas são reais e o prognóstico é benigno.

Em casos de síndrome do intestino irritável e nas outras doenças funcionais gastrointestinais é importante destacar uma boa relação médico-paciente e a educação do paciente. O médico deve ouvir e analisar o entendimento do paciente em relação à doença e suas queixas relacionadas, pois os pacientes geralmente procuram no médico, a autenticação da veracidade de seus sintomas. É essencial identificar os fatores que desencadeiam a piora dos seus sintomas, principalmente os eventos estressores ou infecções gastroentéricas.

Alguns pacientes queixam-se que determinados alimentos aumentam seus sintomas, outros relatam que qualquer tipo de alimento pode desencadeá-los. Por isso, a percepção alimentar sobre o tamanho de cada refeição, a sensibilidade à determinados itens alimentícios, a ansiedade e até mesmo as reações condicionadas pelo medo devem ser analisadas durante a consulta. É importante informar ao paciente que não existe uma dieta universal bem-sucedida para os casos de SII.

Medicamentos para anormalidades dos hábitos intestinais e inchaço

Pacientes com SII com obstipação: Laxantes osmóticos como polietilenoglicol ou lactulose; estimulantes secretores como lubiprostona ou linaclotide podem ser úteis. Os suplementos de fibras alimentares geralmente aumentam os sintomas de gases, flatulência e inchaço e não devem ser utilizados como primeira linha de tratamento.

Paciente com SII com diarreia: Geralmente a loperamida é eficaz na redução dos movimentos intestinais incontroláveis e de urgência. O antagonista do receptor 5-HT alosetron (0,5 mg a 1 mg por via oral, duas vezes ao dia) é clinicamente eficaz, mas deve ser considerado apenas para pacientes com diarreia severa, que não tiveram êxito com outros tratamentos devido aos seus

efeitos colaterais, que não são comuns, mas potencialmente graves.

Pacientes que apresentam inchaço abdominal: a manipulação da flora intestinal com antibióticos pode ser eficaz. No entanto, não deve ser usado como fármaco de primeira linha, pois seus efeitos na microbiota intestinal em longo prazo são desconhecidos. A evidência clínica apoia a utilização de probióticos em sintomas não dolorosos, mas a taxa de resposta é baixa. Doses baixas de antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina ou imipramina) também podem ser utilizados para tratar SII. Devem ser iniciados em doses baixas (5 mg uma vez ao dia) e aumentar gradualmente até 50 mg uma vez ao dia, se tolerado. Tratamentos cognitivos-corporais que envolvem o relaxamento, a mudança de crenças estigmatizantes a respeito da patologia e de seu tratamento e o autocuidado podem diminuir os sintomas gastrointestinais em pelo menos 50%.

Prognóstico

A história natural da SII é comporta por períodos de exacerbação, seguidos por períodos de remissão, mas em cerca de 50% dos casos de SII os pacientes se tornam assintomáticos. Pacientes com doenças psiquiátricas coexistentes tem menor probabilidade de resolução dos sintomas.

REFERÊNCIAS

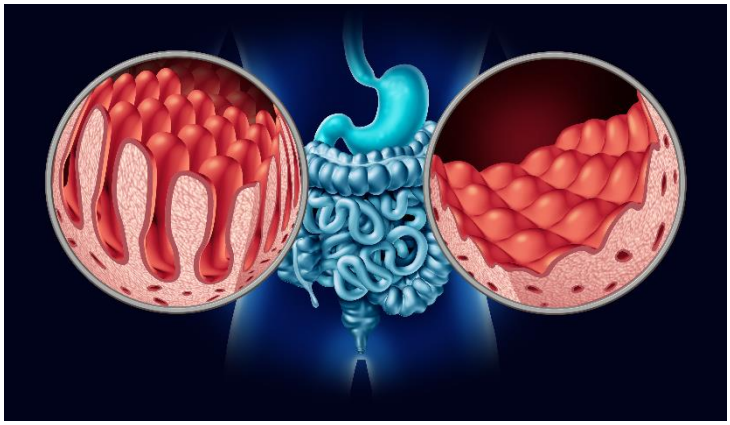
GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. v. 2.

LAMBERT, N. **Herrison:** tratado de Medicina Interna. Mc Graw Hill, 18ª ed. 2012, v. 2.

MAYER, E. A. Clinical perspectives: irritable bowel syndrome. ***N. Eng. J. Med,*** v. 358, n. 16, p. 1692-1699, April. 2008. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816529/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

Capítulo 08

DOENÇA CELÍACA



▪ DOENÇA CELÍACA

Etiologia e epidemiologia

Definida como um enteropatia de sensibilidade ao glúten, também chamada desprue não tropical. A doença celíaca é uma doença autoimune permanente que decorre de uma reação inflamatória do tubo digestivo (intestino delgado), induzida por exposição ambiental ao glúten na dieta em indivíduos geneticamente predispostos. Apresenta uma prevalência aproximada de 1% da população com risco de 10 a 15% em parentes de primeiro grau.

Fisiopatologia

O glúten é um complexo de proteínas de gluteína e gliadina que são parcialmente digeridas no tubo digestivo. Após ingerir o glúten, a gliadina causa uma resposta inflamatória se ligando à enzima transglutaminase tecidual (tTG) e passa a ser reconhecida como um antígeno pelas células apresentadoras que possuem alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Ocorre então, a ativação de linfócitos T que infiltram o endotélio causando lesão tecidual, achatamento da mucosa e a ativação de linfócitos B que passam a produzir anticorpos antigliadina, antiendomisio e antitransglutaminase. A lesão que se inicia na primeira porção do duodeno pode se estender por todo o intestino, dependendo da gravidade da doença.

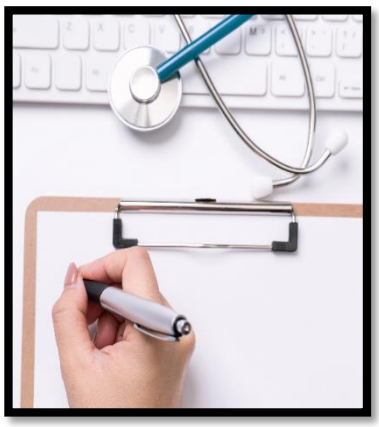
Quadro clínico

Estima-se que 10% dos pacientes celíacos possuam o diagnóstico definido, uma vez que, a maioria dos pacientes é oligo ou assintomático e por isso, não busca atenção médica. A clínica típica reflete uma síndrome de má absorção intestinal e desnutrição. O quadro varia em intensidade conforme o grau de acometimento intestinal, podendo apresentar distensão abdominal, diarreia crônica com esteatorreia, dispepsia, flatulência, déficit pondero-estatural e carência de múltiplos nutrientes como ferro, vitaminas B12, A, D, E, K, ácido fólico, entre outras.

A clínica atípica que pode se desenvolver em múltiplos casos está ligada às manifestações sistêmicas não intestinais que são pouco específicas para doença celíaca como: anemia refratária à reposição oral de ferro, depressão, amenorreia, infertilidade, atraso do desenvolvimento, baixa estatura, osteoporose/osteopenia, entre outros. Contudo, a dermatite herpetiforme, apesar de se caracterizar como manifestação clínica atípica diferente das demais manifestações, é específica para a doença celíaca, uma vez que, todos os portadores desta são comprovadamente celíacos.

Além do quadro clínico comum à doença é frequente a presença de outras desordens autoimunes específicas como: diabete *mellitus* tipo 1, doenças tireoidianas autoimunes (Hashimoto e doença de Graves), deficiência seletiva de IgA, doença de Addison, doença inflamatória intestinal, esofagite eosinofílica, esclerose sistêmica, gastrite

atrófica, artrites, síndrome de Sjögren, pancreatite autoimune, doenças neuropsiquiátricas.



Diagnóstico

O diagnóstico de doença celíaca requer a pesquisa de autoanticorpos característicos a partir da suspeita clínica. Atualmente, o primeiro teste a ser realizado é o IgA antitransglutaminase tecidual (IgA anti-TG), o qual apresenta 95% de sensibilidade e especificidade. A dosagem de IgA total deve ser o exame consecutivo, caso ainda haja suspeita clínica e o primeiro exame tenha sido negativo. Nos casos em que os pacientes apresentam deficiência de IgA, o segundo teste deve ser o IgG antigliadina deaminada (IgG anti-DGP).

É de suma importância garantir que o paciente não esteja realizando dieta isenta em glúten na coleta dos testes diagnósticos, pois a realização da dieta interfere nos resultados, pois em 3 a 12 meses de dieta sem glúten já é esperado que os autoanticorpos estejam indetectáveis. Assim, estes mesmos testes podem ser utilizados para o acompanhamento da adesão terapêutica. Nos casos em que o paciente tenha iniciado a dieta sem glúten de modo empírico, pode se tentar a confirmação diagnóstica sorológica/ endoscópica retrospectiva desde que o paciente apresente teste genético HLA-DQ2 ou DQ8 positivos e tenha obtido melhora dos sintomas prévios com a dieta.

A endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser realizada na suspeita de doença celíaca em pacientes com sorologia positiva e nos casos em que a dúvida diagnóstica permanece mesmo com a pesquisa de autoanticorpos negativa. Nas imagens obtidas é esperado que macroscopicamente sejam visualizadas as atrofias vilositárias, o aplainamento das dobras de mucosas e diminuição da relação vilosidade/cripta (normal: 3:1). Microscopicamente é visualizado infiltração linfocitária no epitélio e na lâmina própria, atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Na EDA também é esperado uma “normalização” dos achados com a realização da dieta isenta em glúten.

Nos resultados laboratoriais é comum o encontro de deficiência de ferro, folato e B12 e, consequentemente, a presença de anemia. Geralmente hipocrômica e microcítica, pois a deficiência de ferro é mais frequente. A deficiência de vitamina K cursa com alargamento do TAP/RNI, a má absorção de cálcio e vitamina D justificam a hipocalcemia e a hipovitaminose D. Estas associadas ao aumento da fosfatase alcalina, indica a presença de doença óssea, podendo ser realizado densitometria óssea para melhor investigação do quadro.

Tratamento

O pilar de tratamento da doença celíaca consiste na realização da dieta isenta em glúten. A grande maioria dos pacientes responde bem à terapêutica e possuem bom prognóstico. A reposição de nutrientes como cálcio, ferro, ácido fólico, vitamina B12, K, D, E, A pode ser realizada conforme a necessidade, até que as funções de absorção intestinal sejam reestabelecidas. Pacientes que se apresentam com osteoporose devem iniciar o tratamento para estas comorbidades com cálcio, vitamina D e bisfosfonados.

REFERÊNCIAS

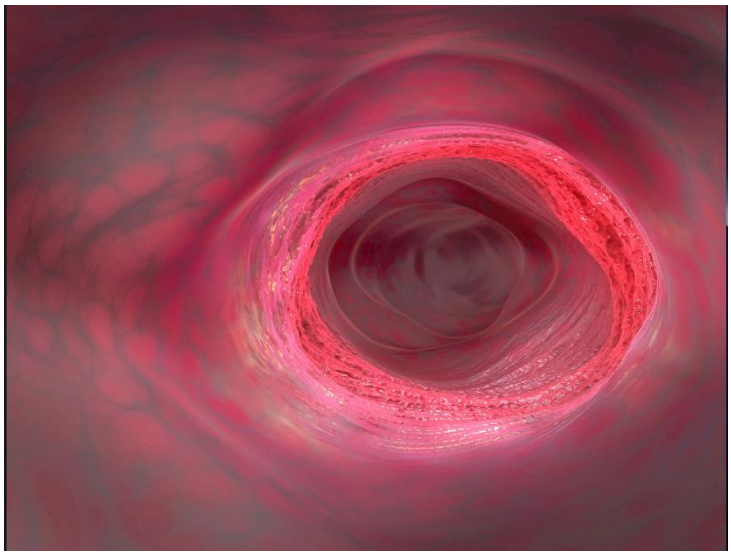
GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. v. 2.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 09

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS



- **DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Etiologia e epidemiologia

Doença inflamatória intestinal (DII) designa a doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa (RCU), caracterizam-se pela inflamação crônica do intestino. Essas duas doenças se diferenciam quanto à localização, fisiopatologia e ao acometimento das camadas do intestino.

Diversos fatores, incluindo os ambientais (expossoma), microbiota intestinal (microbioma) e imunidade do hospedeiro (imunoma) interagem para iniciar e perpetuar a inflamação da mucosa gastrointestinal em indivíduos predispostos geneticamente (genoma/epigenoma).

Genoma

A DII tem assumido caráter de doença poligênica. Estudos mostram que, parentes de portadores de DII apresentam 8 a 10 vezes mais chances de desenvolver a doença.

Expossoma

Existe uma importante influência dos fatores ambientais no desenvolvimento da DII. A alimentação mostra uma relação direta com o desenvolvimento da doença. Países em que predomina a dieta baseada em alimentos industrializados há maior incidência. Além disso, uma menor exposição à microrganismos patogênicos durante a vida, decorrentes da melhora nas condições higiênico-sanitárias mostram-se como fatores predisponentes para o desenvolvimento de DII.

Microbioma

Pacientes com DII tem microbiota com diversidade reduzida, tornando o indivíduo mais suscetível às alterações do meio, como o uso de medicamentos ou infecções agudas do trato gastrointestinal.

Imunoma

O sistema imunológico tem papel importante no desenvolvimento da DII. Ocorre uma desregulação do sistema imune inato que permanece ativado de forma constante e sem controle, causando uma lesão tecidual.

Prevalência em países desenvolvidos e ocidentalizados e com aumento progressivo nas nações em desenvolvimento. Pode ocorrer em qualquer idade, embora prevaleça em pessoas entre os 15 e 30 anos de idade. Acomete igualmente homens e mulheres. O tabagismo atua como fator de risco para a doença de Crohn.

Fisiopatologia

Doença de Crohn

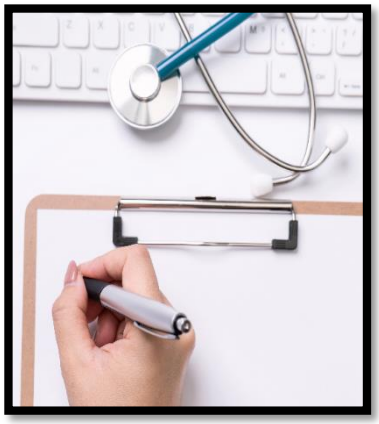
Lesões salteadas e profundas que predominam na transição ileocolônica, seguidas de intestino delgado e cólon. Lesão inicial aftoíde que pode se aprofundar, fazendo uma lesão ulcerada. Tem capacidade transmural, fazendo uma distorção da arquitetura intestinal. O processo inflamatório pode ir além da parede intestinal e ocasionar uma fístula.

Retocolite ulcerativa

Limitada ao reto e cólon (preserva o íleo). Inicia no reto e progride de forma ascendente, o acometimento é superficial e circunferencial. O quadro é inflamatório, faz eritema, friabilidade, granularidade e ulcerações.

Investigação

A doença de Crohn envolve todas as camadas da parede intestinal e vai da boca ao ânus. A retocolite ulcerativa é um processo inflamatório restrito ao cólon e reto, sendo comum a ocorrência de sangramento visível nas fezes. Ambas são doenças crônicas e com padrão recidivante. A diarreia está presente na maioria dos casos de DII e pode estar associada ou não, à presença de muco. É comum os pacientes apresentarem dor abdominal tipo cólica e de intensidade variável, geralmente sem alívio com a eliminação de flatos ou fezes. Além disso, pode acontecer perda ponderal importante e sintomas sistêmicos como febre, anorexia e mal-estar.



Diagnóstico

Para fazer o diagnóstico de DII é necessário ter uma história clínica e exame físico compatíveis:
Anamnese: Data de início dos sintomas, viagens recentes, tabagismo e história familiar, uso de medicações (antibióticos e AINEs). Caracterizar os sintomas noturnos e as manifestações extra-intestinais.
Exame físico: Estado geral e nutricional, coloração das mucosas e peso. Pacientes mais graves podem apresentar anemia e desnutrição.
Manifestações cutâneas: Eritema nodoso é a lesão cutânea mais comum da DII, usualmente relacionada com a atividade da doença.
Manifestações oculares: alguns pacientes podem apresentar episclerite, esclerite ou uveíte.
Manifestações hepatobiliares: Risco elevado para o desenvolvimento de colelitíase e casos de colangite esclerosante primária podem preceder a DII.
Manifestações intestinais: Diarreia, dor abdominal, alterações perineais, fístulas intestinais e externas, massa abdominal, constipação, desnutrição e déficit ponderal, anemia, manifestações articulares e ósseas, trombose venosa profunda (TVP).

Avaliação clínica da retocolite ulcerativa (RCU)

Classificação de Montreal: Classifica a doença quanto à extensão (E) e gravidade (S). É um importante parâmetro na escolha do medicamento e via de administração. Os critérios de gravidade envolvem de S0 a S3 (Tabela 1).

E1: Proctite (limitada ao reto).
E2: Colite esquerda (envolve o cólon descendente até a flexura esplênica).
E3: Extensa (acometimento proximal à flexura esplênica, incluindo a pancolite).

Ainda de forma simplificada, pode-se dividir a gravidade do episódio agudo de RCU em: leve, grave e fulminante.

RCU leve: não preenche os critérios de doença grave ou fulminante e o tratamento é ambulatorial.

RCU grave: ≥ 6 evacuações sanguinolentas e ≥ 1 dos seguintes achados (febre, taquicardia > 100 bpm, anemia, VHS elevado, hipoalbuminemia.

RCU fulminante: > 10 evacuações ao dia, enterorragia, febre, taquicardia, necessidade transfusional, PCR elevado com ou sem megacólon tóxico.

Tabela 1. Classificação de gravidade de Montreal.

	S 0 ou remissão	S 1 ou leve	S 2 ou moderada	S 3 ou grave
Nº de evacuações/dia		≤ 4		≥ 6
Sangramento retal		Pode estar presente	Alterações mínimas ou sem sinais de toxicidade sistêmica	Presente
Frequência cardíaca	Assintomático	Independente		> 90 bpm
Temperatura				> 37,5° C
Hemoglobina		Normal		< 10,5 g/dl
VHS				> 30 mm/h

Fonte: Mowat *et al.* (2011). **Legenda:** S é a gravidade (do inglês, severity).

Escore de Completo de Mayo: avalia a frequência de evacuações e o sangramento via retal, associados aos achados endoscópicos (Tabela 2).

Avaliação clínica da doença de Crohn: avalia a localização e extensão, as manifestações extra-intestinais e o comportamento da doença.

Estadiamento: pode ser usada a classificação de Montreal que tenta unificar a localização, o comportamento e a idade ao diagnóstico, mas não contempla a atividade clínica, endoscópica e as manifestações extra intestinais (Tabela 3).

Tabela 2. Escore completo de Mayo.

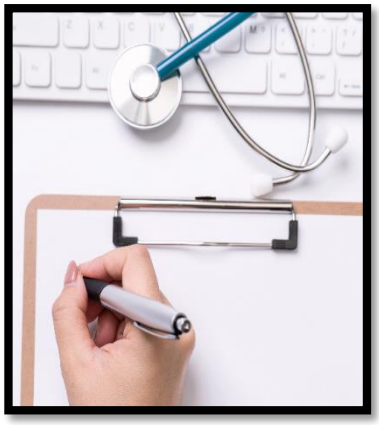
	0 pontos	1 pontos	2 pontos	3 pontos
N° de evacuações/dia	Normal	1 a 2 x mais que o padrão normal	3 a 4 x mais que o padrão normal	5 x mais que o padrão normal
Sangramento retal	Ausente	Raias de sangue	Óbvio	Descarga retal de sangue
Mucosa	Normal	Friabilidade leve	Fribabilidade moderada	Sangramento espontâneo
Avaliação médica global	Normal	Doença leve	Doença moderada	Doença grave

Fonte: Mowat *et al.* (2011). **Legenda:** ≤ 2 (indica remissão clínica); de 3 a 5 (atividade leve); de 6 a 10 (atividade moderada); de 11 a 12 (grave).

Tabela 3. Classificação de Montreal.

Classificação de Montreal	
Idade do diagnóstico	A1 < 16 anos A2 17 a 40 anos A3 > 40 anos
Localização do acometimento	L1 Ileal L2 Colônica L3 Ileocolônica L4 Restrita ao TGI superior
Comportamento	B1 Não penetrante/não estenosante B2 Estenosante B3 Penetrante P Doença perianal

Fonte: Mowat *et al.* (2011).



Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na associação da clínica com os exames laboratoriais, a endoscopia digestiva, a histologia e os exames de imagem.

Exames laboratoriais: PCR, VHS e alfa-1 glicoproteína ácida; testes microbiológicos (excluir diarreia infecciosa); sorologia para HIV; HMG (anemia e trombocitose).

Retocolite ulcerativa: colonoscopia + biópsia seriada (íleo e reto). A colonoscopia evidencia o comprometimento da mucosa que inicia no reto e pode se estender até o ceco de forma contínua e com clara demarcação entre a área doente e anormal. Presença de enantema e edema da mucosa com perda do padrão vascular, friabilidade, erosões ou ulcerações superficiais. Os achados histológicos são variáveis e geralmente inespecíficos.

Doença de Crohn: o exame complementar de escolha é a colonoscopia. Lesões descontínuas, úlceras profundas e longitudinais, geralmente não acomete o reto. Todo o intestino é lesado e a principal região de acometimento é a transição ileocolônica. Lesões salteadas iniciam como erosões que podem se tornar múltiplas úlceras que coalescem e formam úlceras longitudinais serpinginosas.

Diagnóstico diferencial

Síndrome do intestino irritável é o mais comum. Se diferencia da DII, pois não está associada à febre, perda de peso, sangramento ou manifestações extra-intestinais. Outras desordens que devem ser excluídas são: colite secundária ao uso de medicamentos, doença isquêmica, colite actínica secundária à radiação, colite microscópica, colite neutropênica, colagenoses, tuberculose e o linfoma intestinal.

Tratamento da retocolite ulcerativa

Para definir a terapia é importante reconhecer a extensão da doença, pode ser uma proctite, colite esquerda ou pancolite. Também é necessário avaliar a gravidade da doença. O objetivo principal do tratamento é induzir a remissão clínica e endoscópica da doença. A terapia tradicional é baseada em derivados do 5 ASA e a droga de escolha geralmente é a mesalazina.

Na doença leve para indução, usa-se a mesalaziana e a via de administração dependerá do local de acometimento da doença. Se restrita ao reto, usa-se supositório, porém, se existir colite esquerda ou pancolite, opta-se por enema ou via oral. Nos pacientes que atingem resposta adequada, essa terapêutica deve ser mantida por tempo indefinido. Os corticosteroides são recomendados para indução de remissão em pacientes com doença moderada à grave e nunca devem ser usados como terapia de manutenção.

Pacientes com quadro moderado, a manutenção é feita com mesalazina ou azatioprina. Pacientes graves, na indução usa-se corticoesteroide intravenoso (IV) + ciclosporina ou imunobiológicos (anti TNF - infliximabe, adalimumabe). A manutenção é feita com azatioprina ou imunobiológicos. Em alguns casos severos da doença sem resposta à terapia de indução farmacológica pode ser necessário o manejo cirúrgico.

Complicações

O megacólon tóxico é uma das complicações mais significativas da retocolite ulcerativa.

Tratamento da doença de Crohn

O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico, mas a opção cirúrgica deve ser reservada para complicações ou na impossibilidade de obter a remissão com a terapia medicamentosa. O objetivo do tratamento é a remissão clínica, melhora laboratorial, endoscópica e histológica. Além da possibilidade de oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida, prevenir recidivas e impedir o desenvolvimento de complicações.

Levar em conta a localização da doença, gravidade, extensão do processo inflamatório, complicações e a presença de doenças coexistentes. O tratamento é dividido em indução e remissão. Pacientes que tem apenas algumas aftas no íleo e pouco ou nenhum sintoma é possível não realizar nenhum tratamento farmacológico.

Quadro leve: a indução é feita com budesonida, exceto em pacientes que apresentam aftas sem úlceras, onde pode ser usada a mesalazina (pois é um medicamento de superfície e a DC é uma doença profunda). Nos quadros leves não é feito tratamento de manutenção.

Quadro moderado: a indução é feita com corticoesteroide por via oral (VO) e para manutenção são utilizados imunossupressores (azatioprina ou metotrexato).

Quadro severo: corticoesteroide IV e imunobiológico, a manutenção é feita com azatioprina e/ou imunobiológico. No quadro severo que não responde ao tratamento medicamentoso, o tratamento cirúrgico é indicado. É mais comum a necessidade de manejo cirúrgico na DC do que na RCU.

Complicações

Abcessos, doença perineal e obstrução (preferencialmente no intestino delgado).

REFERÊNCIAS

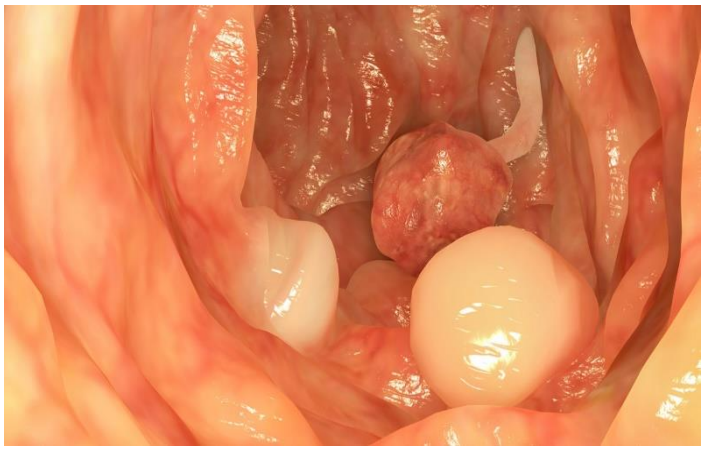
CAMBUI, Y.; NATALI, M. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba,** v. 17, n. *3*, p. 116-119. 2015. Disponível em: https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/20378. Acesso em: 15 de set. de 2020.

MOWAT, C. *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, 2011, p. 571.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 10

POLIPOSE INTESTINAL



▪ POLIPOSE INTESTINAL

Etiologia e epidemiologia

Pólipos colorretais são protuberâncias da parede que se projetam em direção à luz do intestino, podendo ter origem em qualquer uma das quatro camadas histológicas: mucosa, submucosa, túnica muscular e serosa (esta última é a mais incomum devido a camada anterior ser a mais espessa). Há diferentes etiologias para o surgimento dos pólipos e estes podem apresentar caráter benigno ou maligno. Os tamanhos são de grande variedade e o pólipo pode séssil ou pediculado. As localizações mais frequentemente acometidas são o reto e o sigmoide. Os pólipos podem ser classificados de acordo com a sua histologia em epiteliais e não epiteliais.

