Gastroenterologia e Hepatologia

Edição I

ORGANIZADORES
Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Liziane Fátima de Carvalho Ienzura

EDITORA PASTEUR

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA
Edição I

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Liziane Fátima de Carvalho Ienzura

EDITORA PASTEUR

2022

2022 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

Gastroenterologia e Hepatologia/ Guilherme Barroso Langoni de Freitas - Irati: Pasteur, 2022.
1 livro digital; 173 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-815-4930-5
https://doi.org/10.29327/566168
1. Medicina 2. Gastroenterologia 3. Hepatologia
I. Título.

CDD 610
CDU 616.15

PREFÁCIO

O livro Gastroenterologia e Hepatologia visa estudar o diagnóstico e tratamento clínico das doenças do aparelho digestivo e hepático assim como as peculiaridades desses órgãos. Eles são fundamentais nas etapas digestivas, metabolismo e absorção de medicamentos e sofrem grandes alterações quando o indivíduo apresenta infecções ou contato com xenobióticos. Esta edição reuni autores estudantes, profissionais e pesquisadores da área, os quais produziram a possibilidade do leitor aprofundar seus conhecimentos sobre a importância de diagnósticos precoces, doenças autoimunes, inflamatórias e tumores sobre os aparelhos gástricos e hepáticos. Esperamos que leiam com prazer e aguardem as próximas edições de Gastroenterologia e Hepatologia.

Guilherme Barroso L de Freitas
Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

Gastroenterologia e Hepatologia

Edição I

SUMÁRIO

Capítulo 1

CIRROSE: UMA GRANDE DOENÇA NA ATUALIDADE 1

Capítulo 2

DIARREIA INDUZIDA POR SAIS BILIARES E SUAS ASSOCIAÇÕES COM O SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO DELGADO 10

Capítulo 3

AVANÇOS DA CIRURGIA ROBÓTICA NO FÍGADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA 18

Capítulo 4

DOENÇA DE CROHN ESOFÁGICA 25

Capítulo 5

DOENÇA DE CAROLI 41

Capítulo 6

TUMOR NEUROENDÓCRINO NÃO FUNCIONANTE DE INTESTINO DELGADO 51

Capítulo 7

PANCREATITE AGUDA: UMA DOENÇA DE GRANDE RELEVÂNCIA NA EMERGÊNCIA 64

Capítulo 8

IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PEDIATRIA 73

Capítulo 9

REVISÃO SISTEMÁTICA: GASTRITE ATRÓFICA AUTOIMUNE 86

Capítulo 10

A IMPORTÂNCIA DA DOR ABDOMINAL NA INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL 97

Capítulo 11

DIARREIA INDUZIDA POR USO CRÔNICO DE INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP’s) 103

Capítulo 12

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE 110

Capítulo 13

O AUMENTO DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E A OCORRÊNCIA DE DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA 118

SUMÁRIO

Capítulo 14

DISPEPISIA FUNCIONAL: UMA REALIDADE CLÍNICA 124

Capítulo 15

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO: UMA LITERATURA DE REVISÃO 130

Capítulo 16

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA CLÍNICA E TRATAMENTO 136

Capítulo 17

SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO IDOSO DIABÉTICO FUNDAMENTADA EM DOROTHEA OREM 145

Capítulo 18

DOENÇA CELÍACA: PATOGENIA, CONDUTA E SUAS MANIFESTAÇÕES 156

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 1

CIRROSE: UMA GRANDE DOENÇA NA ATUALIDADE

PEDRO HENRIQUE MEDEIROS BARRETO[1]
MALANNY SANTOS ARAÚJO[2]
JONATAS SANTOS ARAUJO[3]
ICARO CELSO GOMES MENEZES[2]
WILKER BRENO MARTINS MURTA[3]
CAROLINE NASCIMENTO MENEZES[2]
MATHEUS MATTOS MONTEIRO[2]
TAINAH FONTES RAMOS[2]
ALBERTINA MARIA DE OLIVEIRA TEIXEIRA[4]
CARLA THAWANNE SILVA ANDRADE[4]
PEDRO VITORINO ALMEIDA[2]
DANIEL SOUZA LARANGEIRA MEDEIROS[4]
MARIA LUIZA RIBEIRO DOURADO[4]
ANA BEATRIZ ARAÚJO DUARTE[2]
EDUARDO SOBRAL DOS PASSOS[2]