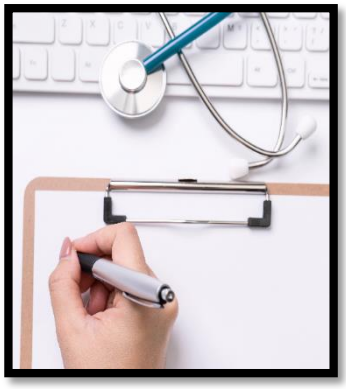
Os pólipos epiteliais são subdivididos em: **neoplásicos** (adenomas, adenocarcinomas e carcinoides) e **não neoplásicos** (inflamatórios, hiperplásicos e hamartomas).

Os não epiteliais podem ser subdivididos em: **mesenquimais** (lipomas, hemangiomas); **neurogênicos**, entre outros. Possuem origem em camadas mais profundas como a túnica muscular e serosa e caracterizam-se por terem bordas bem delimitadas e estarem recobertos por mucosa.

Os adenomas são o subtipo mais comum de pólipos colorretais, representando 2/3 do total de casos. Os fatores de risco incluem: idade avançada, IMC elevado e sedentarismo. Há uma maior prevalência em homens e na raça negra. Os adenomas podem ser classificados como tubulares (80% dos casos) e tubulovilosos ou vilosos e requerem atenção, pois são em muitos casos, os precursores de adenocarcinomas. A probabilidade de um adenoma evoluir para câncer colorretal varia de acordo com seu tamanho e histologia, podendo variar de 2 a 35%.

Quadro clínico

A maioria dos quadros de pólipos colorretais são assintomáticos. Os casos sintomáticos apresentam sangramento retal, na maioria das vezes oculto e raramente maciço. No caso de pólipos de maior tamanho, o paciente pode apresentar dor abdominal ou obstrução. Ao exame físico, alguns pólipos podem palpáveis no toque retal.



Diagnóstico

A colonoscopia é o principal método diagnóstico por permitir boa visualização dos pólipos e sua remoção durante o procedimento, permitindo análise histopatológica subsequente. Outros exames de imagem como enema baritado e tomografia permitem a visualização de pólipos, porém não apresentam maiores benefícios que a colonoscopia.

Independentemente da localização dos pólipos, é necessário realizar a colonoscopia até o ceco para rastreio de possíveis lesões.

Tratamento

Os pólipos sempre devem ser completamente retirados. No momento diagnóstico, a remoção colonoscópica deve ser realizada tanto quanto possível. Caso o procedimento não permita a retirada completa dos pólipos, uma laparotomia deve ser realizada.

Após a remoção, o tratamento deve ser seguido de acordo com resultado da biópsia. Se o paciente apresentava pólipos grandes (≥ 20 mm) ou quando não há certeza se a remoção foi completa, uma nova colonoscopia deve ser feita em seis meses. Caso haja invasão profunda, ausência de margens livres ou lesão pouco diferenciada, o paciente deve ser submetido à ressecção segmentar do cólon. Se houve envolvimento da túnica muscular, o paciente deve realizar rastreio de câncer colorretal com possível metástase para linfonodos.

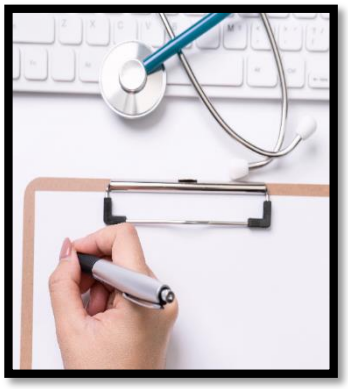
Todos os pacientes com histórico de pólipos intestinais apresentam risco aumentado para câncer colorretal, portanto, devem ser acompanhados e submetidos ao rastreio por colonoscopia. Em pacientes sem fatores de risco, após uma colonoscopia sem alterações, a próxima deve ser realizada em 10 anos. Este intervalo pode variar para pacientes com pólipos intestinais de acordo com suas características:

a. Pacientes que apresentaram um ou dois adenomas de pequeno tamanho devem realizar nova colonoscopia em 7 a 10 anos.
b. Pacientes que apresentaram três ou quatro adenomas de pequeno tamanho devem realizar nova colonoscopia em 3 a 5 anos.
c. Pacientes que apresentaram mais de dez adenomas devem realizar nova colonoscopia no ano seguinte, além de receberem uma avaliação para possível síndrome hereditária.

Polipose adenomatosa familiar

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante com penetrância de 100% e acarreta o aparecimento de mais 100 pólipos colorretais. Esta mutação ocorre no gene APC, o qual está localizado no braço longo do cromossomo 5. Os pólipos têm probabilidade de 100% para se tornarem malignos até os 40 anos de idade, sendo necessário o acompanhamento e o tratamento, assim que diagnosticados.

Além dos pólipos, os pacientes podem apresentar manifestações extra-intestinais benignas ou malignas. As benignas incluem osteomas de crânio e mandíbula e cistos sebáceos. Já as malignas são câncer de duodeno, tireoide, pâncreas, encéfalo e fígado. A maioria dos pacientes são assintomáticos, desenvolvendo sintomas apenas quando os pólipos já evoluíram para câncer colorretal. O sintoma mais comumente descrito é sangramento oculto nas fezes.



Diagnóstico

O diagnóstico é feito através de colonoscopia, a qual irá demonstrar a presença de múltiplos pólipos e do exame genético para evidenciar a mutação no gene APC. Parentes de primeiro grau devem ser testados para a mutação e iniciar precocemente o rastreio com colonoscopia anual, a partir dos 10 a 12 anos de idade.

Tratamento

O tratamento é cirúrgico: colectomia ou a protocolectomia.

REFERÊNCIAS

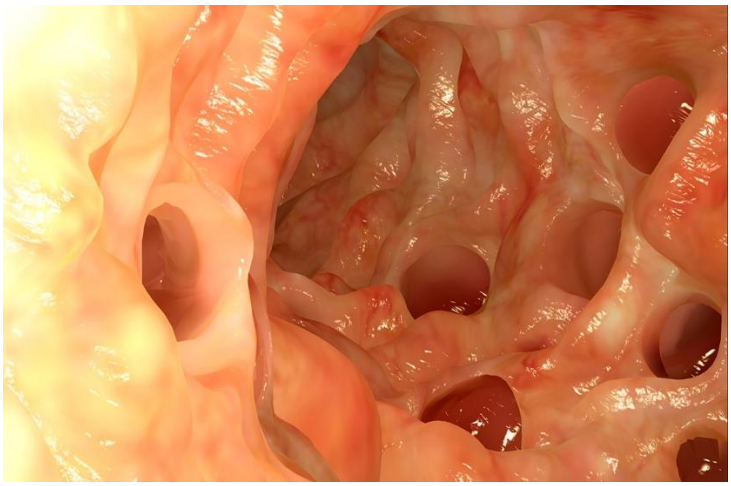
MACRAE, F. A. Overview of colon polyps. **UpToDate,** p. 1-36, 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SEOW-CHOEN. Clinical manifestations of familial adenomatous polyposis. **Topics in Colorectal Surgery,** p. 157–163, 2003.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 11

DOENÇA DIVERTICULAR



- **DOENÇA DIVERTICULAR**

Diverticulose

Etiologia e epidemiologia

Divertículos são herniações, protusões saculares da mucosa e da submucosa da parede do tubo digestivo que podem ser congênitos ou adquiridos. Os congênitos são raros, geralmente únicos e considerados divertículos verdadeiros, uma vez que, são formados por todas as camadas histológicas. Os adquiridos frequentemente são pseudodivertículos, pois somente a mucosa e a submucosa herniam recobertos por serosa. Apesar desta diferença histológica, na prática clínica ambas protusões são conhecidas como divertículos. Podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, porém são mais frequentes no cólon.

A diverticulose intestinal é caracterizada pela presença de divertículos no cólon, também chamada de Doença Diverticular do Cólon (DDC). Estas herniações ocorrem em áreas de fragilidade da parede intestinal em que os vasos retos penetram, medindo tipicamente entre 5 e 10 mm, mas podem chegar a até 5 cm de diâmetro. A DDC pode ocorrer em qualquer parte do cólon, mas 95% dos casos ocorrem no descendente e sigmoide (porção do lado esquerdo).

Os vasos penetram em uma mesma posição, na face mesentérica das duas tênias cólicas laterais, assim, os divertículos ocorrem em duas fileiras paralelas ao longo do cólon. Eles entram nas paredes laterais da tênia mesentérica e na parede mesentérica das duas tênias anti-mesentéricas. Como as tênias se convergem para formar uma camada muscular longitudinal distalmente à junção retossigmóidea, nessa região não há divertículos.

Quando há sangramento, é comum uma hemorragia maciça devido a esta forte relação dos divertículos com os vasos retos. Entretanto, 75% dos casos são diverticuloses simples, não complicados. Enquanto 25% dos casos apresentam complicações como: abscessos, fístulas, obstruções, peritonite ou sepse, além de hemorragias.

A DDC está fortemente relacionada com o avançar da idade, sendo que, a prevalência é de 50% em indivíduos com mais de 70 anos e de 66% naqueles com 85 anos ou mais. Quando ocorre acima dos 70 anos, a prevalência maior é em mulheres, já entre os 50 e 69 anos não há predileção de sexo. Quando ocorre abaixo dos 50 anos de idade, a prevalência é maior em homens.

Apenas 2 a 5% dos casos ocorre abaixo dos 40 anos de idade, sendo que neste grupo mais jovem, a obesidade é um grande fator de risco (presente em 84 a 96% dos casos) e os divertículos geralmente estão localizados no cólon sigmoide e/ou descendente. Em todos os casos de doença diverticular, a porção colônica mais acometida é a sigmoide (95% dos casos), provavelmente devido ao seu menor calibre. Sendo que, 65% dos casos de DDC envolvem apenas o cólon sigmoide.

É interessante observar que, a distribuição anatômica dos divertículos varia com a geografia (nos países mais industrializados e desenvolvidos a prevalência da doença diverticular varia entre 5 e 45%). A maioria desses

pacientes (90%) possui a doença em cólon distal (esquerdo). Em contraste, indivíduos na África e Ásia que desenvolvem DDC tem predominantemente envolvimento do cólon direito, especialmente do cólon. Sua etiologia é multifatorial e não está completamente esclarecida, porém uma dieta pobre em fibras é um possível fator etiológico, uma vez que, populações com dietas ricas em carboidratos e alimentos processados possuem prevalências mais altas da doença diverticular do cólon.

Atualmente esta teoria permanece como uma das mais aceitas (Painter e Burkitt, 1975), baseia-se no fato de que fibras insolúveis causam formação de um bolo fecal mais volumoso, reduzindo a efetividade dos movimentos de segmentação do cólon, resultando em uma pressão intraluminal próxima à normal durante a peristalse do cólon.

Dietas ricas em gordura e carne vermelha predispõem o desenvolvimento da DDC e não há evidências de que o tabagismo, etilismo e consumo de cafeína sejam fatores de risco. O uso crônico de AINES, paracetamol e tabagismo mostram-se relacionados como importante risco para o desenvolvimento doença diverticular complicada.

Fisiopatologia

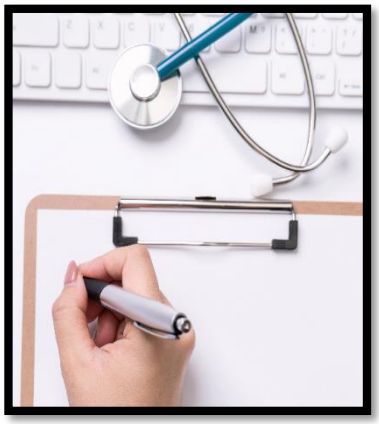
O mecanismo exato de formação do divertículo permanece desconhecido até hoje. Alguns autores acreditam que a DDC constitui um processo normal da senescência, outros defendem que seja consequência de distúrbios da musculatura colônica ou da dieta pobre em fibras e rica em carboidratos. Entretanto, parece ser consenso que o divertículo é proveniente de alterações nas estruturas anatômicas do cólon, associado a um fenômeno de pulsão intraluminal que enfraquece a parede visceral, permitindo herniação nos pontos mais fracos, geralmente os de penetração de vasos arteriais.

Achados histológicos dos divertículos indicam espessamento da camada muscular e encurtamento da tênia. O encurtamento das tênias e contrações musculares são chamados de miocose. À microscopia óptica, observa-se a parede do divertículo com células musculares normais, sem hiperplasia ou hipertrofia celular. Porém com aumento de até 200% de deposição de elastina nas tênias, resultando em encurtamento da tênia e tornando a musculatura altamente contrátil, contribuindo para o aumento da pressão intraluminal. Alterações na deposição do colágeno, consequentes ao envelhecimento, estão fortemente relacionadas com a resistência da parede.

A partir da observação de estudos manométricos que evidenciaram o aumento na pressão intraluminal em repouso, pós-prandial e estimulada por neostigmina nos portadores de divertículos, surgiu a teoria da segmentação. Segundo esta teoria, a contração do cólon origina pequenas câmaras, o que proporciona um aspecto segmentar no cólon e tem um papel fisiológico no transporte e absorção de água. Entretanto, o aumento da pressão intracolônica causado por fortes contrações musculares da parede aumenta as pressões individuais nas câmaras, favorecendo herniações. Além do aumento de pressão intraluminal,

recentemente verificou-se que pacientes com DDC sintomática apresentam motilidade intestinal aumentada, porém ainda não se tem uma conclusão se o aumento da pressão intraluminal e a alteração de motilidade representam causa ou consequência da doença

Uma vez que, alguns autores relatam o aumento de interleucina 6 e TNF-alfa, o papel da microbiota intestinal na patogênese da DDC tem sido investigado. Segundo alguns pesquisadores, alterações na microbiota resultantes do trânsito colônico mais lento e da consequente estagnação de material fecal nos divertículos, funcionariam como gatilho para aumentar as citocinas inflamatórias e prejudicar a função de barreira da mucosa, levando à inflamação intestinal.



Diagnóstico

A DDC pode apresentar-se de forma assintomática, sintomática ou complicada. A grande maioria dos pacientes (75 a 80%) permanecerá assintomática durante toda a vida. Neste caso, o diagnóstico é feito incidentalmente por enema opaco, colonoscopia, laparotomia ou por exames de imagem por qualquer outro motivo. Esta forma da doença não exige investigações, tratamento e nem seguimento médico.

Quando se apresenta em sua forma sintomática, estes são inespecíficos como: flatulência, distensão abdominal e alteração do hábito intestinal, além de dor infraumbilical ou em fossa ilíaca esquerda, intermitente, do tipo cólica e de intensidade leve à moderada. A dor geralmente é exacerbada pela alimentação e aliviada com a defecação ou eliminação de flatos. O diagnóstico definitivo é realizado por enema opaco ou Dani colonoscopia.

O enema opaco é um exame de imagem cada vez mais em desuso por ser muito invasivo. Ele caracteriza os divertículos com nitidez e pode evidenciar fístulas, porém ele aumenta a pressão intracolônica e pode causar extravasamento de fezes, sendo contraindicado em casos de suspeita de peritonite secundária à perfuração diverticular. A colonoscopia é importante para afastar diagnósticos diferenciais como câncer e pólipos, porém, em caso de suspeita de diverticulite aguda, este exame é contraindicado. As herniações saculares são um achado ocasional frequente com este exame endoscópico. Os divertículos também podem ser visualizados em ultrassonografia, tomografia computadorizada com contraste oral ou endovenoso e ressonância magnética abdominal. Contudo, estes exames de imagem são menos sensíveis para a DDC não complicada, são mais usados na prática para diagnóstico de diverticulite e demais complicações da doença. A Figura 1 contém imagens de colonoscopia, enema opaco e tomografia computadorizada evidenciando divertículos.

Figura 1. Exames de imagem da esquerda para a direita: colonoscopia, enema opaco e tomografia contrastada evidenciando divertículos colônicos com ar no interior.

Fonte: Adaptado de Boynton e Floch (2013).

Os principais diagnósticos diferenciais da DDC são a doença inflamatória intestinal, o carcinoma de cólon e a colite isquêmica. No primeiro caso, tanto a doença de Chron como a retocolite ulcerativa podem apresentar sinais e sintomas semelhantes. Exames radiológico ou endoscópico permitem a diferenciação.

O carcinoma de cólon e a colite isquêmica, além de terem um quadro clínico que pode simular a DDC, podem coexistir com esta. No carcinoma, o aspecto radiológico e endoscópico é dúbio e não esclarecedor. Assim, o diagnóstico é feito por análise histopatológica na peça cirúrgica. Já o diagnóstico diferencial com colite isquêmica pode ser feito com o enema opaco e, algumas vezes, lança-se mão da arteriografia seletiva.

Além disso, a apendicite pode ser um diagnóstico diferencial com algumas complicações da DDC, em especial quando o sigmoide ultrapassa a linha mediana ou quando os divertículos estão no cólon direito; angiodisplasia intestinal hemorrágica pode simular sangramento por divertículo. Nesse caso, a colonoscopia é fundamental com fim diagnóstico e de tratamento. Doenças do trato genitourinário também podem simular uma DDC como a cistite, nefrolitíase e gravidez ectópica, mas são de fácil diagnóstico e diferenciação.

De forma a auxiliar no prognóstico, recentemente foi proposta uma classificação endoscópica para a doença diverticular, a *Diverticular Inflammation and Complications Assessment* (DICA). Tal classificação leva em consideração a localização anatômica do(s) divertículo(s); a quantidade de divertículos; a presença de sinais de inflamação e a presença de complicações. A classificação DICA é apresentada na Tabela 1.

Tratamento

A DDC assintomática não requer tratamento nem seguimento. A sintomática exige orientação sobre a possibilidade de complicações, o aumento de ingesta hídrica e a prescrição de antiespasmódicos, quando necessário. Opioides são contraindicados, pois aumentam a pressão intracolônica.

Quando a doença diverticular torna-se complicada, o tratamento é específico para cada tipo de complicação.

Uma maior ingestão de fibra alimentar pode estar associada a um risco reduzido de doença diverticular. Entretanto, não está claro qual o benefício de uma dieta rica em fibras em pacientes com diverticulose não complicada já estabelecida, uma vez que, sua patogênese é multifatorial e complexa.

Apesar de alguns estudos sugerirem que a fibra pode melhorar os sintomas associados à diverticulose não complicada e diminuir o risco de diverticulite, estes foram de baixa qualidade, ainda carecendo de evidência científica de alta qualidade. Deste modo, a recomendação de uma maior ingesta de fibras em pacientes com diverticulose como profilaxia de complicações pode ser feita, porém sustentada por evidência científica limitada e por opiniões de alguns especialistas. A suplementação com fibras tem sido uma recomendação muito comum na prática clínica. Entretanto, no episódio de diverticulite aguda recomenda-se, a curto prazo, uma dieta pobre em fibras para minimizar a irritação intestinal.

Complicações

Apenas 20 a 25% dos casos de DDC apresentam complicação, dentre as mais comuns destacam-se: perfuração deste divertículo, seja ele micro ou macroscópico, resultando em um processo inflamatório; diverticulite; obstruções, abcessos, perfuração, fístulas e hemorragias. A suboclusão é mais comum que a oclusão completa, resultado de uma combinação de edema, espasmo do cólon e processo inflamatório crônico. Já a obstrução completa de cólon raramente tem a DDC como etiologia, sendo que esta causa apenas 10% de todas as obstruções intestinais.

A formação de um abscesso diverticular complicado depende da capacidade dos tecidos adjacentes em localizar a inflamação e controlar sua disseminação. Pacientes com abcesso diverticular apresentam febre e leucocitose refratárias à antibioticoterapia adequada. Se os abcessos forem pequenos, cerca de 90% respondem bem aos antibióticos e à drenagem. A drenagem do abscesso deve ser feita, preferencialmente, por via percutânea. No entanto, se for muito baixa pode ser feita pela parede do reto, via transanal ou transvaginal. Todos os abscessos uniloculares simples se resolvem com drenagem percutânea e antibioticoterapia. Já os abscessos multiloculados ou inacessíveis devem ser drenados cirurgicamente.

A perfuração geralmente está associada à iatrogenia (durante realização de exames endoscópicos ou radiológicos). A perfuração espontânea é incomum e ocorre mais frequentemente em pacientes imunocomprometidos, apresentando alta taxa de mortalidade. O tratamento é uma urgência cirúrgica.

Fístulas são consequentes à perfuração ou abcesso que se estende para órgão adjacente, elas ocorrem em apenas 2% dos pacientes com doença diverticular complicada. Sendo mais comuns em homens, pacientes submetidos à cirurgia abdominal prévia e em imunocomprometidos. Geralmente se

formam entre o cólon e a bexiga e além de sintomas inflamatórios podem cursar com disúria, pneumatúria e fecalúria. Para visualizar o trajeto fistuloso pode-se utilizar a cistografia ou radiografias contrastadas (dissolvidos em água ou azul de metileno). A maioria exige tratamento cirúrgico.

Tabela 1. Classificação DICA (*Diverticular Inflammation and Complications Assessment*).

Itens	Pontos
Extensão da diverticulose	
Cólon esquerdo	2
Cólon direito	1
Número de divertículos por porção	
Até 15	0
Mais de 15	1
Presença de sinais inflamatórios	
Edema/hiperemia	1
Erosões	2
Colite segmentar associada a diverticulose	3
Presença de complicações	
Rigidez do cólon	4
Estenose	4
Pus	4
Sangramento	4
Total de pontos:	DICA 1: 1 a 3 pontos DICA 2: 4 a 7 pontos DICA 3: > 7 pontos

Fonte: Adaptado de Tursi (2015). **Legenda:** DICA 1 (diverticulose simples, provavelmente sem risco de complicações); DICA 2 (DDC como moderada com baixo risco de complicações); DICA 3 com somatório maior ou igual a 7 significa uma doença diverticular severa e provável alto risco de complicações).

A DDC é a causa mais comum de hemorragia digestiva baixa. Estima-se que 15% de todos os pacientes com diverticulose apresentarão sangramento em algum momento de suas vidas. A hemorragia geralmente é abrupta, indolor e de grande volume. Sendo muitas vezes, maciça e exigindo hemotransfusão de emergência. É interessante observar que, geralmente ocorre em divertículos localizados no lado direito do cólon. A propensão à hemorragia ocorre porque a

artéria está mais suscetível à traumas pelo conteúdo fecal, uma vez que, os vasos se dispõem de modo ondulado seguindo a protrusão da mucosa que forma o divertículo. Além disso, estudos recentes têm demonstrado que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais aumentam o risco a sangramento de divertículos.

O diagnóstico pode ser feito com colonoscopia, cápsula endoscópica e arteriografia das artérias mesentéricas superior e inferior. É imprescindível assegurar a perviedade das vias aéreas e estabilidade hemodinâmica. A maioria dos sangramentos diverticulares cessa espontaneamente. Entretanto, se necessário, pode-se utilizar o tratamento endoscópico com clipes metálicos, cauterização térmica, escleroterapia ou plasma de argônio para interromper a fonte de sangramento.

Diverticulite

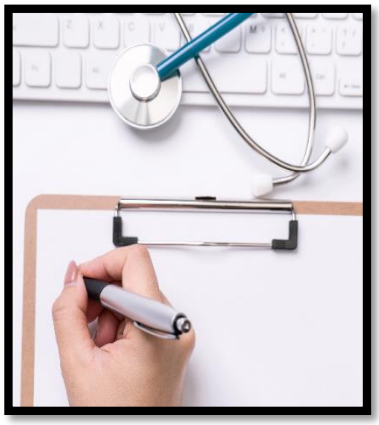
Etiologia e epidemiologia

A diverticulite consiste na inflamação dos divertículos que estão presentes, mais frequentemente, no cólon sigmoide. A diverticulite é classificada em simples e complicada. Na maioria dos casos, é considerada simples, ou seja, quando a inflamação fica contida e há boa resposta ao tratamento. Quando é considerada complicada, resulta em perfuração, abcesso, fístula ou obstrução podendo atingir órgãos adjacentes.

É difícil determinar a prevalência da doença diverticular, visto que, a maioria dos pacientes são assintomáticos, mas sabe-se que a prevalência da diverticulose colônica aumenta conforme a idade. Atinge menos de 10% da população com menos de 40 anos de idade e 1/3 da população acima dos 45 anos, podendo atingir até 80% da população a partir dos 80 anos. Não existe evidencia que correlacione essa condição com o sexo. É estimado que de 10% a 25% dos pacientes com diverticulose evoluam para diverticulite.

Fisiopatologia

O que leva à diverticulite ainda não está muito claro, mas sabe-se que o acúmulo de resíduos e partículas no saco diverticular predispõe a obstrução do pseudodivertículo, ocasionando supercrescimento bacteriano, isquemia tecidual local, microperfurações e inflamação. Sendo a última, a principal causa de perfuração da parede dos divertículos.



Diagnóstico

O diagnóstico deve ser feito com base na anamnese, exame físico e em exames complementares. A maioria dos casos de diverticulite acontecem no cólon sigmoide (85%), mas podem ocorrer em todo o cólon. Sendo que sua ocorrência no lado direito é mais comum em pacientes asiáticos.

Na anamnese o paciente pode relatar diverticulose ou seus sintomas prévios que consistem em inchaço, cólicas, flatulência ou hábito intestinal irregular. A maioria absoluta dos pacientes apresenta queixa de dor abdominal no quadrante inferior esquerdo. Comumente o paciente relata que sente a dor há vários dias, antes de procurar o médico. Os sintomas associados mais frequentes são: náuseas, vômitos, constipação, sintomas urinários e diarreia.

No exame físico o paciente geralmente apresenta dor à palpação do quadrante inferior esquerdo e à descompressão brusca localizada, também pode apresentar febre baixa, rigidez em quadrante inferior esquerdo e distensão abdominal. Se a rigidez for em todo o abdômen deve-se considerar uma peritonite com perfuração. Em 20% dos pacientes com diverticulite o exame físico demonstra a presença de massa palpável no abdômen.

No hemograma o paciente com diverticulite pode apresentar leucocitose, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Pode ser feito raio X para auxiliar a excluir outros diagnósticos.

A tomografia computadorizada de abdômen com contraste é o exame de escolha na diverticulite aguda. Além de auxiliar no diagnóstico, ajuda a avaliar a gravidade do quadro, detectando possíveis complicações como a peritonite, fistulas e a obstrução.

O enema contrastado é realizada quando não há TC disponível, nesse caso, o contraste deve ser solúvel em água e a utilização do contraste com bário está contraindicada pelo risco de possível perfuração. A ultrassonografia traz como sinal clássico da diverticulite, um espessamento mural maior de 4 mm por mais de 5 cm de extensão. Além disso, pode trazer a presença de líquidos e bolhas de ar.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais da diverticulite são muitos, mas destacam-se: a apendicite, enterite ou colite de Crohn, câncer de cólon, colite isquêmica, apendicite epiplóica, cálculo renal, dissecção de aorta, distensão aguda de bexiga e afecções ginecológicas agudas em mulheres.

Tratamento

Quando o quadro é de diverticulite não complicada, o paciente deve ser orientado a fazer jejum ou dieta líquida sem resíduos (líquidos claros), associado ao uso de antibióticos de largo espectro.

Quando ambulatorial, o tratamento medicamentoso consiste no uso de ciprofloxacin 500 mg de 12 e 12 horas combinado com metronidazol 500 mg de 8 em 8 horas durante 10 a 14 dias. Para pacientes que não toleram metronidazol pode-se substituí-lo por clindamicina.

Pacientes com comorbidades, imunossuprimidos ou aqueles que não tem condições de realizar o tratamento ambulatorial, deve-se proceder seu internamento para o tratamento hospitalar com antibioticoterapia por 7 a 10 dias para as bactérias mais prevalentes (Gram negativos e anaeróbios). Geralmente os antibióticos utilizados são quinolonas + metronidazol ou sulfametoxazol-trimetropim + metronidazol.

Nos quadros de diverticulite complicada, os pacientes devem ser internados e tratados com antibióticos por via endovenosa, sendo que o mais utilizado é a monoterapia com betalactâmicos ou a combinação de cefalosporina de terceira geração e metronidazol até que a inflamação esteja controlada. Depois disso, deve-se continuar com a antibioticoterapia via oral por 10 a 14 dias.

Indicações absolutas para cirurgia na diverticulite aguda: peritonite, abcesso, fistula e obstrução, deterioração clínica ou falha no tratamento, episódios recorrentes e sintomas intratáveis. As indicações relativas de cirurgia são: imunossupressão, estenose assintomática e diverticulite em colón direito.

Complicações

As complicações mais frequentes devido à diverticulite aguda são: peritonite, abcesso, fístula e obstrução.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes. Diverticulite: Diagnóstico e Tratamento. **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** 2008. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_Biblioteca Antiga/diverticulite-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

BÖHM S. K. Risk factors for diverticulosis, diverticulitis, diverticular perforation, and bleeding: a plea for more subtle history taking. **Viszeralmedizin,** v. 31, n. 2, p. 84-94, Apr. 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles /PMC4789955/. Acesso em: 21 de junho de 2020.

BOYNTON, W.; FLOCH, M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. **Therap. Adv. Gastroenterol,** v. 6, n. 3, p. 205-213, May. 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles /PMC3625022/. Acesso em: 21 de junho de 2020.

CARABOTTI, M.; *et al*. Role of fiber in symptomatic uncomplicated diverticular disease: a systematic review. **Nutrients,** v. 9, n. 2, p. 161, Feb. 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230737/. Acesso em: 21 de junho de 2020.

DANI, R.; PASSOS, M. do C. F. **Gastroenterologia essencial**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

MAKHARIA, G.; *et al.* WGO Practice Guideline: diet and the gut. **World Gastroenterology Organisation (WGO).** 2018. Disponível em: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines /global -guidelines /diet-and-the-gut. Acesso em 21 de junho de 2020.

MURPHY, T.; *et al.* WGO. Doença diverticular. **World Gastroenterology Organisation (WGO).** 2018. Disponível em: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/diverticular-disease. Acesso em: 21 de junho de 2020.

NIIKURA, R.; *et al.* Natural history of bleeding risk in colonic diverticulosis patients: A long-term colonoscopy-based cohort study. **Aliment. Pharmacol. Ther,** v. 41, n. 9, p. 888-894, May. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25715746/. Acesso em: 21 de junho de 2020.

PAINTER, N. S.; BURKITT, D. P. Diverticular disease of the colon, a 20 th century problem. **Clin. Gastroenterol,** v. 4, n. 1, p. 3-21, May. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4930390/. Acesso em: 21 de junho de 2020.

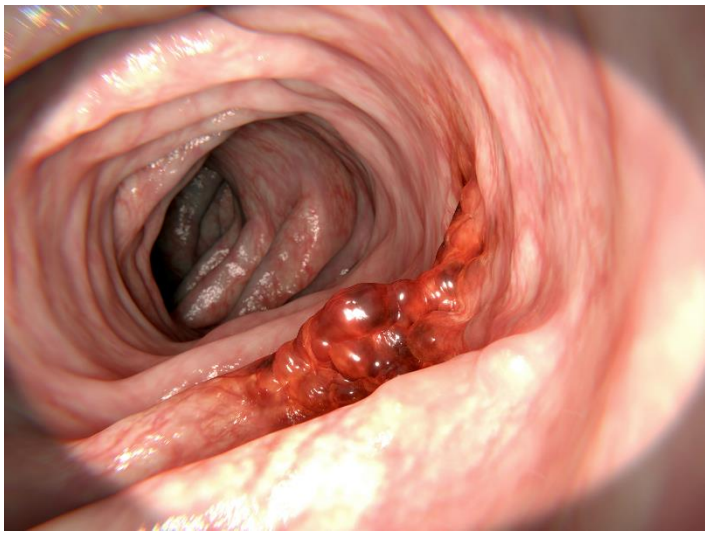
REGERT, R.; BERGMANN, G. A.; FILLMANN, L. S. Diagnóstico e manejo da diverticulite aguda. **Acta Méd.** Porto Alegre, v. 33, n. 1, p. 6, 21 dez. 2012. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/879424/diagnostico-e-manejo-da-diverticulite-aguda.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SALLES, R. L. A. Doença diverticular dos cólons e diverticulite aguda: o que o clínico deve saber. **Rev. Med. Minas Gerais,** v. 23, n. 4, p. 490-496, 2013. Disponível em: http://rmmg.org/artigo/detalhes/411. Acesso em: 15 de set. de 2020.

TURSI, A. The role of colonoscopy in managing diverticular disease of the colon. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases,** v. 24, n. 1, p. 85-93, Mar. 2015. https://www.researchgate.net/publication/274262798_The_Role_of_Colonoscopy_in_Managing_Diverticular_Disease_of_the_Colon. Acesso em: 21 de junho de 2020.

Capítulo 12

CÂNCER COLORRETAL



▪ CÂNCER COLORRETAL

Etiologia e epidemiologia

O Câncer Colorretal (CCR) é caracterizado por tumores malignos que podem afetar o intestino grosso e o reto. No Brasil, segundo a Organização Mundial de Saúde, o CCR é a terceira causa de câncer, sendo o terceiro tumor maligno mais frequente em homens e o segundo em mulheres. Em relação à mortalidade, o CCR é a quarta causa de morte por câncer em homens e a terceira causa em mulheres. Quando o assunto é incidência, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), ele varia conforme a região, sendo maior nas regiões Sudeste. Além disso, sabe-se que a incidência aumenta proporcionalmente com a idade, sobretudo acima de 50 anos (90% dos casos).

Divide-se em três grupos: tumores esporádicos (75%), tumores de origem familiar (20%) e os demais (5%) que estão relacionados às síndromes hereditárias e à doença inflamatória intestinal. No grupo dos tumores esporádicos, o CCR costuma se manifestar como uma lesão isolada, sendo a principal etiologia relacionada aos pólipos adenomatosos que, apesar de serem benignos, podem se tornar malignos com o decorrer do tempo.

O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma (90 a 95%), o qual é classificado de acordo com o grau de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III).

O CCR possui cura, se detectado precocemente. Inicialmente, a maioria dos CCRs são assintomáticos, o que acaba retardando o diagnóstico e, consequentemente, o tratamento. Diante disso, o rastreio em pessoas maiores de 50 anos é de suma importância, pois viabiliza a detecção e a remoção de lesões precursoras ou até na detecção do câncer em sua fase precoce.

Fisiopatologia

Há uma série de eventos moleculares na gênese do CA colorretal. Dessa forma, existem duas teorias que explicam essa fisiopatologia: a sequência adenoma-carcinoma e a via de instabilidade de microssatélites.

Sequência adenoma-carcinoma: em suma, existem fatores que levam à mutação em genes que regulam a proliferação celular, fazendo surgir os adenomas com displasias celulares.

Via de instabilidade de microssatélites: está associada ao câncer colorretal hereditário não polipose. Em pacientes com perda de genes relacionados ao reparo do DNA existem mutações que se acumulam em repetições microssatélites, condição chamada de instabilidade de microssatélites.

Fatores protetivos

Dietas ricas em frutas e fibras e a prática de atividade física atuam como protetores. Além disso, acredita-se que os AINES, através da inibição da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) ajudem a impedir a proliferação epitelial nas lesões cancerígenas e nos adenomas.

Fatores de risco

A polipose adenomatosa familiar e a síndrome de câncer colorretal hereditário

não polipose (síndrome de Lynch) são fatores de risco muito importantes nos tumores de origem familiar. Já o CCR esporádico, além de estar intimamente relacionado ao pólipo adenomatoso esporádico possui outros fatores relacionados a sua gênese como:

a. Histórico familiar de CCR esporádico: 2 a 5 vezes mais chances;
b. Doença inflamatória intestinal: a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn relacionam-se às displasias que podem progredir para CCR;
c. Obesidade: apresentam maior hiperinsulinemia, aumentando o risco;
d. Tabagismo: relacionado ao aparecimento de radicais livres potencialmente cancerígenos;
e. DM2: hiperinsulinemia tem papel na proliferação celular e anabolismo, propiciando o aumento de células cancerígenas;
f. Dietas ricas em gorduras, carboidratos e conservantes: devido à presença de hidrocarbonetos e outros carcinógenos;
g. Ureterossigmoidostomia: risco de 2 a 15% de desenvolver câncer no local da anastomose ureterossigmoide, anos após a cirurgia;
h. Radioterapia.

Pólipos intestinais são lesões expansivas do trato gastrointestinal, podem ser sésseis ou pediculados. Há dois tipos de pólipos: os **neoplásicos** e os **não neoplásicos**. O pólipo neoplásico mais comum é o adenomatoso. Os pólipos não neoplásicos são subdivididos em: inflamatórios, hamartomatosos e hiperplásicos. Os Inflamatórios resultam de ciclos crônicos de lesão e cura da mucosa. Já os hamartomatosos ocorrem esporadicamente ou como parte de doenças genéticas. Por fim, os hiperplásicos, que são proliferações epiteliais benignas, não tendo potencial maligno.

Os adenomatosos (tipo mais comum de pólipo neoplásico) podem ser classificados em: tubulares (possuem glândulas tubulares ramificadas); vilosos (com projeções digitiformes) ou tubular viloso (possui ambas as características).

A incidência dessas lesões é igual em homens e mulheres, estando presentes em cerca de 50% dos adultos com 50 anos de idade ou mais. A maioria não evolui para adenocarcinoma, mas um percentual dá origem ao CCR. Geralmente, há menos atipia celular nos tipos tubulares e muita atipia e/ou displasia nos vilosos. Além disso, o tamanho e o tipo histológico do pólipo aumentam a incidência do carcinoma invasivo. Sendo assim, 40% das lesões maiores que 4 cm de diâmetro contêm focos de câncer.

Câncer colorretal não polipoide hereditário (CCNPH): conhecido também como Síndrome de Lynch, síndrome autossômica dominante. É causado por defeitos de reparo no DNA e instabilidade microssatélite. Pode ser dividida em Síndrome de Lynch tipo I, caracterizada pela presença de câncer colorretal apenas e Síndrome de Lynch II que se caracteriza por cânceres em vários locais, incluindo cólon, endométrio, estômago, ovário, ureteres, cérebro, intestino delgado, trato hepatobiliar e pele.

Os cânceres de cólon ocorrem em pacientes mais jovens e sobretudo no cólon direito. Anteriormente, o CCNPH era

diagnosticado pelos critérios de Amsterdã (Tabela 1), modificados em 1998. Entretanto, pesquisadores incluíram novos parâmetros de diagnóstico, criando em 2003 os critérios de Bethesda (Tabela 2).

Critérios de Amsterdã modificados: mesmos critérios de Amsterdã, exceto que o câncer deve ser associado com CCNPH (cólon, endométrio, intestino delgado, ureter e pelve renal), ao invés de, especificamente, o câncer de cólon.

Tabela 1. Critérios de Amsterdã.

Pelo menos três parentes com câncer de cólon e todos os seguintes:
Uma das pessoas afetadas é um parente em primeiro grau das outras duas pessoas afetadas;
Duas gerações sucessivas afetadas;
Pelo menos um caso de câncer de cólon diagnosticado antes dos 50 anos;
Exclusão de polipose adenomatosa familial.

Fonte: Baseado no Tratado de Sabiston (2015).

Tabela 2. Critérios de Bethesda.

Um dos seguintes critérios deve ser encontrado:
Câncer colorretal diagnosticado antes dos 50 anos de idade;
Tumores colorretais sincrônicos ou metacrônicos e outros relacionados com o CCNPH (inclui estômago, bexiga, ureter, pelve renal, trato biliar, glioblastomal, adenomas de glândulas sebáceas, ceratoacantomas e carcinomas de intestino delgado) sem considerar a idade;
Câncer colorretal com elevada instabilidade de microssatélites diagnosticado antes dos 60 anos de idade;
História familiar de um ou mais parentes de primeiro grau com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com CCNPH. Um dos diagnósticos sendo feito antes dos 50 anos (inclui adenomas que podem ter sido diagnosticados antes dos 40 anos de idade);
Câncer colorretal com dois ou mais parentes com câncer colorretal ou outros tumores relacionados com CCNPH, sem considerar a idade.

Fonte: Baseado no Tratado de Sabiston (2015).

Tratamento

O tratamento dessa síndrome baseia-se no rastreamento contínuo com colonoscopia a cada dois anos, a partir dos 20 anos de idade, além do rastreamento para tumores extracolônicos. É recomendada a remoção de pólipos, quando presente.

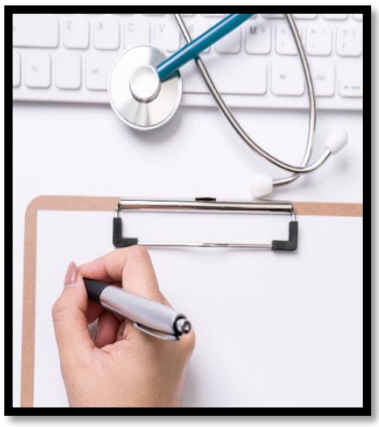
Quadro clínico

A maioria dos pacientes são assintomáticos no início e existe uma correlação entre a localização do tumor e as manifestações clínicas apresentadas. Como o cólon direito tem maior diâmetro que o esquerdo, tumores à direita (cólon ascendente) possuem tendência à lesão exofítica dentro da luz intestinal. Já no esquerdo, a lesão geralmente invade a parede do órgão e como o diâmetro desse lado é menor, pode ocorrer estenose e obstrução, produzindo constrições "anéis de guardanapo". Devido a essa diferença anatômica, há manifestações clínicas distintas:

Cânceres de ceco e cólon direito: geralmente apresentam anemia ferropriva (fadiga, fraqueza ou palidez de mucosa). Por esse motivo, deve-se investigar anemias em maiores de 50 anos de idade. Além disso, o tumor pode ser palpável e ocorrer melena (sangramento escuro em virtude de o sangue estar digerido).

Lado esquerdo do cólon, sigmoide e reto: pode haver manifestações como sangramento oculto, mudanças nos hábitos intestinais (alternância entre constipação e diarreia), distensão abdominal, sangramento vivo ou desconforto em fossa ilíaca esquerda.

Outros sintomas como náuseas, vômitos e dor abdominal podem estar presentes em casos de obstrução intestinal. Outro achado é a perda de peso não intencional, em curto espaço de tempo. Apesar de infrequente, pode ocorrer febre, abcessos e complicações como perfuração e hemorragias graves. No câncer retal, o sintoma mais frequente é a perda de sangue e tenesmo, associada à presença ou não de fezes com muco. O CCR pode se manifestar com sintomas em órgãos que sofreram metástase.



Diagnóstico

Se dá através de uma anamnese minuciosa, levando em conta sinais, sintomas e fatores de risco, acompanhado pelo exame físico geral e proctológico. Conta-se ainda com os exames complementares laboratoriais e de imagem, sendo eles:

Hemograma: pode haver presença de anemia microcítica e hipocrômica (anemia ferropriva);
Pesquisa de sangue oculto nas fezes: de baixa sensibilidade, podendo ser utilizada como rastreamento;
Teste de DNA fecal: analisa a presença de alterações genéticas em células encontradas nas fezes oriundas da descamação de um possível tumor. Os marcadores tumorais mais utilizados são: CEA e o CA 19.9;

Colonoscopia: padrão ouro, pois dá a localização e extensão do tumor. Além disso, há possibilidade de terapêutica, pois é capaz de detectar e remover lesões pré-malignas. Ademais, possibilita a realização de biópsias para a análise histopatológica;
Retossigmoidoscopia flexível: possibilidade de realização em pacientes com massa palpável ao toque retal em que não há possibilidade de passagem do colonoscópio. No entanto, esse exame não substitui a colonoscopia, pois só consegue chegar até 60 cm do ânus;
Clister opaco: exame radiológico que utiliza duplo contraste (bário e ar) para avaliar o cólon. Atualmente encontra-se em desuso devido ao aparecimento de métodos mais eficazes;
TC: exame de escolha para estadiamento e serve para avaliar o comprometimento extramural no câncer do reto e para a detecção de metástases;
Ultrassonografia abdominal: permite a avaliação hepática, principal sítio de metástases. Entretanto, não é possível a avaliação de linfonodos peritoneais como na TC;
Em casos de dúvidas diagnósticas também é possível o uso de ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT);
Radiografia de abdome: reservada aos pacientes com abdome agudo obstrutivo pelo tumor;
Radiografia de tórax: para avaliação de metástases pulmonares;
Videolaparoscopia diagnóstica: não é utilizada de rotina, mas pode ser útil na confirmação da suspeita de metástases hepáticas ou peritoneais;
Ultrassonografia endorretal (USER): permite o detalhamento das camadas da parede retal e dos tecidos circunjacentes, permitindo detectar o grau de infiltração na parede do reto e o acometimento linfonodal. Entretanto, é pouco disponível no Brasil.

Patogenia das metástases

Existem vias para disseminação, sendo elas: via linfática, hematogênica, por contiguidade e por continuidade. Sendo assim, o CCR pode infiltrar a camada submucosa do cólon e invadir a cadeia linfática intramural. Também é possível a infiltração em outras camadas da parede intestinal, atingindo estruturas vizinhas por contiguidade. Caso chegue à veia portal, essa estrutura pode conduzir células neoplásicas para o fígado, possibilitando metástases hepáticas. Através das veias lombares e vertebrais, ocorre a propagação de células tumorais para os pulmões e cérebro, criando focos metastáticos nesses locais. Enquanto isso, no câncer retal a disseminação ocorre através das veias hipogástricas.

A via de disseminação mais frequente dos CCR é a linfonodal (por meio de compartimentos linfonodais). Por conta disso, nos procedimentos cirúrgicos, é necessária a remoção dos linfonodos comprometidos. Além disso, células neoplásicas podem se "soltar" da luz intestinal e se implantar na cavidade peritoneal, propiciando um quadro de carcinomatose abdominal generalizada.

Estadiamento

Após o diagnóstico de câncer colorretal é necessário fazer o estadiamento da

doença. Com isso, pode-se estabelecer a extensão locorregional da lesão, além da presença de metástases, prognóstico e o tipo de terapia a ser empregada.

O estadiamento é feito com exames como TC (padrão ouro) e radiografia. Nos cânceres retais extraperitoneais é recomendada a realização de uma ressonância magnética ou USG endoanal.

Atualmente, existem dois sistemas de estadiamento: o Sistema TNM (Tabela 3) *(Union for International Cancer Control - UICC,* 2017*)* que é o mais utilizado e o Sistema de Dukes (Tabela 4), baseado na observação da profundidade de invasão do carcinoma.

Segundo a classificação TNM: T: Tumor primário (tamanho e grau de invasão na parede intestinal); N: Linfonodos (número e características dos linfonodos acometidos); M: Metástases à distância. Com a combinação dessas características é possível formar grupos de I a IV que classificam o estágio da doença.

Tabela 3. Classificação TNM.

Tumor primário	Linfonodos regionais	Metástases à distância
TX: tumor primário não pode ser avaliado	**NX:** linfonodos não podem ser avaliados	**MX:** metástase à distância não pode ser avaliada
T0: sem evidência de tumor primário	**N0:** em metástase de linfonodo regional	**M0:** ausência de metástases
Tis: displasia *in situ* ou carcinoma intramucoso	**N1:** metástase em um a três linfonodos regionais	**M1:** presença de metástases à distância ou semeadura nos órgãos abdominais
T1: tumor invade a submucosa	**N2:** metástase em quatro ou mais linfonodos regionais	
T2: tumor invade, mas não através da muscular própria		
T3: Tumor invade através da muscular própria		
T4: Tumor invade órgãos adjacentes ou peritônio visceral		

Fonte: Baseado no Tratado de Sabiston (2015).

Tabela 4. Sistema de estadiamento patológico de Dukes do câncer colorretal.

Sistema de estadiamento Dukes do câncer colorretal
A: lesões limitadas à mucosa, linfonodos negativos;
B 1: extensão através da mucosa, mas dentro da parede intestinal, linfonodos negativos;
B 2: extensão através da parede intestinal, linfonodos negativos;
B 2 m: extensão somente microscópica através da parede intestinal;
B 3: tumores aderidos e/ou que invadem estruturas adjacentes, submetidos ao espécime patológico; linfonodos negativos;
C 1: B 1 com linfonodos positivos;
Sistema de estadiamento Dukes do câncer colorretal
C 2: B 2 com linfonodos positivos;
C 2 m: B 2 m com linfonodos positivos;
C 3: B 3 com linfonodos positivos.

Fonte: Baseado no Tratado de Sabiston (2015).

Rastreamento

O rastreamento visa a detecção do tumor em estágios iniciais ou a identificação de lesões pré-cancerosas em pessoas assintomáticas. O rastreamento para CCR é indicado para pessoas sem histórico familiar, de alto risco para neoplasia colorretal, a partir dos 50 anos de idade, podendo interromper essa triagem quando a expectativa de vida for menor que 10 anos. Nesses casos, pode-se optar por realizar um dos testes de rastreio abaixo:

Colonoscopia: A cada 10 anos se a primeira for negativa;

Colografia por TC: A cada 5 anos naqueles que não farão colonoscopia;

Retossigmoidoscopia flexível: Isoladamente indicada a cada 10 anos ou em associação com exame de sangue oculto nas fezes, anualmente;

Três amostras de sangue oculto nas fezes, anualmente;

Teste de DNA de uma amostra de fezes: A cada cinco anos.

Contudo, se alto risco para CCR (pacientes com histórico familiar de CCR em parentes de primeiro grau, história pessoal de CCR, pólipo > 1 cm ou múltiplos pólipos de qualquer tamanho e portadores de doença inflamatória), deve-se iniciar essa triagem aos 40 anos de idade ou 10 anos antes do diagnóstico do CCR no parente de primeiro grau. Nesses casos, valerá o que iniciar primeiro e o exame de escolha é a colonoscopia que deve ser realizada a cada 5 anos.

Em paciente com PAF, recomenda-se a realização de retossigmoidoscopia

flexível entre 10 a 12 anos de idade, que deve ser repetida entre 1 a 12 anos até atingir a idade de 35 anos, quando o rastreio deverá ser realizado a cada 3 anos. Pacientes com CCHNP, recomenda-se a realização de colonoscopia a partir de 20 a 25 anos de idade, a cada 2 anos. Após os 40 anos de idade o rastreamento deve ser anual. Além disso, recomenda-se o rastreio específico para os cânceres extracolônicos.

Tratamento

O padrão é a ressecção tumoral associada à retirada dos linfonodos regionais. A ressecção do tumor pode ser feita por via aberta ou laparoscópica (diminui o tempo de internação e há menores chances de complicações) e deve garantir margem livre de infiltração neoplásica (de 5 cm da margem proximal e distal para tumores de cólon e 2 cm em retais) e a retirada de no mínimo 12 linfonodos. É importante durante o ato cirúrgico, evitar a manipulação tumoral. Pode-se indicar quimioterapia e a radioterapia como adjuvantes.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília (DF), 2014.

COURTNEY, M. T. J. M. D.; *et al.* **Sabiston.** Tratado de cirurgia: a base biológica da prática cirúrgica moderna. 19ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015, v.1.

DOUBENI, C.; *et al.* Screening for colorretal cancer: strategies in patients at average risk. **Uptodate.** Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-strategies-in-patients-at-average-risk/print. Acesso em: 15 de set. de 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics 2017. **CA Cancer J. Clin,** v. 67, n. 1, p. 7-30, 2017. Disponível em: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21387. Acesso em: 15 de set. de 2020.

Capítulo 13

HEMORRAGIAS DIGESTIVAS

▪ HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Etiologia e epidemiologia

A hemorragia digestiva é a causa gastroenterológica mais comum de hospitalização. Mais da metade destas hospitalizações se devem à hemorragia digestiva alta (HDA), aquela que ocorre acima do ângulo de Treitz. Em geral, a HDA apresenta-se como hematêmese ou melena, mas pode se manifestar como enterorragia em casos de hemorragia significativa.

As úlceras pépticas são a causa mais comum de HDA, seguidas pela ruptura de varizes esofagogástricas. A HDA é dividida em HDA não varicosa e HDA varicosa. Outras causas de HDA não varicosa incluem: lesões agudas de mucosa gástrica, lesão de Mallory-Weiss, neoplasias, esofagites, ectasias vasculares, lesões de Dieulafoy, fístula aortoentérica, hemobilia e *hemossucus pancreaticus.*

Hemorragia digestiva não varicosa: Esofagite

A esofagite é causada pela doença do refluxo gastroesofágico, infecções (*Candida albicans*, herpes vírus ou citomegalovírus), lesões químicas ou danos físicos. A extensão da lesão esofágica e a presença de complicações como úlceras esofágicas determinam a gravidade da HDA. Em geral, o tratamento é clínico, baseado no uso de IBP. A EDA é importante para o diagnóstico, mas nem sempre há necessidade da terapêutica endoscópica.

Hemorragia digestiva não varicosa: Laceração de Mallory-Weiss

Representa entre 5 a 15% das causas de HDA. Corresponde a uma ou mais lacerações longitudinais agudas da mucosa na região transição esofagogástrica, lesando plexos venosos e arteriais, o que causa hemorragia. Eventos que causam aumento súbito da pressão intragástrica como vômitos repetidos ou tosse podem resultar nesta lesão. Na maioria dos casos, o sangramento cessa espontaneamente e a conduta é expectante. Pode-se realizar endoscopia terapêutica, caso haja sangramento importante, preferindo a eletrocauterização multipolar.

Hemorragia digestiva não varicosa: Lesão de Dieulafoy

Origina-se de uma dilatação vascular arterial aberrante, medindo entre 1 e 3 mm, localizada na submucosa que fica exposta na superfície, evoluindo para ruptura do vaso sem ulceração local. A localização mais frequente é na parte alta da pequena curvatura do estômago, mas pode ser encontrada em qualquer local do trato gastrointestinal. A sua etiologia ainda é desconhecida. A HDA secundária à lesão de Dieulafoy geralmente é recorrente, maciça e com importante repercussão hemodinâmica. A EDA é o exame diagnóstico de escolha, embora habitualmente a lesão seja de difícil identificação na ausência de sangramento ativo. Para o diagnóstico endoscópico é necessário a visualização de sangramento arterial ativo, sangramento micropulsátil com fluxo contínuo, vaso saliente ou coágulo aderido em uma

mucosa adjacente, aparentemente normal. A ecoendoscopia é útil para ajudar a identificar a lesão que não foi visualizada na EDA. A ligadura elástica e os clipes metálicos são os métodos de terapia endoscópica mais indicados.