[1]Discente - Medicina Universidade Estácio de Sá
[2]Discente - Medicina da Universidade Tiradentes
[3]Discente - Medicina Universidade Federal de Sergipe
[4]Discente - Medicina Universidade Ages

Palavras- Chave: *Cirrose; Sintomatologia cirrótica; Transplante de fígado*

INTRODUÇÃO

A cirrose é uma patologia caracterizada pelo estágio final de uma doença crônica já estabelecida no fígado. Nesse sentido, seu mecanismo até chegar à cirrose é a constante agressão do órgão causando uma fibrose compensatória substituindo o parênquima normal. Desse modo, o fígado para de funcionar já que, tecido fibrótico é cicatricial e não tem função causando assim, sintomatologia grave e diversa ao paciente, como ascite, varizes esofágicas, encefalopatia hepática e circulação colateral. Atualmente, não se observam muitas opções de tratamento para a cirrose, apenas para o controle da sintomatologia grave que aparece na cirrose descompensada. Para o tratamento definitivo temos apenas o transplante hepático que tem como benefício principal a volta das funções hepáticas plenas, no entanto, não são todos os pacientes que são indicados para o transplante tornando esse tratamento um pouco restrito. Sendo assim, a cirrose é uma doença grave e de ampla prevalência no Brasil e mundo sendo necessário assim, bastante conhecimento e discussão sobre essa patologia.

DESENVOLVIMENTO

A cirrose é uma doença causada pela agressão contínuas do fígado que modifica a longo prazo a arquitetura do fígado, tornando-o fibrótico e nodular. Essa doença pode ser classificada ainda em compensada e descompensada, sendo a compensada a mudanças estruturais do fígado que não causam repercussões sistemas visto que o corpo consegue manejar. A descompensada, por sua vez, é definida pela presença de ascite, sangramento/hemorragia varicosa, encefalopatia hepática ou icterícia, que são complicações resultantes das principais consequências da cirrose: hipertensão portal e insuficiência hepática (GOLDMAN, 2018).

Em relação a epidemiologia ela é bem vasta, visto que não se tem muitos dados em relação a pacientes compensados até a descompensação aparecer. Estima-se que a prevalência mundial da doença hepática crônica ou cirrose se situe em torno de 100 (com variação de 25 a 400) por 100 mil pessoas, mas ela varia amplamente de um país para outro e de uma região geográfica para outra (GOLDMAN, 2018). A OMS (Organização Mundial de Saúde) afirma que 800 mil pessoas morrem por ano em decorrência da cirrose, além disso, a doença em si, a debilitação e a morte prematura em pessoas de idade produtiva causa impacto na economia dos países.

Em relação às etiologias da cirrose é possível afirmar que são diversas tendo algumas mais prevalentes que outras. A etiologia pelo alto consumo de álcool é uma das mais prevalentes, visto que, o consumo de álcool na população adulta é bastante corriqueiro. Outra etiologia bastante prevalente são as hepatites pelos vírus B e C mas sua prevalência tem diminuído pelas ações relacionadas à prevenção, vacina no caso da hepatite B e medicamentos para a cura ao paciente se contaminar. Outra grande etiologia na atualidade principalmente pela ocidentalização de hábitos de vida, como por exemplo: sedentarismo, consumo elevado de açúcar e baixo consumo de frutas e verduras é a doença hepática gordurosa não alcoólica sendo hoje uma etiologia bem prevalente ultrapassando até a de origem alcoólica. Por fim, a cirrose também têm etiologias que correspondem apenas 2% dos totais, como por exemplo: Doenças hepáticas autoimunes e colestáticas, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune, obstrução biliar extra-hepática, obstrução mecânica, atresia biliar, fibrose cística, distúrbios metabólicos, hemo-

cromatose, doença de Wilson, deficiência de α1-antitripsina, doenças do armazenamento de glicogênio, abetalipoproteinemia, porfiria, obstrução de fluxo venoso hepático, síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva, insuficiência cardíaca direita, fármacos, substâncias químicas e By-pass intestinal (GOLDMAN, 2018).

A fisiopatologia da cirrose já está bem estabelecida nas literaturas atuais tendo principalmente dois mecanismos: fibrose e a presença de nodulações hepáticas.