Hemorragia digestiva não varicosa: Malformações vasculares

Angiodisplasia é uma lesão vascular bem delimitada dentro da mucosa, com aparência vermelha típica, arboriforme e de superfície plana. Costumam ser múltiplas e frequentes no cólon, mas podem envolver o estômago e o duodeno. O método de escolha para a terapêutica endoscópica é a coagulação com plasma de argônio. A falha do tratamento endoscópico tem sido atribuída à dificuldade em identificar o ponto de sangramento ou à dificuldade de acesso às lesões, as quais são habitualmente de natureza difusa.

A ectasia vascular antral gástrica (Gave) ou "estômago em melancia" é reconhecida na EDA como um padrão de listras vermelhas lineares no antro, separados por mucosa normal. Pode ser idiopática, mas associa-se com cirrose, esclerose sistêmica, insuficiência renal e transplante de medula óssea. Requer diagnóstico diferencial com gastropatia hipertensiva portal, pois ambas as entidades estão relacionadas à hipertensão portal. No anatomopatológico, encontram-se capilares da mucosa dilatados, tortuosos e obstruídos por trombos de fibrina, além de veias dilatadas e tortuosas na submucosa. A terapêutica com plasma de argônio aplicada em várias sessões é o tratamento endoscópico de escolha, devido à natureza difusa e localização superficial das lesões.

Hemorragia digestiva não varicosa: Fístula aortoentérica

É a comunicação direta entre a aorta e o trato gastrointestinal que ocorre devido a um aneurisma aórtico, aortite sifilítica ou tuberculosa, pós-enxerto aórtico, úlcera penetrante, invasão tumoral, trauma abdominal e radioterapia. Apesar de ser rara, é importante devido à mortalidade elevada. É mais frequente no duodeno distal e no jejuno. Seu diagnóstico é feito através da tomografia computadorizada ou arteriografia. O único tratamento definitivo é a cirurgia.

Hemorragia digestiva não varicosa: Hemobilia

É a hemorragia que tem origem no trato hepatobiliar. Suspeita-se de hemobilia quando há HDA associada à história recente de traumatismo hepático ou biliar, biópsia, colangiografia percutânea trans-hepática, colecistectomia, biópsia biliar endoscópica, colelitíase, colecistite, tumor hepático ou do ducto biliar, aneurisma de aorta hepática e abcesso hepática. A causa do sangramento deve ser tratada, tanto por ressecção da região acometida como pela embolização arterial.

Hemorragia digestiva não varicosa: *Hemossucus pancreaticus*

É definida como o sangramento do ducto pancreático. As causas mais frequentes são a pancreatite crônica, o pseudocisto e o tumor pancreático.

Realiza-se o diagnóstico com TC, pancreatografia retrógrada endoscópica, arteriografia ou exploração cirúrgica. O tratamento consiste na embolização arterial. Em caso de persistência, pode-se optar por ligadura do vaso sangrante, ressecção do pseudocisto ou pancreatoduodenectomia em casos de hemorragia maciça.

Hemorragia digestiva varicosa

Hemorragia digestiva alta varicosa é definida como um sangramento originário da ruptura de varizes esofágicas ou gástricas. Emergência médica associada à mortalidade de até 20% em seis semanas. Evidências demonstram que apenas 50% dos pacientes com HDA varicosa cessam o sangramento espontaneamente quando comparados com 80 a 90% dos indivíduos com HDA não varicosa. Após a cessação do sangramento existe o risco elevado de recorrência, principalmente nas primeiras 48 a 72 horas, podendo acontecer em até 70% dos casos, nas primeiras seis semanas.

Os principais fatores preditores de mortalidade no sangramento varicoso incluem: idade superior a 60 anos, instabilidade hemodinâmica, presença de comorbidades, uso de anticoagulantes e anti-inflamatórios, sangramento volumoso ou persistente, recidiva precoce de HDA e necessidade de hemotransfusão.

A prevalência de varizes esofagogástricas varia conforme a gravidade da cirrose, estando presentes no momento da primeira endoscopia em 30 a 40% dos pacientes com cirrose compensada e em 60% daqueles com doença descompensada. Sem o tratamento adequado, as varizes tendem a aumentar de fino para médio e grosso calibres.

São identificados como preditores de sangramento digestivo por ruptura de varizes esofagogástricas: a presença de sinais da cor vermelha e o tamanho das varizes, a gravidade da doença hepática e o gradiente de pressão de veia hepática ≥ 12 mmHg. Varizes de grosso calibre tem chance de ruptura variando em torno de 15% ao ano.

Fisiopatologia

A hipertensão portal (HP) é o aumento do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) > 6 mmHg. As varizes esofágicas surgem quando o GPVH atinge 10 mmHg e a ruptura das varizes ocorre com gradientes > 12 mmHg.

O aumento da pressão portal está associado ao desenvolvimento de circulação colateral, o que permite que o sangue da veia porta seja desviado para a circulação sistêmica. As varizes gastroesofágicas são as colaterais portossistêmicas mais relevantes por causa do risco de ruptura com hemorragia varicosa, a complicação letal mais comum da cirrose. As varizes esofágicas são originadas da dilatação e da elevação da pressão das veias periesofágicas e perfurantes que atravessam a camada muscular do esôfago, dilatando o plexo venoso da submucosa.

Classificação

O rastreamento das varizes de esôfago com a EDA deve ser realizado em todo

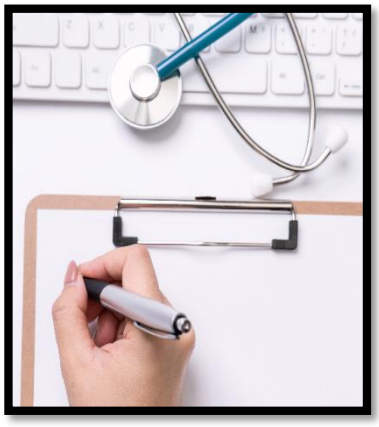
paciente cirrótico no momento do diagnóstico. As varizes gástricas são classificadas pela sua localização e relação com as varizes esofágicas. Já a classificação de varizes de esôfago é chamada de classificação de Palmer e Brick:

Grau I: varizes de fino calibre, medindo até 3 mm de diâmetro;

Grau II: varizes de médio calibre, entre 3 e 5 mm;

Grau III: varizes de grosso calibre, medindo acima de 6 mm de diâmetro com tortuosidades.

Grau IV: varizes com mais de 6 mm de diâmetro, tortuosas e com sinais de cor vermelha ou com presença de manchas hematocísticas na superfície.



Diagnóstico

A HDA varicosa habitualmente se manifesta por sangramento clinicamente relevante, associando-se à instabilidade hemodinâmica com a necessidade de transfusão de hemoderivados. Recomenda-se que seja idealmente manejada em ambiente de terapia intensiva.

As medidas de ressuscitação volêmica são guiadas pela frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) com o objetivo de reverter o choque e corrigir a hipovolemia causada pela HDA varicosa. No entanto, aceita-se uma hipovolemia relativa (PAS de 90 a 100 mmHg) e FC < 100 bpm.

Na avaliação inicial recomenda-se solicitar exames laboratoriais como: hemograma, tempo de protrombina, tipagem sanguínea, função renal, eletrólitos, bilirrubina e albumina.

Tratamento

Após avaliação clínica e estabilização e EDA precocemente, deve ser garantido o acesso venoso periférico calibroso para a infusão de cristaloides e hemoderivados, a fim de obter a estabilização hemodinâmica no momento da avaliação inicial. Recomenda-se manter níveis de hemoglobina entre 7 e 8 g/dl, a despeito de comorbidades existentes. A transfusão de plaquetas e plasma fresco congelado deve ser considerada em pacientes com coagulopatia ou trombocitopenia graves.

A intubação orotraqueal deve ser realizada em casos de rebaixamento do nível de consciência, encefalopatia hepática, risco de broncoaspiração ou em caso de hematêmese volumosa.

Recomenda-se o uso de vasoconstritores esplâncnicos associados à terapêutica endoscópica. Iniciar a terapêutica farmacológica no momento da abordagem inicial, procedendo a EDA precocemente, após condições clínicas mais favoráveis. Administrar terlipressina, somatostatina e octreotide por 5 dias. A terlipressina é a mais utilizada e deve ser

administrada IV, na dose de 2 mg em bolus, seguido de 1 a 2 mg a cada 4 horas.

Para pacientes cirróticos na vigência de HDA varicosa é importante fazer profilaxia de peritonite bacteriana espontânea com antibioticoterapia. As diretrizes atuais costumam recomendar quinolonas orais ou venosas (norfoxacina de 400 mg a cada 12 horas por sete dias e ceftriaxona IV, 1 g/dia, em casos específicos). É válido fazer a profilaxia de encefalopatia hepática com uso de lactulose ou rifaximina durante o período de sangramento digestivo.

Na ausência de contraindicações (prolongamento do intervalo QT), a infusão de eritromicina 250 mg IV de 30 a 120 minutos antes da endoscopia deve ser considerada.

Terapêutica endoscópica

A EDA é indispensável para o diagnóstico e tratamento da HDA varicosa. Preferencialmente, deve ser realiza nas primeiras 12 horas do início do sangramento, assim que haja estabilização hemodinâmica do paciente.

Ligadura elástica (LE): é o tratamento de escolha para o controle da HDA por ruptura de varizes esofágicas e para a profilaxia de sangramentos. Corresponde à colocação de uma banda elástica na variz esofágica aspirada para o interior da extremidade distal do endoscópio. A colocação de LE é feita em várias sessões, com intervalos de cerca de duas semanas, até a erradicação das varizes esofágicas. As complicações não são frequentes, mas os pacientes podem referir disfagia, odinofagia, dor retroesternal, ulceração e estenose.

Escleroterapia endoscópica: realizada por meio de uma injeção do esclerosante no vaso ou próxima a ele. Álcool absoluto, o tetradecil sódico, polidocanol e o oleato de etanolamina são os agentes esclerosantes mais usados. Apresenta mais complicações sistêmicas e locais quando comparada à ligadura elástica.

Adesivo tecidual: o N-butil-2-cianoacrilato é um adesivo tecidual aplicado por via endoscópica que se polimeriza em até um minuto, após entrar em contato com o sangue, obliterando permanentemente a luz do vaso. É o tratamento de escolha para varizes de fundo gástrico.

Prótese autoexpansível: método eficaz e seguro no controle da HDA varicosa refratária. O *stent* possui extremidades não traumáticas e marcadores radiopacos no meio das extremidades. Realiza compressão mecânica nas varizes, controlando o sangramento. O *stent* pode ser mantido em média por 12 dias. Após estabilização clínica o tratamento definitivo deve ser realizado.

Balão de Sengstaken Blakemore (BSB): indicado na HDA varicosa refratária como uma ponte para a terapia definitiva. Pode permanecer insuflado por no máximo 24 horas e com monitoramento em unidade de terapia intensiva. À desinflação, o risco de ressangramento é de 50%. Cerca de 15 a 20% dos pacientes apresentam complicações tais como: ulceração esofágica, necrose e perfuração esofágica, necrose de asa de nariz e pneumonia aspirativa.

Anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (Tips): indicada quando há falha na terapia endoscópica e

farmacológica, deve-se considerar o Tips precocemente (em até 72 horas). O Tips é uma comunicação intra-hepática entre um ramo da veia porta com um ramo da veia hepática por meio de uma prótese expansível, criando uma anastomose portossistêmica com desvio do sangue portal para a circulação geral e, consequente queda da pressão portal. Apesar do bom controle no sangramento, não altera a sobrevida. O principal efeito adverso é a encefalopatia hepática.

Obliteração retrógrada transvenosa balão-ocluído (BRTO): terapia não cirúrgica que pode ocluir as varizes e a alimentação dos vasos aferentes e eferentes. A BRTO tem se mostrado terapêutica adequada para varizes gástricas. É realizada através da inserção de um cateter pela veia femural direta até a saída do *shunt* gastrorrenal e a venografia para visualizar o local para a aplicação do agente esclerosante. Ainda não é a terapêutica recomendada em diretrizes internacionais.

Pó hemostático (*hemospray*): aumenta a concentração dos fatores de coagulação, ativando plaquetas e formando uma barreira mecânica no vaso sanguíneo lesionado. Promove parada imediata do sangramento, mas com necessidade posterior de terapêutica endoscópica definitiva.

Proflaxia primária de sangramento

Os betabloqueadores não seletivos previnem e retardam o primeiro episódio de sangramento varicoso. Devem ser considerados em pacientes com varizes de esôfago. O betabloqueador mais utilizado é o propranolol. A ligadura elástica também é uma alternativa para a proflaxia primária nas varizes de médio e grosso calibre, sendo tão eficaz quanto o uso dos betabloqueadores.

Profilaxia secundária de sangramento (prevenção de ressangramento)

A primeira linha de tratamento para evitar o ressangramento é o uso do betabloqueador não seletivo (propranolol) associado à ligadura elástica. A endoscopia deve ser realizada, em média, a cada duas semanas até a obliteração das varizes.

▪ HEMORRAGIA DIGESTIVA BAIXA

Etiologia e epidemiologia

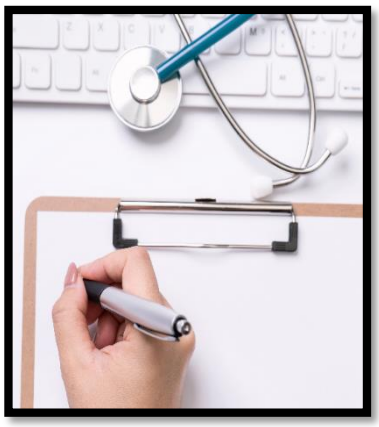
A hemorragia digestiva baixa (HDB) é todo sangramento com origem abaixo da flexura duodenojejunal (ângulo de Treitz). É considerada uma emergência médica, pois pode causar repercussões hemodinâmicas no paciente.

A HDB representa 15% das hemorragias digestivas e é menos grave que a hemorragia digestiva alta. Visto que, até 85% dos casos de HDB apresentam sangramento autolimitado com taxa de mortalidade de 2% a 4%.

A HDB tem como principais causas: a doença diverticular (30 a 50% das HDB em adultos), doenças anorretais, isquemia, angiodisplasias, telangectasias, carcinoma, pólipos, doença inflamatória intestinal, infecções, pós polipectomia e pós biopsia.

As causas variam conforme a idade, pacientes na faixa dos 65 anos de idade

tem como causas mais comuns de HDB a doença diverticular, as angiodisplasias e as neoplasias. Adultos jovens têm como causas mais comuns: o divertículo de Meckel, doença inflamatória intestinal, má formação arteriovenosa e pólipos juvenis. Já em crianças, a HDB está mais associada à intussuscepção intestinal e ao divertículo de Meckel.



Diagnóstico

As manifestações clínicas são amplas, o paciente pode apresentar enterorragia, hematoquezia, melena, sangramentos maciços e até choque hemodinâmico. O hemograma pode demonstrar hemoglobina inicial na linha de base ou diminuída no sangramento agudo e hemácias microcíticas ou anemia por deficiência de ferro no sangramento crônico. A definição do diagnóstico é feita através da colonoscopia, angiotomografia ou angiografia.

Investigação

A investigação deve ser feita com colonoscopia realizada nas primeiras 24 horas da chegada do paciente, após o preparo do colón e a estabilização hemodinâmica. Pacientes com HDB submetidos à colonoscopia nas primeiras 24 horas tem alta frequência de definição diagnóstica e menor tempo de internamento, quando comparados aos pacientes submetidos à colonoscopia tardiamente. A colonoscopia também é muito utilizada como medida terapêutica.

A angiotomografia pode ser utilizada imediatamente antes da angiografia para guiar a injeção de contraste, permite a detecção de sangramentos com fluxo de 0,3 ml/minuto e tem alta acurácia na sua localização. A necessidade de contraste é um problema pelo risco de causar nefrotoxicidade.

A angiografia deve ser realizada para localizar o sangramento com precisão e pode ser realizada em pacientes instáveis hemodinamicamente e com sangramento ativo.

Diagnóstico diferencial

Quando o paciente tem melena, o diagnóstico diferencial pode ser a ingestão de carvão ativado ou de medicamentos com bismuto em sua composição. Quando apresenta hematoquezia, os diagnósticos diferenciais incluem: sangramento vaginal, hematúria microscópica e alimentos escuros parcialmente digeridos.

Tratamento

O paciente deve estar estável para se submeter aos exames que investigam a

fonte do sangramento e para a realização do tratamento. As medidas de reposição volêmica, correção da anemia e restauração do equilíbrio hemodinâmico são prioritários. O tratamento colonoscópico é o mais utilizado e pode ser realizado por diversas técnicas como epinefrina, termocoagulação ou hemoclipes. A coagulação das angiectasias e biópsia dos locais de sangramentos são necessários durante a colonoscopia. Também pode ser realizado o tratamento através da angiografia por embolização do vaso hemorrágico em locais com taxa de sangramento maior que 0,5 ml/minuto. Raramente requer tratamento cirúrgico, as indicações para cirurgia são: lesões malignas, lesões sanguinolentas difusas que não respondem ao tratamento médico e hemorragia diverticular recorrente.

Complicações

As complicações envolvem hemorragia severa durante a realização de procedimentos endoscópicos, choque hipovolêmico que, dependendo de sua gravidade e evolução, pode levar o paciente à óbito.

REFERÊNCIAS

ARRAES, L. Manejo e tratamento da hemorragia digestiva baixa aguda. **Endoscopia terapêutica,** p. 1-6, maio, 2018. Disponível em: https://endoscopiaterapeutica.com.br/wp-content/uploads/kalins-pdf/singles/hemorragia-digestiva-baixa-aguda.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes. Hemorragias digestivas. **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.** 2008. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hemorragias-digestivas.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

FRICHE, D. R. P. M. D. C. **Gastroenterologia Essencial**. 4ª ed. Grupo GEN, 2011. Disponível em: https://www.prmjournal.org/article/doi/10.4322/prmj.2019.007. Acesso em: 20 de set. de 2020.

LAINE, L. Clinical practice. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. **N. Engl. J. Med,** v, 374, n. 24, p. 2367-2376, June. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /27305194/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

LENHARDT, L. A.; *et al.* Diagnóstico e tratamento da hemorragia digestiva baixa: revisão sistemática. **Pará Research Medical Journal,** v. 4, n. 36, p. 1-7, 2020. Editora Cubo. Disponível em: https://www.prmjournal.org/article/doi/10.4322/prmj.2019.036. Acesso em: 15 de set. de 2020.

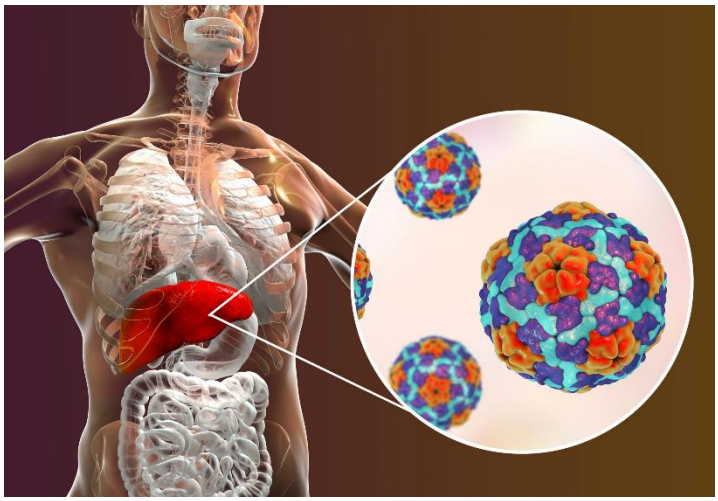
MARTINS, A. A. L.; *et al.* Hemorragia digestiva alta diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. **Pará Research Medical Journal,** v. 3, n. 2, p. 1-7, 2019. Editora Cubo. Disponível em: https://www.prmjournal.org/article/10.4322/prmj.2019.007/pdf/prmjournal-3-2-e07.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **Lancet,** v. 383, n. 9930, p. 1749-1761, May. 2014. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/ PIIS0140-6736(14)60121-5/fulltext#. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ZATERKA, S.; EISIG, J. N. **Tratado de Gastroenterologia**: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

Capítulo 14

HEPATITES VIRAIS



- **HEPATITES VIRAIS**

Etiologia e epidemiologia

As hepatites virais constituem um grande problema de saúde pública mundial, sendo responsável por 1,4 milhões de mortes anualmente. As infecções podem gerar grande acometimento hepático pelo diagnóstico tardio em virtude de que a maioria dos casos são assintomáticos ou não apresentam sintomas que motivem o paciente a buscar ajuda médica.

No Brasil, as hepatites virais foram a causa de 70.671 mortes no período de 2000 a 2017. As infecções pelos vírus A, B e C são a grande maioria no país, havendo diferentes distribuições geográficas com maior prevalência.

Hepatite A

Epidemiologia

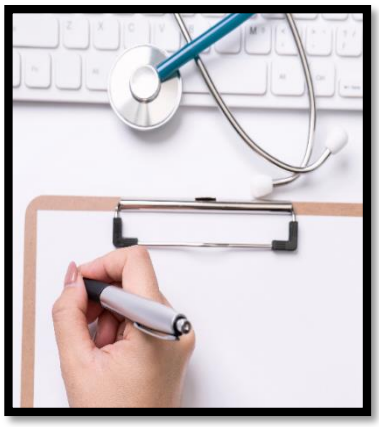
A hepatite A é uma infecção causada pelo vírus HAV, um picornavírus com RNA no material genético. É a hepatite viral aguda mais comum e costuma afetar crianças e jovens adultos. Os casos de hepatite A demonstraram uma queda nos últimos anos no Brasil, porém ainda apresentam números expressivos, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. A doença é responsável por 1,6% dos óbitos associados às hepatites no país.

Transmissão

A transmissão da hepatite A ocorre por via fecal-oral, através de água e por alimentos contaminados.

Quadro clínico

O quadro clínico de hepatite A é variável com a idade. Em crianças abaixo de seis anos de idade, cerca de 70% serão assintomáticas e, naquelas que apresentarem sintomas, a icterícia é muito rara. Nas crianças mais velhas e jovens adultos, comumente há icterícia. Outros sintomas que podem estar presentes são: fadiga, febre, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia. A ocorrência de hepatite fulminante é rara. A hepatite A é uma doença de apresentação aguda, portanto não gera casos crônicos nem leva à cirrose.



Diagnóstico

O diagnóstico de infecção aguda por hepatite A é feito pela detecção de anticorpos IgM anti-HAV, os quais permanecem detectáveis por até seis meses após o quadro. A pesquisa de IgG anti-HAV é feita para verificar infecção prévia ou mais comumente para confirmar a eficácia vacinal.

Tratamento

Não há um tratamento específico para a hepatite A. Esta doença costuma ser autolimitada, devendo o paciente ser instruído a manter uma boa hidratação e não tomar medicamentos sem indicação.

Prevenção

A melhor prevenção para a hepatite A é através da vacinação. A vacina deve ser dada aos 12 e aos 18 meses de idade ou uma dose única aos 15 meses. Adolescentes que não foram vacinados devem receber duas doses com um intervalo de seis meses.

Por ser uma doença de transmissão fecal-oral, a prevenção envolve: hábitos de higiene, especialmente lavar as mãos; preparo adequado de alimentos para consumo; ingesta de água tratada, clorada ou fervida; evitar nadar em águas com possível contaminação de esgoto.

Hepatite B

Etiologia e epidemiologia

A hepatite B é uma infecção causada pelo vírus altamente infeccioso HBV, o qual possui DNA como material genético e inicia um processo de replicação no núcleo dos hepatócitos. Estes são destruídos pela resposta imune do corpo humano ao HBV e não pelo vírus. É a segunda causa mais comum de hepatite aguda.

É uma doença de apresentação aguda e crônica e a chance de cronificação é consideravelmente maior quanto mais novo for o paciente com infecção aguda. Recém-nascidos infectados pelo HBV apresentam 90% de chance de desenvolverem um quadro crônico, enquanto os adultos apresentam 5% de chance.

A hepatite B tem demonstrado uma incidência praticamente estável no Brasil desde 2008, sem apresentar queda ou aumento expressivo no número de casos. A região Sudeste é onde há maior prevalência, representando 34,9% dos casos de hepatite B do país. A etiologia mais encontrada é transmissão sexual e a faixa etária mais afetada é a de 40 a 49 anos.

Transmissão

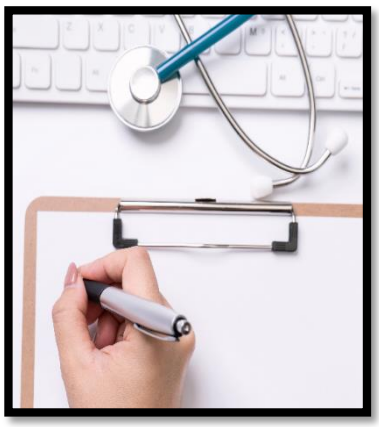
A hepatite B pode ser transmitida das seguintes maneiras: contato sexual com parceiro infectado; uso compartilhado de drogas injetáveis; contato com sangue ou hemoderivados contaminados; transmissão vertical e durante o parto; inoculação percutânea como em colocações de *piercing* ou acupuntura.

Quadro clínico

Um quadro agudo de hepatite B pode ser assintomático, apresentar sintomas leves ou graves. Os sintomas leves envolvem febre, náuseas, vômitos, icterícia, fadiga, diarreia. As apresentações mais graves da doença podem envolver hepatite fulminante e óbito.

Pacientes com hepatite B crônica costumam ser assintomáticos, exibindo sinais ou sintomas quando há complicações (hipertensão portal). Há manifestações extra-hepáticas como a poliarterite nodosa e a doença glomerular. A evolução da hepatite B crônica é

preocupante, pois o paciente pode apresentar quadro de cirrose. O que acontece em até 70% dos casos sem tratamento ou ainda, carcinoma hepatocelular.



Diagnóstico

O vírus HBV possui três principais proteínas antigênicas: HBsAg (proteína do envelope e pode ser identificada no sangue); HBcAg (proteína que permanece dentro do hepatócito e não é identificada no sangue); HBeAg (proteína secretada pelo núcleo viral e pode ser identificada no sangue).

O HBsAg é detectável no sangue de uma a seis semanas após a infecção. A detecção de HBsAg confirma a presença do vírus, bem como o diagnóstico de hepatite B, embora sem distinguir entre infecção aguda ou crônica. Se o exame for repetido após seis meses e continuar alterado, a hepatite B crônica é confirmada. O anticorpo produzido contra HBsAg é o anti-HBs e sua detecção confirma a imunidade contra o HBV.