Durante esse processo todo ocorrem inúmeras áreas de inflamação, tentativa do fígado de se regenerar e com sucesso se o agressor for retirado no início e pôr fim a necrose. Nesse sentido, tudo se inicia no espaço de disse, local entre o hepatócito e sinusoide, nesse espaço estão presentes as células estreladas que podem também ser chamadas de células de Ito. A principal função das células estreladas é ser o estoque de vitamina A, porém quando fígado tem uma agressão contínua as células estreladas além de perderem seu depósito de vitamina A começam a se proliferar de forma desordenada secretando assim matriz extracelular feita de colágeno tipo 1, tipo 3, proteoglicanos sulfatadas e glicoproteínas. Essa secreção exacerbada de matriz extracelular propiciadas pela liberação de mediadores inflamatórios e deposição causa uma péssima comunicação entre o hepatócito e os capilares sinusóides dificultando a troca de materiais entre o hepatócito e plasma, gerando um enfraquecimento do hepatócito e mais deposição de colágeno o que a longo prazo vai se tornar um fígado sem função ou mínima função preenchido por células fibróticas. Além disso, o que ajuda ao processo de fibrose é o desbalanço entre a produção de matriz extracelular e redução da atividade das colagenases que são responsáveis pela degradação da fibra formada.

O quadro clínico da cirrose é bastante vasto e é norteado muitas vezes pela situação compensada ou descompensada do paciente. Nesse sentido, na doença compensada o paciente pode ter apenas sinais de imagens radiológicas e assintomáticas, a pressão portal é aumentada mas não o suficiente para causar varizes e vascularização colateral e por fim o fígado ainda não está acometido para causar alguma manifestação sistêmica, além disso, é normalmente diagnosticada durante a avaliação da doença hepática crônica ou fortuitamente durante exame físico de rotina, testes bioquímicos, imageamento por outras razões, endoscopia mostrando varizes gastroesofágicas ou cirurgia abdominal na qual o fígado nodular é detectado (GOLDMAN,2018).

Fadiga inespecífica, libido diminuído ou distúrbios do sono podem ser as únicas queixas. Ademais, a descompensada tem sintomatologia diversa com complicações como: ascite, circulação colateral, encefalopatia hepática ou ainda sintomas mais brandos como, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular, perda de pelos e perda de massa muscular, sendo explicados pelo aumento do estrogênio e diminuição da testosterona.

A cirrose apresenta várias complicações, tendo em vista, a sua complexidade em relação à doença e mecanismos fisiopatológicos.

Nesse sentido, podemos citar várias complicações como por exemplo, hipertensão portal, peritonite bacteriana, síndrome hepatorrenal, encefalopatia hepática, entre outras. Com relação a hipertensão portal a mesma é provinda do aumento da pressão de vasos do sistema porta e apresenta vários estágios até chegar à morte por sangramento e a presença de varizes tanto esofágicas quanto estomacais. Forma mais sistemática, a hipertensão Portal é definida pelo aumento da pressão no sistema porta mais de 10 mmgh e quando essa pressão se eleva a

12 mmhg ela causa a presença de varizes esofágicas e acima de 12 mmhg a ruptura e sangramento. Em relação ao seu quadro clínico, a hipertensão portal é responsável pela maioria das complicações vistas na cirrose, já que, a mesma é o início de todas as complicações. Como ilustração delas: ascite, síndrome hepatorrenal, problemas pulmonares e cardíacos como diminuição do débito cardíaco, encefalopatia hepática, além das anteriormente citadas, ela está relacionada à anemia, trombocitopenia e leucopenia.

A ascite é uma progressão da hipertensão portal e ela acaba marcando um prognóstico pior para pacientes, pois quem tem ascite tem maior chance de morrer nos dois anos seguintes após seu aparecimento normalmente é vista no exame físico tendo em vista a presença de macicez móvel no flanco que acaba predizendo em grande porcentagem pela presença de cirrose. Além disso, normalmente os pacientes que apresentam esse acúmulo de líquido pela primeira vez é utilizado a paracentese para confirmar a etiologia e para afastar infecções no líquido ascítico. Para avaliar esse líquido é preciso solicitar vários exames como, celularidade, glicose LDH, proteínas totais, amilase e presença de bactérias. Além disso é utilizado gradiente de albumina soro-ascite caracterizado pela subtração entre Albumina do líquido e Albumina sérica sendo que maior que 1 é a presença de hipertensão portal e menor que 1 outras causas.