O anticorpo anti-HBc é verificado para saber quando ocorreu o contato com o HBV. Quando anti-HBc IgG é reagente, houve contato prévio com o vírus e, se anti-HBc IgM for reagente, houve contato recente.

A proteína HBeAg serve como um marcador de replicação, se for reativa no sangue significa que está ocorrendo uma alta replicação viral. O anticorpo anti-HBe, quando detectável, sugere taxas de menor de replicação.

Tratamento

Um paciente com hepatite B aguda, assim como na hepatite A, não requer tratamento específico. O paciente deve ser instruído a não consumir álcool pelo risco de aumentar a lesão hepática e não há recomendações sobre ficar em repouso. É necessário realizar acompanhamento até a normalização das enzimas hepáticas e soroconversão para anti-HBs. Caso seja um quadro de hepatite fulminante, análogos de nucleósidos podem melhorar o quadro, porém transplante hepático é o mais recomendado.

A hepatite B crônica pode ser tratada com terapia antiviral se o paciente tiver os seguintes critérios: níveis elevados de transaminases ou evidência clínica ou histológica de progressão da doença. O entecavir e tenofovir costumam ser as primeiras opções para o tratamento. Os medicamentos podem ser suspensos caso o HBsAg torne-se indetectável e o anti-HBe torne-se reativo.

Prevenção

A melhor forma de prevenir a hepatite B é como para a hepatite A, através da vacinação. A primeira dose deve ser dada

nas primeiras 12 horas de vida e mais duas doses são necessárias no segundo e no sexto mês de vida. A vacina para a hepatite B está inclusa na vacina pentavalente, a qual é dada no segundo, quarto e sexto mês de vida, portanto é dada uma dose extra contra o HBV. Crianças maiores de seis meses e adolescentes que não receberam a vacina devem tomar três doses no esquema de 0; 1 e 6 meses. Caso não haja tempo para fazer a vacinação deste modo, é possível fazer o esquema acelerado em 0; 7 e 21 dias com a obrigatoriedade de mais uma dose após transcorrido 12 meses.

Pessoas que tiveram contato com o HBV, como os recém-nascidos de mães infectadas, devem utilizar imunoglobulina e tomar uma dose da vacina. Existem outros cuidados para evitar entrar em contato com o HBV como: o uso de preservativo nas relações sexuais; evitar o compartilhamento de objetos de uso pessoal (lâminas de barbear, escovas de dentes, equipamentos para uso de drogas e colocação de *piercings*).

Hepatite C

Etiologia e epidemiologia

A hepatite C é uma doença causada pelo VHC, um flavivírus com RNA de fita simples e com seis diferentes genótipos, sendo os três primeiros os mais prevalentes no Brasil. É uma doença de apresentação aguda e crônica (mais comumente vista).

A hepatite C é a maior responsável por óbitos associados às hepatites no Brasil, correspondendo a 76% do número total. A região brasileira mais afetada é a Sudeste, onde são computados 60% dos casos de hepatite C do país. Estima-se que a etiologia da doença não seja determinada em 55% dos casos notificados. Contudo, o uso de drogas é a fonte de infecção mais frequentemente encontrada, seguida pela transfusão sanguínea.

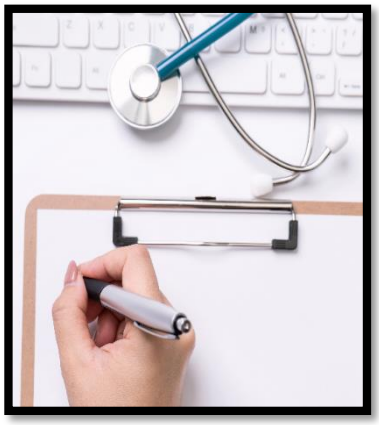
Transmissão

O vírus VCH pode ser transmitido das seguintes maneiras: contato com sangue contaminado (transfusões sanguíneas e hemodiálise); uso de materiais não esterilizados em procedimentos médicos, odontológicos ou não esterilizados (equipamentos de manicure, tatuagem ou de aplicação de *piercing*); contato sexual com pessoas infectadas e transmissão vertical ou durante o parto (estas duas são vias menos comuns de transmissão da hepatite C).

Quadro clínico

A hepatite C aguda frequentemente é assintomática, mas quando sintomática, apresenta os mesmos sintomas presentes nas outras hepatites virais agudas. A hepatite C crônica costuma ser assintomática, embora possa manifestar sintomas inespecíficos como a fadiga. Sinais e sintomas mais expressivos costumam ocorrer na evolução da doença para cirrose e carcinoma hepático.

A infecção por hepatite C é associada às manifestações extra-hepáticas como: diabetes *mellitus*, glomerulonefrite, vasculites mucocutâneas, porfiria cutânea tardia e linfoma não Hodgkin de células B.



Diagnóstico

O diagnóstico para hepatite C é feito através de exames sorológicos. Os disponíveis para hepatite são: anti-HCV (quando detectável, indica que há ou houve infecção pelo vírus, mas não especifica se é um quadro agudo, crônico ou se houve apenas contato); HCV-RNA (quando reagente, indica infecção ativa pelo vírus e caso permaneça reagente por mais de seis meses, configura uma infecção crônica).

Os pacientes diagnosticados com hepatite C crônica que apresentaram sinais de comprometimento hepático (alterações de transaminases) tem indicação de realizar biópsia hepática para verificar o grau de inflamação e a progressão da doença.

Tratamento

O tratamento de escolha para hepatite C é o emprego de antivirais de ação direta, chegando a apresentar boas respostas em 95% dos pacientes. O tratamento deve ser iniciado em pacientes que demonstrem elevação de transaminases ou resposta inflamatória ativa com sinais de evolução para cirrose.

Há uma grande variedade de antivirais de ação indireta, entre eles: telaprevir, boceprevir, sofosbuvir e simeprevir. O esquema utilizado é individualizado, pensando em comorbidades do paciente, como por exemplo, infecção pelo HIV e o genótipo do VCH responsável pela infecção.

Prevenção

Por não existir vacina para a hepatite C é necessário focar na prevenção do contato com o vírus por meio de medidas como: não compartilhar objetos que possam ter entrado em contato com o sangue de alguém infectado (perfurocortantes, objetos de higiene pessoal e equipamentos para drogas); usar preservativo nas relações sexuais.

O vírus VCH foi identificado pela primeira em 1989 e sua pesquisa no sangue começou em 1992. Por conta disso, pacientes que receberam transfusão sanguínea antes desse ano tem indicação para *screenig* da infecção.

Hepatite D

Etiologia e epidemiologia

A hepatite D, também chamada de hepatite Delta, é uma doença que está presente apenas em pacientes com hepatite B. Seu patógeno, o vírus HDV, é um vírus satélite por infectar apenas as pessoas infectadas pelo HBV. Sendo que, pode ocorrer uma coinfecção ou um portador de hepatite B eventualmente se infectar pelo HDV. Existem oito genótipos de HDV e o três é o mais prevalente no Brasil.

A hepatite D foi responsável por 1,1% dos óbitos no Brasil relacionados às

hepatites no período de 2000 a 2017. A doença é especialmente prevalente na região Norte, a qual concentra 74,9% dos casos do país.

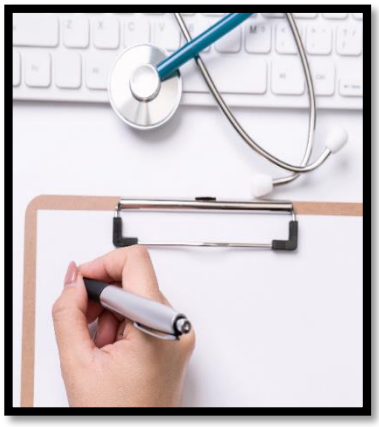
Transmissão

A transmissão de hepatite D pode ocorrer das seguintes maneiras: transmissão sexual; compartilhamento de seringas; contato com sangue de pessoa infectada, inclusive através de objetos como lâminas; transmissão vertical e durante o parto.

Quadro clínico

O quadro clínico depende se é uma coinfecção (infecção simultânea por HBV e HDV) ou superinfecção (infeção por HDV em paciente portador crônico do HBV). Na primeira situação, o quadro clínico é similar ao de outras infecções agudas por hepatites virais, variando de sintomas inespecíficos à hepatite fulminante. Nos pacientes imunocompetentes com coinfecção, menos de 5% evoluem para casos crônicos, porém há maior chance de insuficiência hepática aguda do que aqueles com infecção apenas pelo vírus HBV.

Os pacientes com superinfecção podem apresentar uma exacerbação aguda. Apesar do HDV suprimir a replicação do HBV, há um aceleramento no quadro crônico da doença em 70 a 90% dos pacientes, os quais apresentam cirrose até uma década antes que os pacientes diagnosticados apenas com hepatite B.



Diagnóstico

O diagnóstico de hepatite D é realizado por meio dosagem de anti-HDV total, mas só pode ser considerado se a hepatite B for confirmada.

Tratamento

Nos quadros agudos é feito o tratamento de suporte para o paciente. Em casos crônicos, o IFN-alfa peguilado é indicado por 48 semanas, devendo ser feito um acompanhamento semestral após o fim do tratamento.

Prevenção

Como o vírus HDV só pode causar infecções na presença do HBV, as medidas de prevenção de hepatite D são as mesmas que as para hepatite B.

Hepatite E

Etiologia e epidemiologia

A hepatite E é uma doença causada pelo vírus HEV da família *Hepeviridae* formado por RNA. É um vírus com diferentes genótipos reportados, porém apenas o 1; 2; 3 e 4 são capazes de infectar o ser humano. Os dois primeiros genótipos tem o homem como hospedeiro exclusivo, enquanto o 3 e o 4 podem infectar outros animais, em especial porcos.

A maioria dos casos da doença se apresentam de forma autolimitada e de curta duração. Os casos graves são mais frequentemente associados às gestantes e imunocomprometidos.

É estimado que aconteçam 20 milhões de casos de hepatite E anualmente ao redor do mundo. No Brasil, a epidemiologia não é muito expressiva, sendo uma doença mais comum na África e na Ásia.

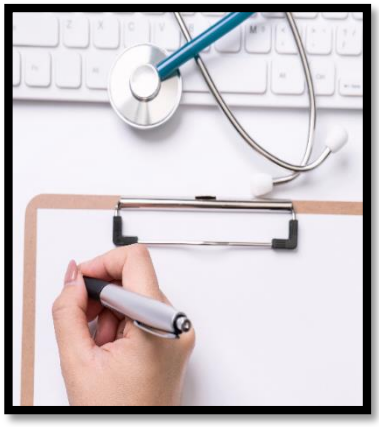
Transmissão

Os genótipos 1 e 2 do vírus HEV são transmitidos via fecal-oral por água contaminada, portanto há uma prevalência de casos em áreas com ausência de saneamento básico. Já os genótipos 3 e 4 podem também ser transmitidos a partir do consumo de carne crua ou mal cozida de animais infectados, especialmente porcos e veados. Todos os genótipos podem ser transmitidos através de transmissão vertical em gestantes e transfusões sanguíneas.

Quadro clínico

A grande maioria dos pacientes são assintomáticos, havendo estimativas de que aproximadamente 5% dos casos apresentem sintomas. O quadro clínico envolve elevação de enzimas hepáticas, icterícia e sintomas inespecíficos como fadiga, náuseas, febre, mal-estar, dor abdominal, constipação ou diarreia.

Gestantes diagnosticadas com hepatite E têm maiores chances de apresentar quadros mais graves, havendo risco de insuficiência hepática aguda, perda fetal e óbito.



Diagnóstico

O diagnóstico para hepatite E é feito através da pesquisa de anticorpos: IgM anti-HEV detectável (infecção recente); IgG anti-HEV detectável (pico entre 30 a 40 dias da infecção, porém presente desde o início e pode permanecer positivo por até 14 anos).

É possível detectar o vírus em amostras de fezes, sendo um exame que auxilia na confirmação diagnóstica em casos agudos da doença.

Tratamento

A hepatite E é normalmente autolimitada, não sendo necessário tratamento. Recomenda-se repouso, hidratação, alimentação adequada e não consumir álcool. Há estudos que reportam a eficácia de ribavirina no tratamento da doença, porém não há ainda uma indicação formal para o uso. Não é necessário isolar o paciente. Gestantes podem necessitar de hospitalização.

Prevenção

Como é uma doença de transmissão fecal-oral, sua prevenção está baseada em melhores condições de higiene e saneamento básico (consumir água tratada, clorada ou fervida; lavagem das mãos, especialmente após uso do banheiro e antes de manusear alimentos; cozinhar alimentos adequadamente antes do consumo).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da saúde. **Hepatites virais 2019**. Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, v. 50, n. 17, Jul. 2019.

HEPATITIS D QUESTIONS AND ANSWERS FOR HEALTH PROFESSIONALS. **Centers for disease control and prevention,** Sept. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/hepatitis/hdv/hdvfaq.htm. Acesso em: 15 de set. de 2020.

HEPATITIS E QUESTIONS AND ANSWERS FOR HEALTH PROFESSIONALS. **Centers for disease control and prevention,** Sept. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq. htm#section1. Acesso em: 15 de set. de 2020.

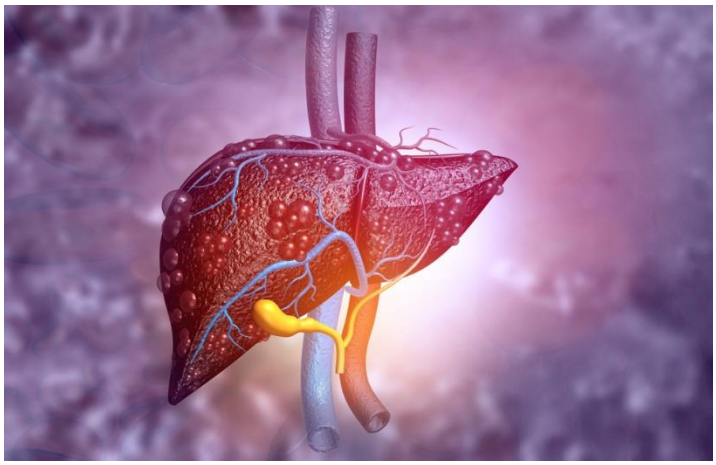
SOCIEDADES BRASILEIRAS DE HEPATOLOGIA E INFECTOLOGIA. **Guia de recomendações para tratamento da hepatite C,** v. 1ª ed. 2015. Disponível em: http://sbhepatologia.org.br/pdf/recomentacoes-sbi-sbh-para-o-tratamento-da-hepatite-c.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA - SBP. Calendário de vacinação da SBP 2020. **Departamento de imunizações e departamento de infectologia. Sociedade Brasileira de Pediatria,** n. 9, p. 1-5, Abril. 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22268g-DocCient-Calendario_Vacinacao_2020.pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

TERRAULT, N. A.; *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. **Hepatology,** v. 67, n. 4, p. 1560–1599, Apr. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

Capítulo 15

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA



▪ DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA

Etiologia e epidemiologia

A doença hepática gordurosa refere-se ao acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos e inclui um grande espectro de patologias. A sua prevalência está crescendo mundialmente na população adulta e pediátrica de forma alarmante. O acúmulo de gordura no fígado pode ou não ser ocasionado pelo consumo de álcool, suas características e particularidades serão mais bem definidas no presente capítulo.

A doença hepática gordurosa não alcoólica é a causa mais comum de doença hepática nos países industrializados ocidentais e com estimativas de prevalência variando de 25% a 45%, na maioria dos estudos, aumentando paralelamente à obesidade e o diabetes. Estima-se que, somente nos Estados Unidos existam de 75 a 100 milhões de indivíduos com DHGNA. Os principais fatores de risco para DHGNA são a obesidade central, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e síndrome metabólica. A maioria dos pacientes são diagnosticados com doença hepática gordurosa na 40ª ou 50ª década de vida, em ambos os sexos.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) refere-se à presença de esteatose hepática, quando não há nenhuma outra causa para o acúmulo de gordura hepática. Ela é subdividida em esteatose hepática não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica - NASH (*nonalcoholic steatohepatitis*). Na esteatose hepática isolada há um fígado gorduroso sem evidência de inflamação significativa, enquanto na NASH há presença adicional de lesão hepatocelular com ou sem fibrose. Essa característica pode ser histologicamente indistinguível da esteatohepatite alcoólica. A NASH é considerada o subtipo progressivo da esteatose hepática, contudo, ainda faltam estudos que definam o fator desencadeador da progressão da doença em alguns pacientes e em outros não.

Sabe-se que, o consumo excessivo de álcool está associado a uma série de manifestações hepáticas, incluindo a doença hepática gordurosa alcoólica (com ou sem esteatohepatite), hepatite alcoólica e cirrose. Pacientes com ingestão diária de álcool superior a 30 gramas possuem risco aumentado de evolução dessas doenças.

As doenças hepáticas gordurosas relacionadas ao álcool teÊ prevalência de 4% na população americana. Além disso, o *National Institutes of Health* mencionou uma estimativa de que em 2009 tenham ocorrido mais de 31.000 mortes por cirrose e que o álcool desempenhou um papel em 48% nessas mortes. As taxas de doença hepática alcoólica são mais comuns em homens e em áreas com maior consumo de álcool per capita como na Europa Oriental, Europa Meridional e Reino Unido. Fatores ambientais como clima mais frio e menos horas de luz solar foram associados ao aumento do consumo de álcool.

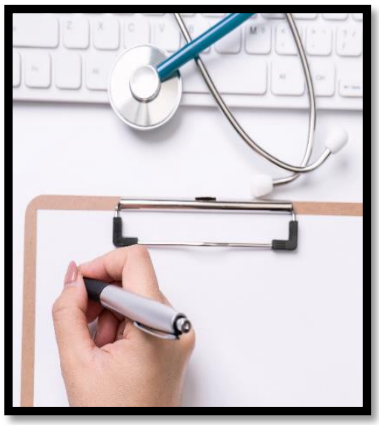
Fisiopatologia

A esteatose não alcoólica é modulada por vários mecanismos e fatores diferentes:

Embora a presença de esteatose seja um requisito para a esteatohepatite não alcoólica, os mecanismos que levam um paciente a desenvolver NASH ou apenas esteatose isolada não estão bem delineados. Sabe-se que o tecido adiposo visceral gera vários sinais que alteram o metabolismo de lipídios e glicose. Esse primeiro impacto, *first heat,* leva ao acúmulo de gordura hepática e cria um ambiente pró-inflamatório desencadeando a lesão celular no fígado e em outros tecidos. Em seguida, o *second heat* gera a lesão oxidativa pela incapacidade em suprimir os processos basais. O estresse oxidativo e o retículo endoplasmático, a lipotoxicidade e as vias apoptóticas contribuem para danos ao fígado. Assim, a fibrose progressiva pode levar à cirrose e ao desenvolvimento de câncer hepatocelular em alguns pacientes.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes com doença hepática gordurosa é assintomático, embora alguns pacientes com esteatohepatite possam se queixar de fadiga, mal-estar e desconforto vago no abdome superior direito. No exame físico, pacientes com DHGNA podem apresentar hepatomegalia pela infiltração gordurosa do fígado. Enquanto os pacientes que desenvolveram cirrose podem relatar icterícia, fraqueza, edema periférico, distensão abdominal ou sintomas de sangramento gastrointestinal como hematêmese ou melena. Normalmente os pacientes iniciam a investigação após exames laboratoriais de rotina com aminotransferases hepáticas elevadas ou quando a esteatose hepática foi detectada incidentalmente em algum exame de imagem abdominal.



Diagnóstico

O diagnóstico de doença hepática gordurosa baseia-se nas seguintes etapas: exclusão de consumo significativo de álcool; demonstração de esteatose hepática por imagem ou biópsia; exclusão de outras causas de esteatose hepática e ausência de doença hepática crônica coexistente.

Na anamnese é possível definir os hábitos de vida do paciente e o consumo de álcool deve ser explorado

para a definição da etiologia (alcoólica ou não) da doença hepática gordurosa. Os pacientes devem ser questionados sobre seu padrão de uso de álcool (frequência, tipo e a quantidade ingerida). Considera-se uma história negativa ou ocasional quando a ingesta é menor do que 20 g de álcool ao dia. Também, investigar medicações de uso contínuo e comorbidades comumente associadas à esteatose como: diabetes, hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica.

Os exames laboratoriais (aminotransferases e ferritina) costumam estar alterados na DHGNA. No entanto, essas anormalidades não são suficientes para fazer o diagnóstico em virtude da sua baixa sensibilidade. Os estudos orientam testar todos os pacientes com esteatose hepática para infecções pelo vírus das hepatites A, B e C, a fim de descartar essas infecções em pacientes com aminotransferases elevadas, determinar a soroconversão e orientar futuras imunizações. Também orienta-se testar outras doenças hepáticas crônicas como hepatite autoimune e hemocromatose.

Na doença hepática gordurosa alcoólica, o achado clássico é o valor de transaminases moderadamente elevado, mas ao contrário de outras formas de doença hepática, o padrão mais comum é uma elevação desproporcional da AST (aspartato aminotransferase) em comparação com a ALT (alanina aminotransferase), resultando em uma proporção maior que 1. A gama-glutamil transpeptidase (GGT) é frequentemente elevada e persistem após oito semanas de abstinência.

Nos exames de imagem, a ultrassonografia de abdome é a mais disponível e geralmente revela uma textura hiperecoica ou um fígado brilhante, devido à infiltração gordurosa difusa. A tomografia e ressonância magnética podem identificar a esteatose, mas não são suficientemente sensíveis para detectar inflamação ou fibrose. Já a elastografia é normalmente usada para classificar a fibrose com base na rigidez do fígado, mas também está sendo utilizada para classificar a esteatose hepática.

A biópsia do fígado é o padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA, mas na maioria dos casos, o diagnóstico presuntivo pode ser feito com base na história do paciente, nos exames laboratoriais e achados de imagem, desde que outros distúrbios tenham sido excluídos. Não há um consenso claro sobre quais pacientes precisam de uma biópsia hepática. No entanto, indica-se para pacientes com suspeita de DHGNA quando o diagnóstico não for claro após a obtenção de exames laboratoriais padrão e imagens hepáticas; se houver evidência de cirrose; se o paciente quiser saber se há inflamação ou fibrose; se o paciente estiver com risco aumentado para fibrose avançada ou cirrose.

No diagnóstico histológico o fígado gorduroso não alcoólico pode apresentar-se com esteatose isolada; inflamação lobular/portal sem balonamento de hepatócitos; esteatose com balonamento de hepatócitos, mas sem inflamação. O diagnóstico histológico de NASH requer a presença de esteatose hepática em associação com a degeneração por balonamento de hepatócitos e inflamação lobular hepática. Pode ser difícil distinguir DHGNA de doença hepática alcoólica com base em características clínicas ou histológicas. Por outro lado, algumas características são mais comuns na doença hepática alcoólica do que na DHGNA, são elas: colestase canalicular, reação ductular acentuada, inflamação aguda nas regiões portais e fibrose periportal.

Tratamento não medicamentoso

Dieta e exercícios são as principais opções de tratamento para a maioria dos pacientes com DHGNA. A perda de peso é diretamente proporcional à melhora histológica hepática. A dieta ideal para pacientes com DHGNA ainda não foi determinada, mas os dados sugerem que a dieta mediterrânea esteja associada à redução da gordura hepática e melhora da sensibilidade à insulina, independentemente da perda de peso.

O exercício melhora a saúde cardiovascular e reduz a resistência periférica à insulina. A intensidade e a duração do exercício necessários para melhorar a DHGNA também não estão definidas. No entanto, as evidências mostram que apenas pacientes que praticam exercícios em maior intensidade (mais que 250 minutos por semana) melhoram os parâmetros metabólicos e tem redução significativa da gordura hepática. A cirurgia bariátrica pode ser considerada para pacientes refratários às medidas de perda de peso, alguns estudos sugerem que a cirurgia bariátrica pode melhorar ou até mesmo reverter DHGNA, NASH e fibrose.

Para pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica sem cirrose, a abstinência está associada a uma rápida melhora na esteatose hepática e em pacientes com cirrose, a abstinência contribui para melhora na fibrose, além de diminuir a pressão venosa hepática.

Todos os pacientes com doença hepática gordurosa alcoólica devem ser avaliados quanto às deficiências nutricionais, incluindo desnutrição proteico-calórica, deficiências de vitaminas, minerais e oligoelementos. Além disso, pacientes sem evidência sorológica de imunidade devem ser vacinados contra o vírus da hepatite A e B. Vacinas adicionais para pacientes com doença hepática crônica incluem: a vacinação pneumocócica e influenza. Para pacientes com cirrose associada ao álcool, a abordagem de tratamento é semelhante a realizada em pacientes com cirrose de qualquer outra etiologia.

Tratamento medicamentoso

Até o momento, nenhuma droga foi aprovada pela *Food and Drog Administration* (FDA) para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica. No entanto, existem algumas recomendações em ensaios clínicos randomizados para o tratamento de pacientes que não alcançam seus objetivos de perda de peso e que tem NASH comprovado por biópsia com estágio de fibrose ≥ 2.

Pacientes com NASH, as recomendações são para o uso de vitamina E na dose de 800 UI/dia. Alguns estudos sugerem que a vitamina E melhora a esteatose e a inflamação nesses pacientes. No entanto, como as potenciais preocupações de segurança com a vitamina E em altas doses, é recomendada a discussão dos riscos e benefícios da terapia com vitamina E, individualizando a decisão com base na preferência do paciente. Como os estudos que mostram um benefício da vitamina E não incluem pacientes com diabetes *mellitus* ou cirrose descompensada,

nesses pacientes a sua utilização não é recomendada pela Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD).

Para pacientes com diabetes *mellitus*, a presença de NASH permite a utilização da terapia hipoglicemiante em alguns casos. Embora a terapia inicial para diabetes *mellitus* tipo 2 seja tipicamente com metformina, essa medicação não tem impacto na melhora da histologia hepática. Nesse cenário, a pioglitazona e o liraglutida são opções que devem ser consideradas. Em pacientes com diabetes *mellitus* e NASH comprovado por biópsia, a pioglitazona melhora a fibrose, bem como a inflamação e a esteatose. Embora menos bem estudado, a liraglutida também parece melhorar as evidências da biópsia hepática de NASH.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, M. J.; *et al*. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. **Lancet,** v. 387, n. 10019, p. 679-690, Feb. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608256/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

BACON, B. R.; *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. **Gastroenterology,** v. 107, n. 4, p. 1103-1109, Oct.1994. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7523217/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

BOETTCHER, E.; *et al*. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Aliment. Pharmacol. Ther,** v. 35, n. 1, p. 66, Jan. 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050199/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

CALDWELL, S. H.; CRESPO, D. M. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. **J. Hepatol,** v. 40, n. 4, p. 578-584, Apr. 2004. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030972/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

CHALASANI, N.; *et al*. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology,** v. 67, n. 1, p. 328, Jan. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

ESLAM, M.; SANYAL, A. J.; GEORGE, J. Toward more accurate nomenclature for fatty liver diseases. **Gastroenterology,** v. 157, p. 590-593, 2019. Disponível em: https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)40982-7/pdf. Acesso em: 15 de set. de 2020.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **J. Hepatol,** v. 64, n.6, p. 1388, Jun. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062661/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

FALCK-YTTER, Y.; *et al.* Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. **Semin. Liver Dis,** v. 21, n.1, p. 17-26, 2001. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296693/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

KAZEMI-SHIRAZI, L.; *et al*. Differentiation of nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis: are routine laboratory markers useful? **Wien Klin Wochenschr**, v. 120, p. 25, Jan. 2008. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-007-0921-1. Acesso em: 15 de set. de 2020.