A encefalopatia hepática é uma doença que pode ser consequência da insuficiência hepática aguda ou crônica ou entre outras causas. De forma geral, ela é definida como uma síndrome neuropsiquiátrica capaz de causar anormalidades psicomotoras leves a graves. Sua fisiopatologia ainda tem lacunas desconhecidas, porém a principal teoria está relacionada a falta de depuração da amônia, isso ocorre através da produção de amônia provinda da quebra de proteína e sua não conversão em ureia pela insuficiência hepática entrando na corrente sanguínea e acumulando no sistema nervoso central. O quadro clínico varia entre déficit cognitivo leve até o coma, causa também desorientação, tremores, apraxia e rigidez muscular. Por apresentar sintomas inespecíficos a classificação de West Haven é utilizada na prática clínica pois classifica a gravidade e sintomas apresentados.

A síndrome hepatorrenal é caracterizada pela insuficiência renal aguda ou crônica em obrigatoriamente pacientes cirróticos. É uma complicação grave e que apresenta péssimo prognóstico com sobrevida de 3 meses em apenas 15% dos portadores insuficiência renal dessa etiologia. Esse tipo de insuficiência renal é classificado em tipo 1 de início rápido, na maioria das vezes tendo relação com fatores precipitantes e sobrevida de menos de um mês. Já o tipo 2 de progressão lenta não mantém relação com fatores precipitantes e apresenta sobrevida mais longa pela sintomatologia mais branda. Para o aparecimento dessa síndrome é muito comum principalmente no tipo 1 a presença de fatores precipitantes como por exemplo infecções sistêmicas principalmente bacterianas, hemorragias gastrointestinais. Dentre elas: a hemorragia digestiva alta e depleção de volume intravascular pela utilização de diuréticos por exemplo.

A peritonite bacteriana espontânea é definida por infecção do líquido intra-*abdominal* por bactérias sem causa abdominal definida. Nesse viés, essa complicação está relacionada ao crescimento bacteriano, baixa na motilidade intestinal e disfunção do sistema leucocitário do paciente cirrótico. Sua mortalidade gira em torno de 20% dos pacientes que atendem e sua taxa de incidência é de 7 % a 23%. Normalmente em relação ao quadro clínico os

pacientes que apresentam essa complicação são na maioria das vezes sintomático, apresentando febre dor abdominal e alterações de consciência, porém é importante relatar que existem pacientes que podem cursar com sintomatologia pobre ou até nula nesse sentido é importante observar esses pacientes para não deixar essa infecção passar. De forma ideal deve-se fazer o diagnóstico ou rastreio no momento da admissão hospitalar com paracentese diagnóstica e em pacientes com piora clínica sem explicação. No laboratório é comum ocorrer a presença de 250 células polimorfonucleares, com glicose baixa e proteína alta ou Cultura positiva com gram-negativos e cocos gram-positivos. Porém, é importante relatar que nem sempre a cultura negativa é sinônimo da não-existência dessa complicação, inclusive essa condição é comum, assim, é importante dizer que o diagnóstico é feito através da junção da clínica com laboratório.

O diagnóstico da cirrose é norteado por vários métodos. O exame físico é o principal no início, tendo em vista que, na cirrose compensada ele não fornece tantas informações, mas na descompensada apresenta várias alterações. Além de observar as diversas alterações descritas anteriormente na inspeção, a palpação do abdome pode ser bastante útil, uma característica patognomônica da cirrose é o achado no exame físico de um lobo hepático direito menor, com extensão de menos de 7 cm na percussão, e o lobo esquerdo palpável, nodular, com consistência mais densa (GOLDMAN, 2018).

A esplenomegalia também pode estar presente e é indicativa de hipertensão portal. A circulação colateral na parede abdominal (*caput medusa* e ou cabeça de medusa) também pode desenvolver-se como consequência da hipertensão portal. A ausência de qualquer desses achados físicos não exclui a cirrose. Ademais, as manobras de palpação para ascite como, semicírculos de skoda, macicez móvel e o sinal do piparote podem ajudar a fechar o raciocínio clínico para ascite e cirrose descompensada.

Os exames de imagem são de extrema importância para o diagnóstico da cirrose, já que os exames por imagem confirmatórios incluem a tomografia computadorizada, o ultrassom e a ressonância magnética. Os achados compatíveis com cirrose consistem em contorno hepático nodular, fígado diminuído com ou sem hipertrofia do lobo caudado ou esquerdo, esplenomegalia e, em particular, a identificação de vasos colaterais intra-abdominais indicativos de hipertensão portal (GOLDMAN, 2018).

Com o aumento da fibrose, o fígado torna-se rígido e esta rigidez pode ser medida por ultrassonografia (elastografia hepática transitória, imagem de impulso de força de radiação acústica) ou por ressonância magnética. A medição da rigidez hepática, uma nova técnica não invasiva, parece ser útil no diagnóstico de cirrose e na exclusão da sua presença. Estes testes estão se tornando mais amplamente disponíveis, e os achados típicos em qualquer desses estudos de imagem, juntamente com um quadro clínico compatível, são indicativos da presença de cirrose. Na cirrose descompensada, ocorre detecção de ascite, sangramento varicoso ou encefalopatia em um quadro de doença hepática crônica essencialmente estabelece o diagnóstico de cirrose; uma biópsia hepática não é necessária para estabelecer o diagnóstico. Os pacientes com cirrose descompensada frequentemente exibem desnutrição, emaciação muscular grave, numerosas aranhas vasculares, hipotensão arterial e taquicardia resultantes do estado circulatório hiperdinâmico. Pode ser feito o padrão-ouro que é a biópsia, porém por ser extremamente invasivo e com o risco de piorar a saúde do paciente descompensada é pouco

utilizada na prática clínica. Além disso, a biópsia do fígado pode ser útil para confirmar o diagnóstico, porém, quando os pacientes se apresentam com hepatite alcoólica e ainda estão bebendo, a biópsia hepática geralmente é protelada até que a abstinência tenha sido mantida durante pelo menos 6 meses para determinar se há doença irreversível residual. Nos métodos de imagem pode- se usar ainda a endoscopia que é capaz de visualizar varizes esofágicas grandes e pequenas e alterações gástricas (JAMERSON, 2019).

Por fim, na parte diagnóstica podem ser solicitados exames laboratoriais que mostram várias alterações que devem ser interpretadas em conjunto com a história do paciente. Os resultados de testes laboratoriais sugestivos de cirrose abrangem desde níveis séricos de albumina e bilirrubina anormais, bem como elevação do INR. O achado laboratorial mais sensível e específico sugestivo de cirrose no conjunto das doenças hepáticas crônicas é a contagem baixa de plaquetas (<150.000/μL), que ocorre como resultado da hipertensão portal e hiperesplenismo. Outros marcadores séricos que ficam muitas vezes anormais incluem os níveis de aspartato aminotransferase, γ-glutamil transpeptidase, ácido hialurônico, α2-macroglobulina, haptoglobina, inibidor da metaloproteinase de tecido 1 e apolipoproteína A. Combinações destes testes foram usadas para prever a presença de cirrose, mas elas não são tão precisas como os estudos de imagem. Ademais, é importante também solicitar o marcador alfa fetoproteína a procura de câncer hepático que apresenta grande prevalência em pacientes cirróticos (GOLDMAN,2018).

Por fim, o tratamento gira em torno de medidas conservadoras e paliativas a fim de aumentar a expectativa de vida do paciente ou a resolutiva que seria o transplante do fígado. No entanto, muitos pacientes não são candidatos ao transplante nesse sentido são realizados tratamentos relacionados às complicações da cirrose. Em relação ao transplante de fígado ele é considerado o tratamento padrão ouro visto que resolve a insuficiência hepática automaticamente. Nesse sentido, graças aos adventos tecnológicos a sobrevida desses pacientes que realizam essa cirurgia é de cinco anos em 75% dos casos. Para dar início ao transplante é necessário fazer uma avaliação com a equipe que irá transportar tendo em vista que nem todos os pacientes estão adequados a essa técnica dentre algumas indicações são cirrose descompensada com hemorragia digestiva alta ascite progressiva função renal diminuída e outras situações que ameaçam a vida desse paciente a curto prazo, no entanto em relação a cirrose causada por alcoolismo é importante e o paciente tenha acompanhamento psicológico visto que nem todos os pacientes conseguiram parar de ingerir bebida alcoólica por completo. para selecionar os pacientes de forma adequada existem 2 scores muito utilizados na prática clínica, *child pugh* e o Meld, em relação ao *child pugh* os critérios Avaliativos são: Taxa de bilirrubina, presença de ascite, albumina, encefalopatia e tempo de protrombina. Nesse sentido, pelo critério de *child pugh* os pacientes classificados em B e C já podem ser incluídos na fila de transplante, o meld já apresenta critérios avaliativos diferentes como por exemplo, creatinina, bilirrubina e INR, nesse viés, o paciente com pontuação acima de 15 já é incluído na fila de transplante. No entanto, tem algumas situações raras e diferentes que os pacientes não conseguem se classificar nos critérios descritos acima e então a equipe que irá transportar o fígado se reúne a fim de avaliar a necessidade real ou não de transplante. Por fim, alguns pacientes têm contraindicações absolutas como por exemplo, ausência de apoio psicossocial, infecções incontroláveis, comorbidades graves

e que não tem o controle eficiente e condições que impedem técnicamente a realização da cirurgia.