LUDWIG, J.; *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin. Proc,** v. 55, n. 7, p. 434-438, July. 1980. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7382552/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

MUNSTERMAN, I. D.; *et al*. Biochemical effects on the liver of 1 month of alcohol abstinence in moderate alcohol consumers. **Alcohol Alcohol,** v. 53, p. 435, July, 2018. Disponível em: https://academic.oup.com/alcalc/article/53/4/435/4992161. Acesso em: 15 de set. de 2020.

OH, S.; *et al*. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. **Hepatology,** v. 61, n. 4, p. 1205-1215, Oct. 2015. Disponível em: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.27544. Acesso em: 15 de set. de 2020.

PAIS, R.; *et al*. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. **J. Hepatol,** v. 59, n. 3, p. 550- 556, Sept. 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23665288/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

REHM, J.; SAMOKHVALOV, A. V.; SHIELD, K. D. Global burden of alcoholic liver diseases. **J. Hepatol,** v. 59, n. 1, p. 160-168, July. 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /23511777/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

RINELLA, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. **J. Am. Med. Assoc. JAMA,** v. 313, n. 22, p. 2263-2273, Jun. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov /26057287/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

RYAN, M. C.; *et al*. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease**. J. Hepatol,** v. 59, n. 1, p. 138-143, 2013. July. Disponível em: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2813%2900134-7/abstract. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SHETH, S. G.; GORDON, F. D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Ann Intern. Med,** v. 126, n. 2, p. 137-145, Jan. 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9005748/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SHI, K. Q.; *et al*. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. **J. Gastroenterol. Hepatol,** v. 29, n. 6, p. 1149-1158, Jun. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476011/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SINGAL, A. K.; *et al*. Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis: a systematic review. **Alcohol Clin. Exp. Res,** v. 40, n. 7, p. 1390-1342, July. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/ 27254289/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

SINGH, S.; *et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. **Clin. Gastroenterol. Hepatol,** v. 13, n. 4, p. 643-654, Apr. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24768810/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

TAITANO, A. A.; *et al*. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. **J. Gastrointest Surg,** v. 19, n. 3, p. 429-436, Mar. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25537957/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

VENTURA-COTS, M.; *et al*. Colder Weather and Fewer Sunlight Hours Increase Alcohol Consumption and Alcoholic Cirrhosis Worldwide. **Hepatology,** v. 69, n. 5, p. 1916-1930, May.

2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324707/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

WILLIAMS, C. D.; *et al*. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. **Gastroenterology,** v, 140, n. 1, p.124-131, Sept. 2011. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/20858492. Acesso em: 15 de set. de 2020.

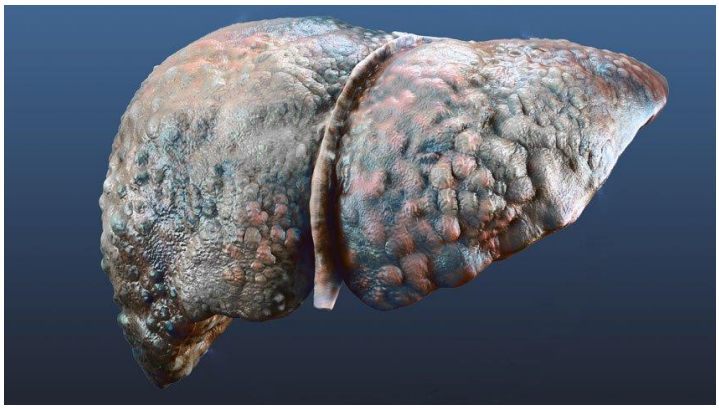
WONG, T.; *et al*. Prevalence of Alcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 2001-2016. **J. Am. Med. Assoc. JAMA,** v. 321, n. 17, p. 1723-1725, May. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063562/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

WONG, V. W.; *et al*. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. **J. Hepatol,** v. 59, n. 3, p. 536-542, Sep. 2013. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623998/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

YOUNOSSI, Z. M.; *et al*. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. **Clin. Gastroenterol. Hepatol,** v. 9, n. 6, p. 524-530, Jun. 2011. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440669/. Acesso em: 15 de set. de 2020.

Capítulo 16

CIRROSE HEPÁTICA



▪ CIRROSE HEPÁTICA

Cirrose é o resultado de diferentes mecanismos de injúria hepática, causando necroinflamação e fibrose irreversíveis no fígado. Na histologia, é caracterizada por uma alteração difusa no fígado, havendo substituição da arquitetura normal por nódulos de regeneração, cercados por faixas de tecido fibroso, seguidos por extinção do parênquima e colapso de estruturas hepáticas, inclusive a vascular. A partir disso, é possível compreender as duas maiores consequências da cirrose: hipertensão portal e insuficiência hepática.

Etiologia e epidemiologia

Fibrose hepática e, consequentemente a cirrose, podem ser causadas por qualquer lesão hepática crônica e repetida. As causas principais consistem em: hepatites virais, abuso de álcool e doença hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA). Pode-se destacar ainda, no Brasil, a infecção por esquistossomose causando cirrose pós-sinusoidal; colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária. As etiologias mais comuns em países desenvolvidos são: infecção por hepatite C e abuso de álcool. A infecção por hepatite B é a causa mais comum na África Subsaariana e Ásia.

A cirrose é uma crescente causa de morbimortalidade em países mais desenvolvidos. É a 14ª causa mais comum de morte em adultos no mundo, sendo a 4ª na Europa central. Também é considerada a maior causa de indicação de transplantes hepáticos. Sua prevalência é de difícil estabelecimento e, provavelmente, maior do que a reportada, pois é uma doença assintomática nos estágios iniciais. Estima-se que a prevalência no Brasil gira em torno de 0,35%.

Fisiopatologia

O desenvolvimento de cirrose a partir de uma doença hepática crônica envolve inflamação, ativação de células estreladas do fígado com consequente fibrogênese, angiogênese e destruição do parênquima decorrentes de oclusão vascular como resposta à agressão e à perda de hepatócitos. Esse processo leva às modificações na microcirculação hepática como: o remodelamento sinusoidal (células estreladas hepáticas fazem deposição de matriz extracelular causando capilarização dos sinusoides); formação de *shunts* intra-hepáticos (por causa da angiogênese e perda de células do parênquima); disfunção endotelial hepática (caracterizada por liberação insuficiente de vasodilatadores, sendo o mais importante, o óxido nítrico). A liberação de óxido nitroso é inibida devido à baixa atividade da óxido nítrico sintetase-endotelial. Há o aumento da produção de vasoconstritores, principalmente com estimulação adrenérgica e de tromboxano A2, além do estímulo ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)).

O aumento da resistência hepática ao sangue advindo do sistema porta é o principal fator que leva ao aumento da pressão portal. Essa resistência ocorre tanto pelos fatores anatômicos como: fibrose, angiogênese e capilarização dos

sinusóides quanto pelas anormalidades funcionais como: disfunção endotelial (diminuição do óxido nítrico, aumento de tromboxano A2 e noradrenalina), aumento da resposta aos vasoconstritores e o aumento do tônus vascular hepático.

A vasodilatação esplâncnica decorre da resposta adaptativa às alterações hemodinâmicas intra-hepáticas com consequente aumento do influxo ao sistema porta, o que também eleva sua pressão. Na cirrose avançada, a vasodilatação esplâncnica é intensa a ponto de determinar uma circulação hiperdinâmica esplâncnica e sistêmica que, junto à hipertensão portal, tem um papel importante na patogênese da ascite e da síndrome hepatorrenal.

Vasodilatação sistêmica, desvio intrapulmonar direito-esquerdo e incompatibilidade ventilação perfusão podem resultar na síndrome hepatopulmonar e hipoxemia. Hipertensão portopulmonar é caracterizada por vasoconstrição pulmonar, provavelmente causada por disfunção endotelial.

A formação e o aumento do tamanho de varizes são causados por fatores anatômicos, hipertensão portal e circulação colateral, além da angiogênese dependente de fator de crescimento endotelial vascular, contribuindo para a hemorragia varicosa. A dilatação dos vasos na mucosa gástrica leva à gastropatia portal hipertensiva.

O *shunt* de sangue portal para a circulação sistêmica por colaterais portosistêmicas é determinante na encefalopatia hepática, na diminuição do efeito de primeira passagem de medicações tomadas por via oral e na diminuição da função do sistema reticuloendotelial. Entretanto, *os shunts* intra-hepáticos e a capilarização dos sinusóides são importantes, pois tais mudanças interferem na perfusão dos hepatócitos, o que é fator determinante na insuficiência hepática.

Quadro clínico

A cirrose em geral, é assintomática. No início do quadro são frequentes os sintomas inespecíficos como: anorexia, perda ponderal e fadiga. Posteriormente, em decorrência da insuficiência hepática é possível que haja eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular, icterícia e prurido. Já pela hipertensão portal, pode-se notar a presença de aranhas vasculares, ascite, retenção de líquidos, petéquias, esplenomegalia, entre outros achados.

Na palpação abdominal, o fígado encontra-se diminuído e com bordas irregulares. Outros achados podem incluir esplenomegalia e presença de circulação colateral portossistêmica.

Curso natural da doença

Eventos agudos de descompensação tem mortalidade de até 30%. A descompensação da cirrose é normalmente desencadeada por fatores como: infecção, trombose no sistema porta, cirurgia e carcinoma hepatocelular.

Escores de prognóstico são importantes tanto para predizer a mortalidade quanto para identificar a necessidade de transplante hepático. O escore de MELD é baseado em creatinina, bilirrubina e RNI (razão normalizada

internacional, medida através do tempo de atividade da protrombina) e prevê mortalidade em até três meses. É o mais usado para classificar pacientes no quesito transplante. O escore de *Child-Pugh* é baseado em bilirrubina, albumina, RNI, presença de ascite e encefalopatia.

Foi proposta uma subclassificação clínica prognóstica com diferenças na mortalidade:

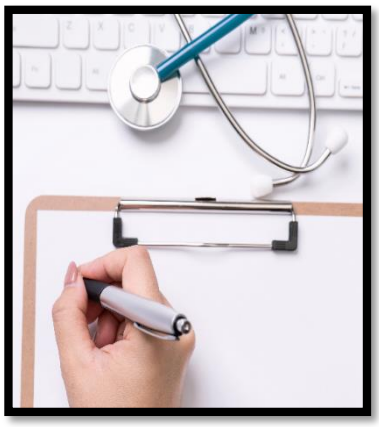
Estágio 1
Cirrose compensada sem varizes esofágicas. Tem uma mortalidade estimada em 1% ao ano

Estágio 2
Cirrose compensada com varizes esofágicas. Tem uma mortalidade estimada em 3 a 4% ao ano;

Estágio 3
Cirrose descompensada com ascite. Tem uma mortalidade estimada em 20% ao ano;

Estágio 4
Cirrose descompensada com hemorragia digestiva alta. Tem uma mortalidade estimada em 57% ao ano;

Estágio 5
Considera os pacientes com infecções e insuficiência renal. Tem mortalidade de 67% ao ano



Diagnóstico

A maioria das doenças hepáticas crônicas é assintomática até a descompensação clínica da cirrose e conta com eventos como: ascite, sepse, hemorragia varicosa, encefalopatia hepática e icterícia.

Exames de imagem: ultrassonografia; tomografia computadorizada e ressonância magnética: mostram um fígado irregular e nodoso;

Exames de função hepática: alterados, ou seja, coagulograma com TAP/RNI aumentados, hemograma com plaquetopenia e albumina sérica abaixo do esperado;

Biópsia hepática: raramente é necessária, mas pode ser útil para dar o diagnóstico definitivo e confirmar a etiologia em casos de incerteza;
Testes indiretos preditores de fibrose: sendo os mais comuns o APRI (que leva em conta as enzimas hepáticas e plaquetas) e o FIB4 (que considera a idade, as enzimas hepáticas e plaquetas);
Elastrografia: detecta mudanças na elasticidade dos tecidos. O tecido cirrótico é mais "duro" nesse exame, ao passo que é repleto de fibrose. A elastografia pode ser realizada por ultrassonografia e ressonância magnética, principalmente;
É importante diagnosticar a etiologia da cirrose e tratá-la sempre que possível.

Prevenção de complicações

Mudança de estilo de vida e medidas gerais. Pacientes com sobrepeso e cirrose compensada devem ser instruídos a perder peso, ao passo que a obesidade e síndrome metabólica são fatores intrincados à descompensação e pior prognóstico. Em pacientes com cirrose descompensada é importante manter uma alimentação balanceada, a fim de evitar a perda de massa muscular. Esses pacientes não toleram jejuns prolongados, apresentando início precoce de gliconeogênese e subsequente depleção muscular, contribuindo para o desenvolvimento de encefalopatia hepática.

Todos os pacientes com cirrose, independentemente do estágio, devem ser instruídos a cessar completamente o uso de álcool. O consumo de álcool é deletério em cirrose alcoólica, mas também em doenças hepáticas de outras causas. Além disso, a abstinência alcóolica é necessária para o paciente ser candidato ao transplante. No Brasil, tal abstinência deve ser de no mínimo seis meses.

A vacinação contra hepatite A e B, influenza e pneumococo devem ser oferecidas o mais rápido possível, uma vez que, a resposta antigênica se torna cada vez mais fraca com a progressão da doença. A cessação do tabagismo deve ser indicada a todos pacientes, tanto para prevenir progressão da doença hepática quanto para facilitar a elegibilidade ao transplante. É necessário também se atentar para as interações medicamentosas e possível necessidade de redução de doses ao prescrever para esses pacientes.

Tratamentos específicos

Pacientes com cirrose devem, sempre que possível, ter sua doença hepática subjacente tratada, a fim de impedir a progressão da doença. Esses tratamentos podem ser:

Imunossupressão para hepatite autoimune, venosecção para hemocromatose e queladores de cobre ou zinco para doença de Wilson. Pacientes com diagnóstico de hepatites virais devem ter terapia antiviral estabelecida. Todos os pacientes com cirrose que tem HbsAg positivo devem receber terapia antiviral oral com uma droga potente (entecavir ou tenofovir), independentemente da carga viral. A terapia antiviral oral reduz o

gradiente de pressão da venosa hepática (GPVH) e atrasa a descompensação clínica.

Hipertensão portal, varizes e hemorragia varicosa

Hipertensão portal é a causa da maior parte das complicações da cirrose e da subsequente mortalidade. O GPVH é um bom marcador de hipertensão portal e tem um poder prognóstico robusto. A hipertensão portal está presente quando o GPVH é maior que 5 mmHg e é clinicamente significativa, a ponto de desenvolver varizes esofágicas quando sua medida é maior que 10 mmHg. A formação de varizes é a primeira consequência relevante da hipertensão portal. Todos os pacientes com cirrose devem ser rastreados para varizes com a realização de uma endoscopia digestiva alta, a cada dois anos. Profilaxia pré-primária, primária e secundária devem ser estabelecidas, a fim de prevenir hemorragia digestiva alta varicosa.

Profilaxia pré-primária

Indicada em pacientes com cirrose sem a presença de varizes esofágicas. Não há evidência de uso de beta-bloqueadores não seletivos. É a manutenção da doença compensada;

Profilaxia primária

Indicada em pacientes com cirrose e presença de varizes. Podem ser ofertados o tratamento endoscópico com ligaduras elásticas, repetidas até a erradicação das varizes e o uso de beta-bloqueadores não seletivos (objetivo de reduzir o GPVH até menos que 12 mmHg ou até a dose máxima tolerada).

Manejo de hemorragia aguda

Transfusão de papa de hemácias, objetivando hemoglobina entre 70 e 90 g/l, droga vasoativa por via intravenosa (terlipressina, somatostatina ou octreotide), ligadura elástica endoscópica em até 12 horas, antibióticos de amplo espectro por cinco dias. Considerar TIPS (derivação transjugular portossistêmica intra-hepática).

Profilaxia secundária

Indicada em pacientes que já tiveram hemorragia varicosa. É proposta a combinação de ligadura elástica endoscópica e o uso de beta-bloqueadores não seletivos. Considerar TIPS e transplante hepático em caso de falhas.

Ascite

A hipertensão portal e a vasodilatação esplâncnica são os principais mecanismos da fisiopatologia da ascite. O volume efetivo de sangue é mantido, inicialmente, como resultado do aumento do débito cardíaco. Com a progressão da cirrose e a insuficiência oriunda de tal mecanismo, há a ativação de vasoconstrição e de fatores antinatriuréticos com a retenção de água e sódio. O fluído retido se acumula na cavidade peritoneal e aumenta a pressão portal. O desenvolvimento de vasoconstrição renal leva à síndrome

hepatorrenal. O uso de propranolol diminuiu o GPVH em 10% ou mais, prevenindo a ascite. Para identificar a ascite como proveniente de hipertensão portal, a diferença da concentração de albumina no líquido ascítico e no sangue tem que ser maior que 11 g/l.

Medidas iniciais para o tratamento da ascite consistem na limitação do consumo de sódio (no máximo de 80 a 120 mmols por dia e terapia diurética por via oral). A terapia deve começar com espironolactona 100 mg com ou sem a adição de furosemida 40 mg. As doses máximas são de 400 mg para a espironolactona e de 160 mg para a furosemida. A função renal deve ser monitorada durante o tratamento. A ascite que não reponde à dose máxima dos fármacos é chamada de refratária. Pode ser realizada, em alguns casos, a paracentese de alívio com administração de albumina, quando o líquido drenado tiver mais do que cinco litros de volume pode-se considerar a TIPS.

Infecções

Aumentam a mortalidade em até quatro vezes nos pacientes com cirrose, sendo as mais comuns: peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecções do trato urinário, pneumonia e infecções de pele.

A PBE é a mais importante delas, sendo resultado da diminuição da motilidade intestinal, do aumento de sua permeabilidade e supercrescimento bacteriano. O diagnóstico é realizado quando há mais de 250 neutrófilos por mcl. O tratamento do episódio agudo se baseia em antibióticos intravenosos e na administração de albumina. A profilaxia primária para PBE pode ser estabelecida em pacientes na fila de transplante com cirrose avançada, comprometimento da função renal e baixa concentração proteica no líquido ascítico com norfloxacina. A profilaxia secundária com quinolonas orais é indicada a todos os pacientes com episódio prévio de PBE.

Encefalopatia

A encefalopatia hepática mínima ou subclínica é mais comum do que a evidente e interfere na cognição e coordenação do paciente, dificultando tarefas como dirigir. Geralmente é transitória e ligada a um fator predisponente como: uso de sedativos, constipação, desidratação, infecção e sangramento gastrointestinal. Pacientes que desenvolvem encefalopatia hepática devem ser rastreados para a presença de derivações portossistêmicas, as quais podem ser tratadas com embolização. Lactulose é a droga de primeira escolha para a prevenção de encefalopatia recorrente e a L-ornitina l-aspartato também pode ser utilizada, a rifaximina pode ser adicionada à lactulose.

Carcinoma hepatocelular

Pacientes com cirrose devem ser rastreados para carcinoma hepatocelular a cada seis meses, por meio de ultrassonografia de abdome e dosagem de alfa-feto proteína. Até o momento, o transplante hepático continua sendo a única opção de cura para a cirrose.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, J. R. DE.; *ET AL*. Método para estimação de prevalência de hepatites b e c crônicas e cirrose hepática - BRASIL, 2008. **EPIDEMIOL. E SERVIÇOS SAÚDE,** V. 23, N. 4, P. 691-700, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s2237-96222014000400691&script=sci_ abstract&tlng=pt. Acesso em: 15 de set. De 2020.

COSTA, J. K. L.; *ET AL*. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no ambulatório de hepatologia do centro de especialidades médicas do CESUPA (CEMEC), EM BELÉM – PA. **GASTROENTEROL. ENDOSC. DIG,** V 35, N. 1, P. 01-08, 2016. DISPONÍVEL EM: http://files.bvs.br/upload/s/0101-7772/2016/v35n1/a5551.pdf. Acesso em: 15 de set. DE 2020.

GE, P. S.; RUNYON, B. A. Treatment of patients with cirrhosis. **N. ENGL. J. MED,** V. 375, N. 8, P. 767-77, AUG. 2016. DISPONÍVEL EM: HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/27557303/. ACESSO EM: 15 DE SET. DE 2020.

REDDY, S. S.; CIVAN, J. M. From child-pugh to model for end-stage liver disease. **MED. CLIN. NORTH AM,** V. 100, N. 3, P. 449-64, 2016. DISPONÍVEL EM: MAY. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095638/. Acesso em: 15 DE SET. DE 2020.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **LANCET,** v. 383, n. 9930, P. 1749–1761, MAY. 2014. DISPONÍVEL EM: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480518/. Acesso em: 15 de set. De 2020.

Capítulo 17

COLELITÍASE E COLECISTITE

▪ COLELITÍASE

Etiologia e epidemiologia

Cálculos biliares são altamente prevalentes em países ocidentais e estima-se que acometam cerca de 10 a 15% desta população. A vesícula biliar é o local de preferência dos cálculos, mas também podem se encontrar nos canais biliares, após migração a partir da vesícula ou serem formados neste local, quando há infecção ou estase biliar. Crianças e adolescentes também podem apresentar litíase, mas a predominância é a partir da quinta década de vida, aumentando progressivamente com a idade.

É mais frequente no sexo feminino devido à diminuição da motilidade vesicular e, principalmente, aos hormônios estrogênio e uso do anticoncepcional oral. A prevalência é maior em multíparas, pois durante a gestação há alterações hormonais, hiperlipoproteinemia e alterações motoras da vesícula.

A etiologia da litíase biliar pode ser classificada de acordo com as composições dos cálculos: cálculo de colesterol ou de cálculo pigmentar. Os primeiros representam 70 a 80% dos cálculos do Ocidente, enquanto no Japão, predominam os pigmentares, indicando que fatores ambientais são responsáveis pela diferença na composição de cálculos entre Oriente e Ocidente. Além disso, geralmente os cálculos pigmentares acometem mais os idosos em relação aos de colesterol que, são três vezes mais frequentes na obesidade acentuada.

Há ilhas no sudoeste americano com prevalência de litíase extremamente alta, enquanto outras na África possuem prevalência quase nula, apontando assim para a influência da hereditariedade. Pacientes com influência genética desenvolvem litíase biliar comumente antes dos 40 anos de idade e muitos têm anomalia do gene MDR3.

Tem-se observado que, diabéticos tem maior incidência de colelitíase. A exclusão funcional ou anatômica do íleo terminal são fatores de risco, bem como: a pancreatite crônica, cirurgias gástricas prévias e vagotomia troncular (que levaria à redução do fluxo biliar), o hipotiroidismo, a porfiria e a nutrição parenteral prolongada. A ceftriaxona e dipiridamol são medicamentos que podem predispor a formação de cálculos biliares.

Por fim, dietas hipercalóricas e o jejum prolongado tem se mostrado litogênicos, enquanto as dietas ricas em fibras diminuem a concentração biliar de colesterol levando à menor tendência de formação de cálculos de colesterol.

Fisiopatologia

Barro ou lama biliar é considerado o precursor de cálculos, sendo composto por bilirrubinato de cálcio, colesterol monoidratado em microcristais e mucina. Desenvolve-se durante as situações de estase da vesícula, por exemplo terceiro trimestre de gravidez, pós-operatório de grandes cirurgias e nutrição parenteral. Além disso, a lama também tem sido relatada em pacientes sob uso prolongado de medicamentos como ceftriaxona e octreotide. Na maioria dos casos, o barro biliar é uma condição assintomática e revertida quando a condição primária é resolvida, porém

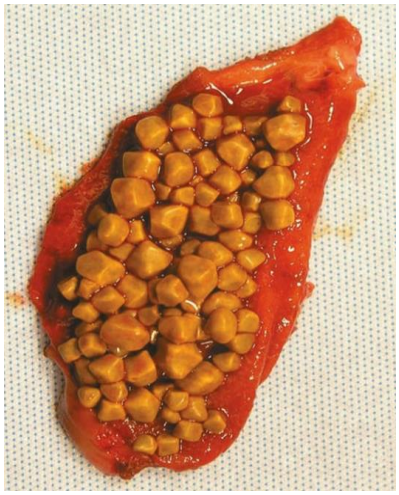
quando não desaparece, é convertido em cálculos ou migra para a via biliar, obstruindo-a.

O desenvolvimento da ultrassonografia permitiu a detecção de lama biliar no interior da vesícula precocemente. Sua história natural é variada, sendo que a minoria sintomática (cerca de 20%) apresenta dores recidivantes que podem evoluir para colecistite aguda, empiema e perfuração vesicular. Quando há formação de cálculos (Figura 1), estes geralmente possuem um núcleo de pigmento biliar envolto por glicoproteína, seja de colesterol ou pigmentar.

Cálculos de colesterol são de coloração castanho-clara, polidos ou facetados, únicos ou múltiplos e tem aspecto lamelar ou cristalino quando seccionados. Embora possam ser puros, a maioria é do tipo misto, compostos por mais de 70% de colesterol monoidratado e com quantidades variáveis de sais biliares e de cálcio, ácidos graxos, proteínas e fosfolipídeos.

A secreção de bile supersaturada em colesterol pelo fígado é chamada de bile litogênica. Isto é, bile com excesso de colesterol em relação aos sais biliares e fosfolipídios. Isto leva a mudanças no estado físico da bile, a qual deixa de ser homogênea e passa a ser um sistema bifásico com colesterol em estado cristalino. Esta bile supersaturada em colesterol pode ser produzida a partir de alguns mecanismos intra e extra-hepáticos. Dentre os primeiros, destaca-se principalmente o excesso de colesterol (da obesidade, grupos genéticos, dietas hipercalóricas, dieta de redução rápida de peso, dieta rica em colesterol, uso de drogas como colestiramina, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia e diabetes). Além de hipersensibilidade de sais biliares ao nível do fígado; perda excessiva de sais biliares devido à deficiência ou cirurgias no íleo terminal; síntese deficiente de sais biliares e redução na síntese de fosfolipídios.

Figura 1. Vesicula biliar com cálculos de colesterol.



Fonte: Townsend *et al.* (2015).

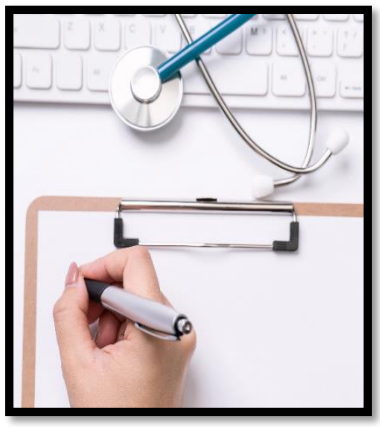
Mecanismos extra-hepáticos incluem: a circulação acelerada de sais biliares; distúrbios primários da vesícula, canais ou esfíncteres e trânsito intestinal lentos com hipomotilidade da vesícula. Nesse caso, pode-se intervir com dieta rica em fibras, agentes procinéticos e outros agentes agonistas da motilina.

Alguns fatores podem levar ao aumento do soluto e a redução do solvente: hormonais (contraceptivos hormonais orais e final da gravidez), uso de drogas como clofibrate e fatores genéticos (a hipersecreção de colesterol na bile depende de um genótipo da apolipoproteína E4).

Para que esta bile litogênica origine cálculos é necessário haver nucleação do colesterol, processo de formação e aglomeração de cristais de colesterol monoidratado. O tempo para nucleação é muito mais curto em quem já tem cálculos. O exato papel do cálcio neste processo não está bem elucidado, mas sabe-se que promove a fusão de vesículas ricas em colesterol e acelera o crescimento dos cristais.

Por fim, os microcálculos atingem tamanhos macroscópicos através da estase vesicular, da estratificação da bile causada pela estase e do gel de mucina. Este último, forma bolsões que retêm os cristais e provocam aderência (suas glicoproteínas formam um cimento intercristalino).

Já os cálculos pigmentares contêm menos de 25% de colesterol em sua composição, são causados por precipitação de pigmentos biliares concentrados e podem ser subdivididos em negros/pretos e castanhos/marrons. Os pretos são pequenos, duros e compostos por bilirrubinato de cálcio e sais de cálcio inorgânicos (carbonato e fosfato de cálcio). Os marrons são amolecidos e engordurados, formados por bilirrubinato de cálcio e ácidos graxos (palmitato ou estearato de cálcio). Enquanto os cálculos marrons estão frequentemente associados à infecção e inflamação. O cálculos negros são mais associados aos pacientes com: doença cirrótica (há diminuição da capacidade de transporte da bilirrubina pelo mecanismo micelar); hemólise crônica (devido à sobrecarga hepática de bilirrubina e desconjugação de bilirrubina conjugada); nutrição parenteral prolongada (que gera estase vesicular prolongada); pós-ressecção ileal (interrompe a circulação êntero-hepática, o que reduz o *pool* de sais biliares).



Diagnóstico

Os sintomas de litíase biliar são inespecíficos, sendo que boa parte dos casos é assintomática. A chamada cólica biliar representa a dor de início súbito e sem evento precipitante, com rápido aumento de intensidade, contínua e com períodos de exacerbação, localizada em epigástrio ou hipocôndrio direito, podendo irradiar para região interescapulovertebral ou região lateral do pescoço. Ocorre mais frequentemente à noite, quando a vesícula biliar está na posição horizontal, movendo os cálculos para o ducto cístico. O intervalo entre as cólicas é variável e pode ser mais difícil de ser localizada, principalmente em idosos e diabéticos. É tipicamente associada a exames hematológicos normais.

Entre os sintomas é frequente a ocorrência de náuseas e vômito. Sintomas como intolerância a alimentos gordurosos, dispepsia, cefaleia e pirose dificilmente apontam para litíase biliar. Se estiverem presentes, são inespecíficos e considerados como sintomas atípicos. Os exames laboratoriais geralmente não auxiliam no diagnóstico,

pois a maioria dos cálculos biliares são assintomáticos. Frequentemente são identificados por ocasião de laparoscopia ou laparotomia realizada por outras razões. Entretanto, se há sintomas de cólica biliar, sempre deve-se suspeitar de litíase biliar, prosseguindo com os exames complementares descritos a seguir:

Radiografia e ultrassonografia (US): a ultrassonografia abdominal é o teste de imagem de escolha para a detecção de cálculos de vesícula e apresenta sensibilidade e especificidade de 95% (cálculos maiores que 2 mm). Além de útil na investigação inicial, é indicada na emergência. Na imagem, os cálculos vesiculares apresentam-se lineares ou esféricos, hiperecogênicos e com sombra acústica posterior. A imagem pode ser prejudicada em pacientes obesos e naqueles com gás sobre a área vesicular. Cálculos radiopacos (menos que 15% dos casos) podem ser detectados por radiografia simples de abdome. No entanto, o diagnóstico de litíase biliar por este exame frequentemente acontece quando é realizado por outros motivos.

Em casos suspeitos e sem alteração da ultrassonografia pode-se lançar mão da Colecistografia Ora e Prova Motora, porém estes exames estão em desuso. A colangiografia venosa também quase não é mais usada pela grande chance da vesícula opacificar-se durante o exame, não mostrando cálculos em seu interior. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de abdome têm baixa sensibilidade, pois a diferença de densidade entre a bile e os cálculos é muito pequena.

A ultrassonografia endoscópica é particularmente útil na detecção de cálculos menores que 3 mm e pode ser necessária quando outros exames não confirmarem o diagnóstico. Colangiografia retrógrada por via endoscópica (CPRE) e colangiografia retrógrada por ressonância nuclear magnética são muito sensíveis para diagnosticar litíase ductal, ganhando sua relevância atualmente.

Em suma, o diagnóstico é feito muitas vezes ao acaso, por radiologia simples, laparoscopia ou laparotomia realizadas por outros motivos. Quando há suspeita pela presença de cólica biliar, o diagnóstico geralmente é conclusivo com a ultrassonografia.

Como diagnóstico diferencial cita-se a discinesia biliar, situação em que o paciente se apresenta com sintomas clássicos de litíase biliar, mas sem evidências de cálculo ou lama. Este diagnóstico deve ser confirmado ao se excluir outras causas por meio da TC de abdome e EDA, além de cintigrafia com HIDA-CCK.

Tratamento

O tratamento é com colecistectomia. A litíase biliar deve ser tratada nos seguintes casos: pacientes sintomáticos; doença biliar complicada; vesícula biliar em porcelana (calcificada); vesícula não funcionante; expectativa de vida superior a 30 ou 40 anos; múltiplos cálculos vesiculares menores que 5 mm; pacientes de grupo populacional com alto índice de câncer de vesícula biliar; pacientes que vivem em regiões sem assistência médica adequada; portadores de cálculo em canal biliar sintomáticos ou não.

Há profissionais quem indicam o tratamento apenas nos casos sintomáticos. Os métodos disponíveis agem por: retirada dos cálculos, fragmentação, dissolução deles ou uma

combinação destes. Os métodos de fragmentação são: litotripsia por ondas de choque extracorpóreas e litotripsia intracorpórea por contato. Estes métodos têm sido pouco aplicados, desde o surgimento da cirurgia laparoscópica, pois tem sua eficácia questionada em longo prazo.

A taxa de recidiva é alta, assim, pode-se usar como adjuvante à terapia com ácidos biliares por via oral, embora esta medida seja útil apenas em cálculos solitários pequenos. A litotripsia por ondas de choque extracorpóreas é uma técnica não invasiva, ambulatorial, sem anestesia geral obrigatória e de rápida recuperação. É indicada em casos de história de dor biliar; vesícula funcionante (contrastada à colecistografia oral); cálculo radiotransparente com diâmetro entre 4 e 30 mm.

A dissolução de cálculos vesiculares por medicamentos por via oral pode ser usada em casos de cálculos de colesterol pouco numerosos e com diâmetro inferior a 5 e 10 mm; vesícula funcionante com ducto cístico pérvio; pacientes magros e com cálculos que boiam na bile. É contraindicada em cálculos radiopacos; vesícula não funcionante; colecistite aguda; calculose do colédoco; doenças inflamatórias intestinais e doença renal. Se os cálculos diminuírem de tamanho nos primeiros nove meses de tratamento, provavelmente terá um resultado bem-sucedido.

Os dois medicamentos que podem ser usados na dissolução são: ácido quenodesoxicólico (8 a 15 mg/Kg/dia) e ácido ursodesoxicólico (750 mg/dia). A combinação destes não demonstrou vantagem, mas associado à estatina melhora a eficiência do ácido quenodesoxicólico. Há possibilidade de dissolução de cálculos vesiculares por éter metileterbutil (EMTB), o qual é um solvente de contato, infundido através de cateter ultrassonográfico ou fluoroscópio. Sua aplicação atualmente é bastante restrita.

Em caso de sintomas da litíase biliar há indicação formal para a intervenção cirúrgica, uma vez que, a probabilidade de retorno dos sintomas é muito grande e as complicações podem ocorrer. Em pacientes assintomáticos a colecistecomia é indicada quando há cálculos maiores que 3 cm ou vesícula de porcelana (calcificada), pois estas condições aumentam o risco de carcinoma de vesícula biliar. Alguns autores sugerem colecistectomia profilática em grupos de alto risco, por exemplo, em pacientes com anemias hemolíticas; antes de realizar um transplante de órgão, a fim de prevenir infecções graves que colocariam em risco a vida de imunocomprometidos.

A cirurgia pode ser realizada por técnica aberta ou videolaparoscópica. A colecistectomia por via aberta necessita de uma incisão abdominal grande e é um procedimento seguro e efetivo. A colecistectomia laparoscópica tornou-se o procedimento “padrão ouro”. Este procedimento, seja qual for a via de acesso, não resulta em deficiência nutricional e não há restrição alimentar no pós-operatório.

Contraindicações à colecistectomia laparoscópica incluem intolerância à anestesia geral, doença hepática terminal com hipertensão portal e coagulopatia. Contraindicações relativas são: a doença

pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca devido o CO_2 utilizado no pneumoperitônio deste método.

Durante a colecistectomia laparoscópica pode haver abertura inadvertida da vesícula biliar com liberação de cálculos intracavitários, o que pode trazer consequências tardias significativas tais como: abscesso crônico, fístula, infecção de ferida e obstrução intestinal. Isto não implica numa necessidade em se retornar à prática da cirurgia aberta. O tratamento para os cálculos perdidos deve incluir antibioticoterapia, irrigação vigorosa e exaustiva tentativa de recuperá-los. Por fim, para aqueles pacientes aos quais não se indica tratamento, isto é, grande parte dos assintomáticos, pode-se utilizar o método expectante do cálculo.

Complicações

Após um episódio de cólica biliar, 70% dos pacientes terão episódios recorrentes ou alguma complicação. A principal complicação é a colecistite aguda, mas também podem ocorrer: colangite aguda; pancreatite aguda biliar; colecistite enfisematosa; vesícula hidrópica; colecistite crônica; síndrome de Mirizzi; fístulas e perfuração livre; obstrução intestinal (íleo biliar); obstrução gástrica (síndrome de Bouveret) e câncer de vesícula.

A colecistite aguda litiásica é causada pela obstrução do ducto cístico devido a eventual impactação de um cálculo. A impactação temporária não provoca inflamação, mas se não for resolvida evolui para colecistite aguda com inflamação contínua, edema e hemorragia subserosa.

Uma infecção bacteriana na árvore biliar e uma obstrução do fluxo somadas levam ao aumento da pressão intraluminal, o que faz a infecção ascender e causar a colangite aguda. A apresentação clássica da colangite é a tríade de Charcot (febre, icterícia e dor no quadrante superior direito). Quando a infecção começa a se manifestar como choque, tem-se a pêntade de Reynold (tríade de Charcot, alteração no estado mental e hipotensão). Como há obstrução aguda de uma víscera tubular, a dor pode ser intensa, mas sem associação com a intensidade da sensibilidade abdominal. Nesta condição, deve-se priorizar a estabilização clínica do paciente e o diagnóstico da colangite deve ser confirmado para então, ser feita intervenção cirúrgica definitiva.

A pancreatite aguda biliar ocorre devido a migração dos cálculos através do esfíncter de Oddi e do bloqueio temporário das secreções pancreáticas exócrinas, elevando temporariamente as pressões ductais pancreáticas e ocasionando uma inflamação secundária do parênquima pancreático. Em muitos casos, esta fisiopatologia é autolimitada. Na pancreatite, a desobstrução não leva a resolução da dor, os sintomas persistem, ao contrário da vesícula biliar. Investigar pancreatite biliar com ultrassonografia é importante em todo paciente com pancreatite de etiologia incerta. Caso a pancreatite seja clinicamente grave, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é indicada precocemente para remover o cálculo que pode não haver migrado. Para prevenir um futuro

episódio de pancreatite biliar, deve-se lançar mão da colecistectomia videolaparoscópica, geralmente durante a mesma internação.

A vesícula hidrópica decorre da implantação de cálculos no ducto cístico ou no cole vesicular, onde as paredes afinam e podem receber maior volume. A manifestação clínica mais típica é tumefação do quadrante superior direito, geralmente dolorosa. Esta tumefação pode ser diagnosticada à ultrassonografia ou laparoscopia. O tratamento é por meio da colecistectomia.

Resumidamente, a síndrome de Mirizzi é a obstrução do ducto biliar por um processo inflamatório, geralmente causado por compressão a partir de cálculo grande na bola de Hartmann (o infundíbulo da vesícula biliar). Esta estenose da vesícula biliar causa icterícia obstrutiva. O tratamento também é com colecistectomia.

A fístula biliar é a comunicação anormal do tubo digestivo com a vesícula biliar ou com o hepato-colédoco, raramente com o exterior através da parede abdominal. A colangiopancreatografia por ressonância magnética é o método diagnóstico de escolha, o qual evidencia as vias biliares dilatadas, estenoses e trajetos fistulosos. O diagnóstico também pode ser dado por estudo radiológico não contrastado do abdome, TC de abdome (Figura 2) ou ainda, por radiografias contrastadas que evidenciem o trajeto fistuloso.

O tratamento das fístulas biliares é cirúrgico e se houver fístula biliar externa, pode-se injetar contraste pelo orifício cutâneo de drenagem. Também pode ocorrer uma fístula biliar após colecistectomia, fazendo com que o paciente apresente sintomas uma semana após a cirurgia em virtude da bile extravasada. Nesse caso, a fístula não deve ser reparada e indica-se a drenagem percutânea e em último caso, a lavagem laparoscópica do abdome.

Figura 2. Tomografia de abdome mostrando fístula colecistoduodenal (seta).

Fonte: Townsend *et al. (*2015).

A obstrução intestinal causada por um grande cálculo biliar, que oclui segmento distal do íleo ou sigmoide é chamada de íleo biliar. Esta oclusão ocorre a partir da inflamação e eventual fístula que um cálculo volumoso pode causar na luz do duodeno adjacente. Pode ser intermitente, devido à mobilidade do cálculo. A radiografia simples de abdome evidencia o cálculo radiopaco fora da área biliar e ar neste local. A obstrução gástrica causada por colelitíase, por sua vez, é chamada de síndrome de Bouveret. Ocorre no piloro ou bulbo duodenal.

▪ COLECISTITE

Colecistite aguda

Etiologia e epidemiologia

Inflamação aguda da parede da vesícula biliar acompanhada, na maioria

dos casos, pela obstrução na junção da vesícula ao ducto cístico por cálculo, impedindo o esvaziamento e a drenagem vesicular. Ocorre em 15 a 20% dos pacientes sintomáticos como complicação da doença litiática biliar.

A resposta inflamatória e sua precessão pode ser induzida por três fatores: inflamação mecânica produzida por pressão e distensão intraluminal aumentada, seguida por isquemia da mucosa da parede da vesícula biliar; inflamação química causada pela liberação de lisolecitina e por outros fatores teciduais locais; inflamação bacteriana em cerca de 50 a 85% dos pacientes com colecistite aguda. Os organismos frequentemente isolados por cultura da bile são: *Escherichia coli, Klebsiella spp., Streptococcus spp e Clostridium spp.*

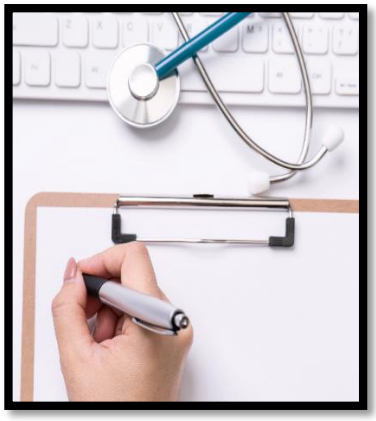
Quadro clínico

A colecistite aguda costuma começar como uma crise de dor biliar com piora progressiva, tornando-se mais generalizada no quadrante superior direito ou epigástrico do abdome. Como acontece com a cólica biliar, a dor da colecistite pode irradiar-se para a área interescapular, escápula direita ou ombro. Os sinais peritoneais de inflamação podem ser evidentes, como por exemplo, o agravamento da dor com a movimentação ou respiração profunda.

O paciente apresenta-se anorético e nauseado e as crises de vômitos são relativamente comuns, podendo produzir sinais e sintomas de depleção volêmica vascular e extravascular. Quadro de icterícia é incomum no início da evolução da colecistite aguda, mas pode ocorrer quando as alterações inflamatórias edematosas acometem os ductos biliares e linfonodos circundantes. Caracteristicamente a febre é baixa, porém os calafrios não são incomuns.

O quadrante superior direito (QSD) do abdome apresenta-se, na maior parte dos casos, hipersensível à palpação. Presença do Sinal de Murphy, uma parada inspiratória devido a dor durante a apalpação profunda do quadrante inferior direito.

A descompressão dolorosa com hipersensibilidade na região é comum, há distensão abdominal e os ruídos hidroaéreos tornam-se diminuídos em virtude do íleo paralítico. Contudo, geralmente faltam sinais peritoneais generalizados e rigidez abdominal na ausência de perfuração.



Diagnóstico

O diagnóstico habitualmente é clínico baseado na anamnese característica e minucioso exame físico. A tríade composta por dor e hipersensibilidade em quadrante superior direito, febre e leucocitose sugere fortemente o diagnóstico.

Achados nos exames complementares

A leucocitose leve (entre 12.000 a 15.000 células/µl) pode ser encontrada, porém muitos pacientes tem sua contagem de leucócitos normal. A bilirrubina sérica pode se apresentar levemente elevada em menos da metade dos pacientes. Enquanto cerca de 25% evidenciam elevações moderadas das aminotransferases séricas (elevação inferior a 5 vezes).

Na ultrassonografia transabdominal há presença de cálculos em 90 a 95% dos casos, sendo útil na identificação dos sinais de inflamação da vesícula como o espessamento da parede, o líquido pericolecístico e a dilatação do dueto biliar.

A colescintilografia fornece uma avaliação anatômica, funcional e não invasiva do fígado, da vesícula biliar, do ducto biliar e duodeno. Atualmente tem maior indicação quando usada para a identificação de uma suspeita de fístula biliar após colecistectomia ou uma doença funcional da vesícula biliar.

Tratamento

Mesmo com a intervenção cirúrgica sendo a base da terapia da colecistite aguda e suas complicações, um período de estabilização intra-hospitalar pode ser necessário antes da colecistectomia. A ingestão oral deve ser eliminada, a aspiração nasogástrica pode ser indicada e a depleção do volume extracelular, bem como as anormalidades eletrolíticas devem ser reparadas.

A analgesia pode ser realizada com a meperidina ou agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A antibioticoterapia intravenosa é indicada habitualmente aos pacientes com colecistite aguda grave e deve ser orientada. Os microrganismos quem costumam estar presentes são a *E. coli, Klebsiella spp*. e o *Streptococcus spp.*

O momento ideal para a intervenção cirúrgica nos pacientes com colecistite aguda dependerá da estabilização do paciente. A tendência é que a cirurgia ocorra o mais precocemente possível. A colecistectomia ou colecistostomia emergencial são apropriadas na maioria dos pacientes em que há suspeita ou confirmação de complicação da colecistite aguda como: empiema, colecistite enfisematosa ou perfuração. Os pacientes com colecistite aguda sem complicações devem ser submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva precoce, de preferência dentro das 72 horas após o diagnóstico.

Complicações

Podem ocorrer complicações como: empiema vesicular; grangrena vesicular; perfuração da vesícula; fístula colecistoentérica e íleo-biliar.

Colecistite acalculosa

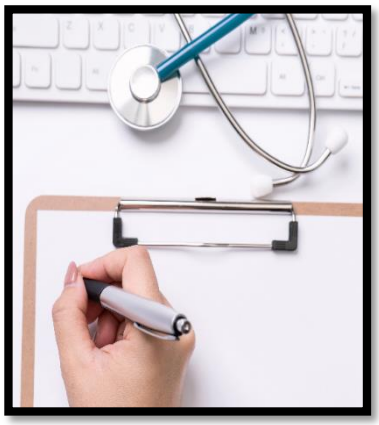
A colecistite acalculosa é a doença da vesícula biliar sem a evidência de cálculos no seu interior. Em 5 a 10% dos pacientes com colecistite aguda não são encontrados cálculos obstruindo o ducto cístico durante a cirurgia. Na maioria

desses casos, não se descobre uma explicação para a inflamação acalculosa.

Traumas graves, históricos de queimaduras, puerpério de um trabalho de parto prolongado, pós-operatórios de grandes cirurgias constituem fatores de risco para a colecistite acalculosa. Outros fatores desencadeantes são: vasculite, adenocarcinoma obstrutivo da vesícula biliar, diabetes *mellitus*, torção da vesícula biliar, infecções bacterianas incomuns da vesícula biliar (*Leptospira, Streptococcus, Salmonella* ou *Vibrio cholerae*) e infestação parasitária da vesícula biliar.

Quadro clínico

Suas manifestações clínicas são as mesmas da colecistite calculosa, porém a presença de inflamação aguda da vesícula biliar que leva à complicação de uma enfermidade subjacente grave, é característica da doença acalculosa.



Diagnóstico

A ultrassonografia, a TC ou exames com radionuclídios evidenciam uma vesícula aumentada de tamanho, estática, com ausência de cálculos e com dificuldade de esvaziamento.

Tratamento

O tratamento da colecistite acalculosa aguda dependerá do diagnóstico e da intervenção cirúrgica precoce com atenção aos cuidados pós-operatórios.

Colecistite enfisematosa

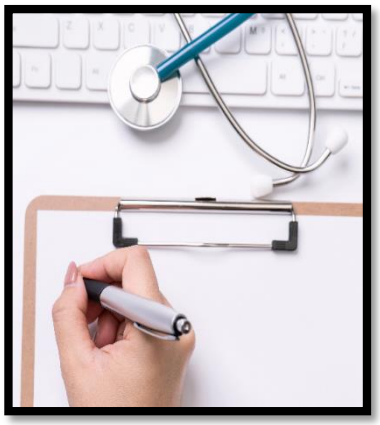
Etiologia e epidemiologia

A colecistite enfisematosa é uma infecção aguda da vesícula biliar. É entendida como uma complicação da colecistite aguda, tendo gangrena do tecido e infecção por microorganismos produtores de gás como o *Clostridium* e a *Escherichia coli*. Ocorre mais frequentemente em homens idosos e em pacientes com diabetes *mellitus*.

Quatro fatores patogênicos estão envolvidos na patologia da CE: o comprometimento vascular da vesícula biliar; presença de cálculos biliares; imunodepressão; infecção por microrganismo.

Quadro clínico

As queixas clínicas são febre e dor, inicialmente no quadrante superior direito que, muitas vezes, irradia para as costas. O paciente pode queixar-se de dor abdominal generalizada, náuseas e vômitos.



Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e radiológico. Na radiografia simples de abdome é visto a presença de gás dentro do lúmen da vesícula, infiltrando-se no interior da parede da vesícula para formar um anel gasoso ou nos tecidos pericolecísticos.

Colecistite Crônica

Etiologia e epidemiologia

A inflamação crônica da parede da vesícula está quase sempre associada à cálculos biliares e como consequência de episódios repetidos de cólica biliar ou de colecistite aguda.

A colecistite crônica pode ser assintomática por anos, podendo progredir para doença vesicular sintomática ou colecistite aguda ou aida, manifestar-se com complicações do tipo: calcificação das suas paredes (vesícula de porcelana); formação de fístulas; pancreatite. Em mais de 25% dos casos de pacientes com colecistite crônica, bactérias na bile são observadas. Esse achado não aumenta o risco operatório para uma colecistectomia eletiva.

Quadro clínico

A manifestação clinica é basicamente a mesma presente na colecistite aguda com a diferença de que, os episódios de dor característica apresentam melhora depois de algumas horas.

REFERÊNCIAS

BLOOM, A. A.; *et al*. Emphysematous cholecystitis. **Medscape.** 2013. Disponível em: http://emedicine.medscape.com/article/173885- overview#aw2aab6c19aa. Acesso em: 15 de set. de 2020.

DANI, R.; PASSOS, M. do C. F. **Gastroenterologia essencial**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A. (Ed.). **Cecil medicina**. 23ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Saunders, 2009. v. 2.

LONG, D. L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

TOWNSEND, C. M.; *et al*. **Sabiston:** tratado de cirurgia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Capítulo 18

PANCREATITES

▪ PANCREATITES

Pancreatite aguda

Etiologia e epidemiologia

Existem várias etiologias para a pancreatite aguda, mas os mecanismos pelos quais essas condições desencadeiam a inflamação pancreática ainda não são completamente elucidados. A litíase biliar e o álcool são responsáveis por 80% a 90% dos casos, nos Estados Unidos, sendo a litíase biliar ainda a maior causa (30% a 60%).

O risco de pancreatite aguda em pacientes com no mínimo um cálculo na vesícula biliar < 5 mm é quatro vezes maior do que naqueles com cálculos maiores. O álcool é a segunda maior causa nos Estados Unidos, sendo responsável por 15% a 30% dos casos. Contudo, a incidência da doença é baixa em alcoólatras (5/100.000), indicando que outros fatores influenciam na susceptibilidade individual de lesão pancreática, como o tabagismo.

A pancreatite aguda ocorre em 5% a 10% dos pacientes que realizam colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Contudo, o uso de um *stent* profilático no ducto pancreático e o uso de AINE por via retal (indometacina) mostrou redução da pancreatite pós CPRE.

A hipertrigliceridemia é a causa de pancreatite aguda em até 3.8% dos casos, sendo observado que os níveis séricos de triglicerídeos costumam estar acima de 1000 mg/dl. Esses pacientes têm maior propensão de ocorrência de novos episódios. Qualquer fator que cause um aumento abrupto nos níveis séricos de triglicerídeos (uso de drogas ou álcool), pode precipitar uma crise. Pacientes com uma deficiência de apolipoproteína CII tem uma taxa de incidência de pancreatite aguda aumentada. Essa proteína ativa a lipoproteína lipase, que é importante na eliminação de quilomícrons da corrente sanguínea.

Alguns medicamentos podem causar pancreatite tanto por hipersensibilidade quanto pela formação de metabólitos tóxicos. Outras causas menos comuns são: infecções, traumas, hipercalemia, pós-operatório, doenças autoimunes e hereditariedade. Causas ainda controversas são a disfunção de esfíncter de Oddi e o pâncreas *divisum*.