Além disso, o tratamento das complicações da cirrose é bastante específico. Nesse sentido, o tratamento da ascite de acordo com o Manual de Hepatologia, tem medidas gerais como: Todo paciente com história de consumo de álcool deve seguir abstinência completa, mêsmo que a causa da cirrose não seja exclusivamente relacionada a seu uso. O álcool tem componente direto na hipertensão portal, e sua interrupção auxilia no controle da ascite. O tratamento direcionado para a causa da hepatopatia também deve ser instituído, como imunossupressão para hepatite autoimune e antivirais para hepatite B crônica, entre outros. Deve-se evitar o uso de anti-inflamatórios nos pacientes com cirrose e ascite. Estes agentes inibem a síntese de prostaglandinas levando a vasoconstrição renal com menor resposta a diuréticos, precipitação de insuficiência renal, hiponatremia e lesão direta da mucosa gastrointestinal podendo precipitar hemorragia digestiva. Além disso, deve-se evitar uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) pelo risco de redução adicional da pressão arterial media (já baixa nesses pacientes), com diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular. Há, ainda, o risco de indução de vasoconstrição renal e desencadeamento de insuficiência renal nesses pacientes. Deve- se também, fazer restrição de ingesta de sódio ingerindo apenas 2 g por dia para alcançar o balanço hídrico negativo. Além disso, de acordo com o Manual de Hepatologia, deve ser usado diuréticos para controle, inicia-se o tratamento combinado de espironolactona 100 mg/dia e furosemida 40 mg/dia administrados 1 vez/dia, embora essa conduta não seja um consenso na literatura. Alguns estudos sugerem maior benefício deste esquema com manutenção para normocalemia e maior mobilização de líquido, principalmente em pacientes com ascite recorrente e edema de membros inferiores (FERRAZ, 2014).

Naqueles pacientes com ascite grau 2 em seu primeiro episódio, pode-se optar pelo uso isolado inicial de espironolactona de acordo com a resposta. O controle da ascite com uso dos diuréticos e dieta hipossódica é obtido em até 90% dos casos. Apenas 10% deles desenvolverão a chamada ascite refratária. Quando a ascite é controlada, pode-se tentar a redução progressiva das doses dos diuréticos, sendo recomendada redução proporcional de espironolactona e furosemida (diminuir 50 a 100 mg e 20 a 40 mg, respectivamente) a cada mês, até a suspensão completa se possível ou manutenção da menor dose capaz de manter o paciente sem ascite.

Em relação a peritonite bacteriana espontânea para realizar o tratamento, o manual de Hepatologia indica que pacientes com PBE comunitária, o antimicrobiano recomendado é cefalosporina de terceira geração [cefotaxima 2 g, intravenosa (IV), a cada 12 horas, ou ceftriaxona 2 g, IV, a cada 24 horas] por 5 a 8 dias. O uso da amoxicilina-clavulanato na dose de 1 g, IV, a cada 8 horas (resistência bacteriana crescente) ou ciprofloxacina 400 mg, IV, a cada 12 horas, são esquemas alternativos (FERRAZ, 2014).

O uso de quinolonas com elevada biodisponibilidade por via oral (ofloxacina) pode ser recomendado para pacientes com PBE não complicada, isto é, ausência de íleo, choque, encefalopatia hepática graus 2 a 4 e creatinina acima de 3 mg/dL. Além disso, nos pacientes com PBE refratária à terapia inicial, e após exclusão de peritonite bacteriana secundária, o esquema antimicrobiano deve ser modificado preferencialmente com base nos resultados da cultura. Caso esta seja negativa ou, ainda, não concluída, a administração empírica de mero-

penem 1 g, IV, a cada 8 horas, ou imipenem 500 mg, IV, a cada 6 horas, associado ou não a teicoplanina ou linezolide, conforme caracteristicas epidemiológicas locais, está recomendada. O uso da vancomicina é desencorajado pela sua conhecida nefrotoxicidade. Nesse semtido, é possível observar que o tratamento da cirrose é bastante extenso, específico e que necessita de diversos profissionais bem habilitados para manejo.