Nos Estados Unidos, a pancreatite aguda é a causa mais comum de internamento dentre as causas gastrointestinais com duração média de 4 dias no tempo de hospitalização, custo médio de $ 6096 e mortalidade de 1%. A incidência varia em diferentes países e depende de sua causa.

Fisiopatologia

A pancreatite aguda varia de pancreatite intersticial (que ainda apresenta suprimento sanguíneo e costuma ser autolimitada) para pancreatite necrotizante (apresenta aporte sanguíneo interrompido e sua extensão da necrose está relacionada com a gravidade do quadro e suas complicações sistêmicas).

A “Teoria da autodigestão”, que prega que a pancreatite ocorre quando as enzimas proteolíticas (tripsinogênio, tripsina, quimotripsinogênio, protease, fosfolipase A2 e outras) são ativadas nas

células acinares do pâncreas, ao invés do lúmen intersticial, é atualmente a mais aceita. De acordo com essa teoria, muitos fatores (endotoxinas, infeções virais) são associados com a ativação precoce da tripsina. As enzimas proteolíticas ativas, especialmente a tripsina, além de digerirem os tecidos pancreáticos e peripancreáticos podem ativar outras enzimas (elastase e fosfolipase A2). Também pode ocorrer a ativação espontânea da tripsina

Quadro clínico

Na maioria das vezes, os quadros de pancreatite aguda iniciam-se com uma dor persistente e intensa em epigástrio. Em alguns pacientes a dor pode estar localizada no hipocôndrio direito e, mais raramente, no hipocôndrio esquerdo. Em pacientes com litíase biliar a dor é bem localizada e seu início é rápido, atingindo o pico da dor em torno de 10 a 20 minutos. Ao contrário, em pacientes com pancreatite aguda causada por alguma doença metabólica ou abuso pelo álcool, a dor pode ser menos abrupta e mais difícil de localizar.

Em aproximadamente metade dos pacientes, a dor irradia para as costas (dor em faixa) e pode durar desde algumas horas até alguns dias, podendo aliviar quando o paciente senta ou se inclina para frente. Aproximadamente 90% dos pacientes têm náuseas e vômitos associados, os quais podem persistir por várias horas. Pacientes com pancreatite aguda grave podem ter dispneia, pois pode ocorrer inflamação do diafragma secundária à pancreatite, derrames pleurais ou Síndrome da Angústia Respiratória. Cerca de 5 a 10% dos pacientes com quadros graves podem iniciar o quadro sem dor e com uma hipotensão sem causa definida, principalmente pacientes em pós-operatório; em diálise; com envenenamento por organofosforado; doença dos legionários.

Exame Físico

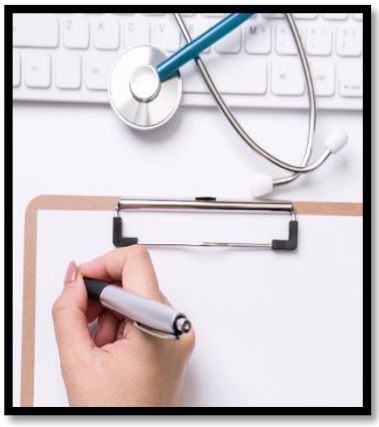
Os achados do exame físico podem variar dependo da gravidade da pancreatite. Em pacientes com quadros moderados, o epigástrio pode estar sensível à palpação. Do contrário, pacientes com quadros mais graves podem ter uma sensibilidade exacerbada à palpação do epigástrio ou difusamente em todo o abdome.

Alguns pacientes podem apresentar distensão abdominal e ruídos hidroaéreos diminuídos devido ao íleo paralítico secundário à inflamação. Podem ainda ter icterícia de esclera em virtude da coledocolitíase ou edema na cabeça do pâncreas. Pacientes com pancreatite aguda grave podem ter ainda febre, taquipneia, hipoxemia e hipotensão arterial.

Cerca de 3% dos pacientes com pancreatite aguda apresentam equimoses azuladas ao redor do umbigo (Sinal de Cullen) ou nos flancos (Sinal de Grey Turner). Esses achados, embora não específicos, sugerem a presença de sangramento retroperitoneal concomitante à necrose pancreática.

Raramente, é possível haver necrose nodular da gordura subcutânea ou uma paniculite, ou seja, lesões caracterizadas como nódulos dolorosos, hiperemiados.

Pode-se encontrar sinais e sintomas sugestivos de suas condições de base como hepatomegalia em pacientes com pancreatite alcóolica; xantomas e xantelasmas em portadores de pancreatite por dislipidemia e edema de parótidas naqueles com caxumba.



Diagnóstico

A amilase sérica aumenta dentro das primeiras 6 a 12 horas do início do quadro. Tem uma meia-vida de aproximadamente 10 horas e em crises não complicadas pode voltar ao normal em 3 a 5 dias. Uma elevação de mais de três vezes o limite superior da normalidade da amilase sérica tem uma sensibilidade para o diagnóstico de pancreatite aguda de 67% a 83% e uma especificidade de 85% a 98%. Entretanto, essa elevação de três vezes na amilase sérica pode não ser vista em até 20% dos pacientes com pancreatite alcóolica, devido à inabilidade do parênquima em produzir a amilase. Inclusive em 50% dos pacientes com pancreatite associada à hipertrigliceridemia, pois os triglicerídeos interferem na análise laboratorial da amilase. Dada a meia vida curta da amilase, o diagnóstico da pancreatite pode passar despercebido em pacientes que apresentam mais do que 24 horas do início da pancreatite. Além disso, elevações da amilase sérica não são específicas para pancreatite aguda e pode ser vista em outras condições (pancreatite crônica, trauma, colecistite aguda e cetoacidose).

A lipase sérica tem sensibilidade e especificidade para pancreatite aguda em 82% a 100% dos casos. Aumenta dentro das primeiras 4 a 8 horas do início dos sintomas e alcança seu pico em 24 horas, retornando ao normal dentro de 8 a 14 dias. As elevações na lipase ocorrem cedo e duram mais tempo quando comparadas com as elevações da amilase. Desta forma, o exame torna-se especialmente útil em pacientes com início dos sintomas há mais de 24 horas. A lipase sérica também é mais sensível do que a amilase em pacientes com pancreatite alcóolica. Entretanto, elevações não específicas de lipase foram relatadas em quadros de pancreatite crônica, insuficiência renal e colecistite aguda.

O peptídeo de ativação do tripsinogênio é um composto de cinco cadeias, resultado da clivagem do tripsinogênio ao produzir tripsina ativada e eleva-se na pancreatite aguda. Uma vez que, a ativação da tripsina é provavelmente um evento precoce na patogênese da pancreatite aguda, esse peptídeo pode ser útil na sua detecção, além de preditor de gravidade do quadro.

O hemograma comumente apresenta leucocitose, principalmente nos casos graves, podendo chegar até 30.000/mm^3, refletindo o grau de inflamação sistêmica. A proteína C reativa elevada é outro sinal laboratorial de gravidade, já que mede a intensidade da resposta inflamatória. A hiperglicemia detectada no exame de glicemia é uma alteração

comum no início do quadro devido à Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica - SIRS (do inglês: *Systemic inflammatory response syndrome*). Contudo, pode ser secundária à destruição maciça das ilhotas de Lahngerhans.

A hipocalcemia é um achado frequente e decorre da saponificação do cálcio circulante pela gordura peripancreática necrosada. Apresenta relação direta com a gravidade do quadro (quanto mais necrose, mais hipocalcemia); alargamento do TAP e TTPA.

Pode-se encontrar ainda o aumento das aminotransferases hepáticas, bilirrubina e fosfatase alcalina. O aumento das aminotransferases, além de ter valor prognóstico pode sugerir o diagnóstico etiológico da pancreatite. Nos casos de TGP > 150 U/l a especificidade para pancreatite biliar aumenta (96%), porém se < 150 U/l não afasta a pancreatite bliar, pois a sensibilidade é baixa (48%).

Radiografia de abdome e tórax: em casos leves e moderados pode não apresentar nenhuma alteração, entretanto, os achados nos casos mais graves incluem: íleo paralítico em um segmento intestinal e sinal de *Cut-off* (distensão de segmentos do cólon) (Figura 1).

Figura 1. Sinal de *Cut-off*.

Fonte: Condado (2012).

No ultrassom abdominal, o pâncreas apresenta-se difusamente aumentado e a litíase biliar pode ser visualizada no ducto biliar. Fluido peripancreático aparece como uma coleção anecoica. Essas coleções podem demonstrar ecos internos na vigência de necrose pancreática. Entretanto, em 25% dos pacientes os gases intestinais decorrentes do íleo paralítico podem dificultar ou mesmo impossibilitar a visualização do pâncreas e das vias biliares. Além disso, o ultrassom não delimita a extensão da inflamação extrapancreática e não identifica a necrose pancreática.

A tomografia de abdome é a mais utilizada para diagnóstico e os achados da pancreatite aguda intersticial incluem o alargamento focal ou difuso do pâncreas com realce heterogêneo pelo contraste intravenoso. A necrose do tecido pancreático é reconhecida quando não há realce, após a administração de contraste intravenoso. Quando realizada após os primeiros 3 dias do início da dor, pode estabelecer a extensão da necrose pancreática, complicações locais, além de predizer a gravidade da doença.

Na ressonância magnética podem ser encontradas imagens de supressão de gordura, alargamento difuso ou focal da glândula pancreática e as margens do pâncreas podem estar borradas. Tem uma maior sensibilidade no diagnóstico no início da doença quando comparada à tomografia com contraste. Pode caracterizar melhor a gravidade e as complicações peripancreáticas. A colangiopancreatografia por ressonância magnética é comparável à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica na detecção de coledocolitíase, mas tem a vantagem de não emitir radiação e o contraste usado (gadolínio) tem menor risco de nefrotoxicidade, quando comparado com o contraste usado na colangiopancreatografia retrógrada (iodo). Além disso, em pacientes com insuficiência renal, a colangiopancreatografia por ressonância sem contraste consegue identificar a necrose pancreática. A desvantagem é o preço e o fato de ser operador dependente, além de ser um exame mais demorado, sendo uma desvantagem para os pacientes muito graves.

Qualquer dor aguda e intensa no abdome ou nas costas pode sugerir a possibilidade de pancreatite aguda. O diagnóstico é estabelecido por dois dos seguintes critérios:

a. Dor abdominal típica no abdome que irradia em faixa para as costas;
b. Elevação de três vezes ou mais na lipase e/ou amilase sérica;
c. Achados compatíveis com pancreatite aguda em tomografia computadorizada.

Os critérios mais usados para a definição de prognóstico são: o critério tomográfico de Balthazar (Tabela 1). Neste critério se associa a pontuação obtida com o grau de necrose pancreática. A definição do prognóstico também pode ser realizada pelos critérios de Ranson e o de APACHE II.

Tabela 1. Critérios tomográficos de Balthazar.

Critérios tomográficos de Balthazar		
Grau A	Pâncreas normal	0 ponto
Grau B	Aumento do tamanho do pâncreas sem comprometimento peripancreático	1 ponto
Grau C	Alterações pancreáticas intrínsecas associadas com aumento da densidade peripancreática difusa	2 pontos
Grau D	Coleção líquida única mal definida	3 pontos
Grau E	≥ 2 coleções líquidas mal definidas ou presença de gás adjacente ao pâncreas	4 pontos

Fonte: Díaz *et al.* (1998). **Legenda:** pontuação do grau de necrose pancreática (0 pontos: sem necrose; 2 pontos: até 33%; 4 pontos: de 33 a 50%; 6 pontos: acima de 50%). Escore final: doença leve (1 a 3 pontos), moderada (4 a 6 pontos) e grave (7 a 10 pontos).

O critério de Ranson é muito antigo e cada vez menos utilizado, mas ainda cai em provas de residência. Reflete a gravidade e a extensão do processo inflamatório, baseado em onze critérios (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios de Ranson para prognóstico.

Admissão	Nas primeiras 24 horas
Idade > 55 anos	Redução do Ht em mais de 10%
Leucocitose > 16.000/mm^3	Aumento da ureia > 10%
Glicose > 200 mg/dl	Cálcio < 8 mg/dl
LDH > 350 mg/dl	PaO_2 < 60 mmHg
TGO > 250 mg/dl	Excesso de base < - 4
	Estimativa de perda líquida > 6 litros

Fonte: Modificado de Bradley (1992). **Legenda:** Critérios de 0 a 2 (1% de letalidade); de 3 a 4 (16% de letalidade); de 5 a 6 (40% de letalidade); mais que 6 (100% de letalidade).

O critério de APACHE II, mais utilizado na atualidade é também um escore validado para a estimativa do prognóstico. Foi criado para avaliação de pacientes graves em geral e, portanto, pode ser utilizado na pancreatite. A pancreatite que soma 8 ou mais pontos é considerada grave. A avaliação leva em conta diversas funções orgânicas (circulatória, pulmonar, renal, cerebral, hematológica, entre outras). A vantagem em relação ao critério de Ranson é que, o APACHE II pode ser calculado dentro das primeiras 24 horas de admissão.

Além desses critérios, existem outros como o critério de BISAP e o Escore de Atlanta, todos apresentando um grau de falha, portanto, nenhum escore é globalmente aceito.

Tratamento

As medidas iniciais devem ser a reposição volêmica, analgesia e o jejum. Sequencialmente é realizado a avaliação de risco (imediatamente após a estabilização do paciente por meio dos critérios de APACHE II ou após 48 horas da admissão por meio do critério de Ranson).

Na forma leve, o paciente deve permanecer em jejum até a melhora do quadro clínico e peristalse audível. Só é possível reinserir a dieta via oral após transcorrido 3 a 5 dias de evolução. De maneira geral, além do jejum é realizado o tratamento suportivo (analgesia, hidratação e controle hidroeletrolítico).

Na forma grave, o paciente deve permanecer em jejum, mas a medida mais importante é a reposição hidroeletrolítica para normalizar a diurese, pressão arterial, frequência cardíaca e pressão venosa central. Deve-se repor no mínimo

6 litros de cristaloides nas primeiras 24 horas, preferindo Ringer lactato quanto soro fisiológico. Também deve ser feito suporte nutricional, pois os pacientes permanecerão em jejum por via oral por tempo prolongado, sendo a nutrição enteral jejunal a mais indicada atualmente. Antigamente, além dessas condutas, ainda se recomendava o uso de antibioticoterapia profilática em pacientes com mais de 30% de necrose do pâncreas. No entanto, estudos recentes mostram não existir benefícios nesta conduta.

Pancreatite crônica

Patologia caracterizada por fibrose progressiva do parênquima pancreático, decorrente de alterações inflamatórias progressivas, as quais evoluem para alterações estruturais, comprometimento da função exócrina e, posteriormente, endócrina do órgão. As alterações pancreáticas decorrentes da pancreatite crônica (PC) são irreversíveis. Tal patologia tende a ser assintomática por longos períodos, podendo apresentar alterações localizadas, inicialmente diferente da pancreatite aguda (que acomete grande parte do órgão), embora possa causar episódios de agudização. A pancreatite crônica é dividida em três tipos com base em critérios clínicos e patológicos: pancreatite calcificante crônica (95% dos casos); pancreatite obstrutiva crônica e pancreatite inflamatória crônica, conforme definido em 1988 no Simpósio de Marselha-Roma.

Em 2001, com a descoberta de mutações genéticas associadas à pancreatite e a compreensão de que o álcool, por si só não desencadeia a patologia (apenas 5 a 10% dos etilistas crônicos desenvolvem pancreatite crônica), fez-se uma nova classificação: TIGAR-O. Este sistema baseia-se no mecanismo de lesão e leva em consideração os múltiplos fatores de risco relativos. São divididas nas categorias a seguir:

a. Tóxica-metabólica: são as PC causadas por álcool, tabaco, hipercalcemia (hiperparatireoidismo), hipertrigliceridemia, insuficiência renal crônica, medicações e toxinas.
b. Idiopática que se apresenta de duas formas: início precoce, por volta dos 20 anos de idade e comumente há dor como principal característica; de início tardio, por volta dos 56 anos de idade, com elevada frequência de calcificações e de insuficiência endócrina e exócrina, sendo que a dor é pouco comum.
c. Genética ou hereditária: herança autossômica dominante, contudo, a penetrância não é total. Isto é, cerca de 80% dos indivíduos que nascem com o gene mutante desenvolvem a doença**.**
d. Autoimune: há infiltração linfocitária como característica histológica predominante, principalmente de linfócitos TCD4+.
e. Pancreatite aguda recorrente severa: caracterizada pela associação entre hipertrigliceridemia (> 500 mg/dl) e pancreatite aguda recorrente.
f. Obstrutiva: de origem calculosa que conduz à lesão da célula acinar, sendo desencadeada pela obstrução do fluxo, a partir do Wirsung.

No Brasil, segundo a II Diretriz Brasileira de Pancreatite, é utilizada uma classificação própria e adaptada às características das pancreatites crônicas em nosso meio. A qual foi obtida a partir da classificação de Marselha-Roma e modificada por sugestões contidas em outras classificações.

Pancreatite crônica (II Diretriz Brasileira)

a. Calcificante: álcool, genética, metabólica, nutricional, idiopática;
b. Obstrutiva: pâncreas *divisum*, estenose do ducto pancreático principal, estenose da papila, tumores de pâncreas e peripancreáticos;
c. Autoimune: PC isolada ou sindrômica;
d. Não classificada: PC que não se enquadra nas subdivisões anteriores.

Fisiopatologia

Ainda não foi completamente elucidada a fisiopatologia da PC, porém, existem hipóteses que explicam a inflamação e a fibrose pancreática. Na etiologia alcoólica, por exemplo, acredita-se que o álcool modifica a constituição do suco pancreático tornando-o bastante proteico. Assim, as proteínas formariam *plugs*, obstruiriam os dúctulos pancreáticos e ativariam enzimas, causando a inflamação do órgão. O cálcio tenderia a se depositar nos *plugs* proteicos e formaria cálculos pancreáticos causadores de obstrução, comuns na doença. Além disso, sabendo que a patologia é multifatorial, existem outros mecanismos potencialmente envolvidos como: isquemia tissular, estresse oxidativo, efeito tóxico metabólico e fenômenos autoimunes.

Quadro clínico

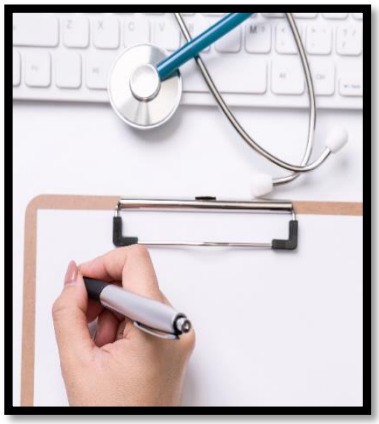
O sintoma predominante na pancreatite crônica é a dor abdominal. A qual, em geral, se apresenta ou piora 15 a 30 minutos após a alimentação. Isso faz com que o paciente passe a sentir medo de se alimentar, visto que, associa a alimentação à dor e sua intensidade pode variar de leve a muito severa.

A dor possui duas formas de evolução: episódios de dor com duração menor que 10 dias e períodos de remissão de meses ou anos; períodos prolongados de dor diária com exacerbações recorrentes. A dor localiza-se em epigástrio e mesogástrio e, por vezes, irradia para o dorso. É comum o paciente apresentar a posição antálgica genupeitoral (prece maometana).

Na pancreatite crônica, apesar de ser o sintoma mais frequente, cerca de 15 a 20% dos pacientes não relatam dor, manifestando a pancreatite crônica por insuficiência pancreática exócrina ou diabetes *mellitus*. O diabetes surge quando o parênquima pancreático endócrino é substituído por fibrose e, uma vez instalada a lesão, o paciente pode ter as mesmas complicações de qualquer outro paciente diabético. Outros sintomas frequentes são emagrecimento e a desnutrição em virtude das mudanças dos hábitos alimentares pela dor pós-prandial.

A insuficiência pancreática exócrina com perda de absorção de gordura e proteínas só ocorre quando a perda de função do órgão é maior que 90%. Assim, observa-se esteatorreia com fezes

gordurosas, volumosas e malcheirosas. Sendo assim, a tríade clássica da PC é composta de: esteatorreia + diabetes *mellitus* + calcificações, ocorrendo em menos de 1/3 dos pacientes.



Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base na história clínica associada aos exames de imagem. Exames laboratoriais de enzimas pancreáticas (amilase e lipase) se mostram elevadas na pancreatite aguda e, nas fases iniciais da pancreatite crônica, durante as crises de agudização. Com a continuidade do processo inflamatório, há destruição progressiva do parênquima pancreático. Assim, os níveis séricos dessas enzimas são normais ou mesmo baixos.

Alguns testes podem ser realizados para o diagnóstico de má absorção de gorduras:

a. Teste quantitativo de gordura fecal: quantidade de gordura presente nas fezes acumuladas em 72 horas de dieta rica em gorduras. Indivíduos normais eliminam menos de 7 g/dia, nessa mesma circunstância;
b. Teste qualitativo de gordura fecal: usando o corante para gorduras Sudan III, verifica-se o excesso ou não de gordura fecal. Sudan “positivo” ou “negativo”;
c. Teste da bentiromida: a ligação do peptídeo sintético ao ácido PABA é desfeita pela enzima pancreática quimiotripsina. O PABA é excretado pela urina na forma de arilaminas. Diagnostica-se insuficiência pancreática exócrina quando após o consumo de 500 mg de bentiromida a excreção de arilaminas é menor que 50%;
d. Teste da secretina: é melhor teste para diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina. Inicialmente é realizada uma dose teste de 2 mcg de secretina, em seguida é administrado uma dose de 2 mcg/Kg e alíquotas do suco duodenal são medidas a cada 15 minutos. Os pacientes com insuficiência pancreática apresentam pico de concentração de bicarbonato menor que 80 mEq/l na secreção duodenal.

Acerca dos exames de imagem, pode-se iniciar pela radiografa simples de abdome. Apesar de baixa sensibilidade, a presença de calcificações em topografia pancreática fecha o diagnóstico de pancreatite crônica. Na sequência de simplicidade, a ultrassonografia abdominal pode ser requerida, apresentando sensibilidade de 60 a 70% e especificidade de 85%. A tomografia

computadorizada helicoidal com contraste venoso é um excelente exame para pancreatite crônica, tendo sensibilidade de 80 a 90% colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é um exame invasivo de alta sensibilidade e especificidade (ambas a partir de 90%). Somente deve ser solicitada caso os exames não invasivos não fecharem o diagnóstico. A ultrassonografia endoscópica tem sensibilidade e especificidade semelhantes à CPER. Na US endoscópica são visualizadas alterações da ecogenicidade, identificação de calcificações e alterações dos ductos pancreáticos. Ainda permite a realização de biópsia do pâncreas, na suspeita de câncer.

Tratamento

O objetivo do tratamento consiste na analgesia, reposição das enzimas pancreáticas (lipase e protease) e tratamento do diabetes *mellitus*, quando presente. Deste modo, pode-se adotar as seguintes medidas:

a. Fracionamento das refeições e redução da ingestão de gorduras;
b. Analgesia farmacológica escalonada: por exemplo, codeína 30 mg VO 6/6 horas. Em casos de dor intensa, administrar opioides de maior potência como a morfina;
c. Nortriptilina 25 mg VO à noite: adjuvante para controle da dor, sendo o agente tricíclico com melhor perfil de efeitos colaterais;
d. Omeprazol 40 mg VO pela manhã: visando a melhoria das ações das enzimas pancreáticas;
e. Lipase 20.000 a 40.000 unidades por refeição: dose deve ser ajustada para o controle da esteatorreia;
f. Descompressão ductal endoscópica;
g. Descompressão ductal cirúrgica (pancreatojejunostomia lateral);
h. Pancreatectomia subtotal (Whipple);
i. Bloqueio de plexo celíaco.

REFERÊNCIAS

BOVE, P. **Revista de Medicina,** v. 49, n. 2, p. 120-130, 1965. Disponível em: http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/57892. Acesso em: 15 de set. de 2020.

BRADLEY, E. L. A clinically based classidication system for acute pancreatitis. **Summary of the International Symposium of Acute Pancreatitis.** Atlanta (GA), p. 586, Sept. 1992.

CONDADO, D. A. S. A. Pancreatite Aguda: Estratificação de risco. 2012

COSTA, A. R.; *et al.* Pancreatite crônica, fisiopatologia e tratamento: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Científico,** v. 4, p. 1-5, jul. 2019. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/779. Acesso em: 15 de set. de 2020.

DIAS, D.; SOFIA, C. **Pancreatite crônica.** 2009. 95 f. Tese de mestrado de Medicina. Universidade de Coimbra. Serviço de Gastrenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra. Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/21564/1/Pancreatite%20Cr%C3%B3nica.pdf. Acesso em: 15/09/2020.

DÍAZ, P.; *et al*. Criterios pronóstico de Ranson y Balthazar y aplicabilidad de criterios de Atlanta 1992 en pancreatitis aguda grave. Ranson and Balthazar prognostic criteries and aplicability of Atlanta 1992 criteries in severe acute pancreatitis Gastroenterol. **Latinoam**, v. 9, n. 2, p. 150-157, Sept. 1998**.** Acesso em: 15/09/2020.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA. **II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica.** 2016. Disponível em: https://pt.scribd.com/document/359884329/II-Diretriz-Brasileira-Em-Pancreatite-Cronica. Acesso em: 15/09/2020.

LONG, D.L.; *et al*. **Medicina Interna de Harrison**. 18ª ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2013. v. 2.

NETO, R. A. B. **Pancreatite crônica**. MedicinaNet, 2012. Disponível em: www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/4172/pancreatite_cronica.htm. Acesso em: 15/09/2020.

SANTHI, S.V.; *et al*. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. **UpToDate**. 2010. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis. Acesso em: 15 de set. de 2020.

Índice Remissivo

Ascite 31, 116-120
Câncer 20, 24, 29-32, 71, 86-94
Cirrose 91, 101, 103, 108, 119, 120
Colecistite 127-133
Colelitíase 59
Colite 32, 42-44, 60, 74, 76
Colite Ulcerativa 43, 58, 59, 73
Cólon 21, 44, 56, 74, 83
Colonoscopia 50, 62-65, 86, 95
Colorretal 65, 80-84
Diarreia 37-42, 51
Dispepsia 13, 15 16, 31
Diverticulite 71, 73-78
Diverticulose 69, 74-76
Doença celíaca 42, 54-56
Doença de Crohn 58, 59, 81
Doença hepática gordurosa não alcoólica 107
Endoscopia 12-14, 20, 38, 61, 89, 91
Fígado 1-7-109, 115-117
Hepatite A 98-100, 117
Hepatite B 99, 102, 103, 115
Hepatite C 101-103
Lipase 137,139, 144
Pâncreas 21, 42, 66, 135-142
Pancreatite 55, 90, 123, 135
Polipose intestinal 146
Síndrome do intestino irritável 48-51, 62
Úlcera péptica 19, 22, 31