CONCLUSÃO

A cirrose hepática é uma doença complexa e de extrema relevância na atualidade principalmente em relação às suas etiologias que normalmente são modificáveis. É uma doença prevenível e que caso se instale causa diversas repercussões graves que podem levar o paciente à morte, principalmente a forma descompensada, a qual, o corpo não consegue mais fazer reajustes eficientes para manter aquele corpo biológico funcionando. Desse modo, esse capítulo foi escrito com o intuito de introduzir uma revisão sobre esse tema vasto e bastante prevalente na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERRAZ, M.L.G. *et al.* Guia de hepatologia. 3. ed. São Paulo: Editora Malone, 2014.

FONSECA, Y.O. Cirrose hepática e sua regressão: enfoque na capilarização sinusoidal [tese]. Salvador: Fundação Oswaldo Cruz; 2011

GOLDMAN, L. & GOLDMAN, C. Medicina. 25. ed. Brasil: Gen Guanabara Koogan, 2018.

JAMERSON, J.L. *et al.* Medicina Interna de Harrison. 20. ed. Brasil: Amgh, 2019.

LANDO, A. Classificação e estadiamento de doenças hepáticas. MANUAL DE PERÍCIA MÉDICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE II EDIÇÃO, 2004, Disponível em:<https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2002

SILVA, M.O. *et al.* Papel de mediadores endógenos na fisiopatologia da cirrose hepática. Revista médica de Minas Gerais, v 14.3, p 189, 2004.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 2

DIARREIA INDUZIDA POR SAIS BILIARES E SUAS ASSOCIAÇÕES COM O SUPERCRESCIMENTO BACTERIANO DO DELGADO

NATÁLIA DOS SANTOS DE ALMEIDA[1]
UBIRATÃ GOMES DE ALMEIDA[2]

[1]Discente - Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.
[2]Médico Especialista em Cirurgia Geral, Especialista em Gastroenterologia pela FGB, Especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo pelo CBCD. Pós-graduação em Saúde Pública e Pós-graduação em Doenças Funcionais do Aparelho Digestivo pelo Albert Einstein.

Palavras-chave :*Diarreia por sais biliares; Supercrescimento bacteriano do delgado*

INTRODUÇÃO

Ácidos, ou ainda sais, biliares, são os principais componentes da bile; entre suas funções, está a formação de micelas com as gorduras, pelo seu caráter anfifílico, facilitando a ação de enzimas pancreáticas, como a lipase, e permitindo a degradação e absorção de lipídeos. Esses sais possuem um metabolismo e uma circulação definidos e complexos, nos quais estão envolvidas bactérias do trato digestivo, que são responsáveis por reações, por exemplo, de desidroxilação, de tais ácidos. O ácido biliar primário, produzido pelo fígado, é conjugado nos hepatócitos. No intestino, esse ácido biliar conjugado por ter alguns destinos, tendo destaque para o referido artigo a) sofre desconjugação e é reabsorvido no cólon b) sofre desidroxilação e torna-se ácido biliar secundário. Todavia, condições patológicas, como o supercrescimento bacteriano do intestino delgado, surgem como influência no desequilíbrio dessas reações enzimáticas. Disso o objetivo do referido artigo é elucidar a ocorrência de diarreia como consequência desse desequilíbrio e suas possíveis fisiologias.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no primeiro semestre de 2022, com enfoque em estudos referentes a diarreia causada por ácidos biliares associado a supercrescimento bacteriano do delgado, por meio de pesquisas nas bases de dados como PubMed, Medline e SciELO, além de livros de Gastroenterologia e Hepatologia, sendo utilizados os descritores: supercrescimento bacteriano do intestino delgado, diarreia, sais biliares, ácidos biliares, má absorção, microbiota intestinal.

Foram incluídos os artigos em língua portuguesa e inglesa, que abordavam o tema proposto, sem restrição ao tempo de publicação, mas que fossem disponibilizados na íntegra, considerando entre os tipos de estudo as revisões, artigos originais e ensaios sobre o referido tema. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente a propôsta estudada.

Após os critérios de seleção restaram dez documentos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de informações sobre o tema abordado. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a diarreia por sais biliares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ácidos biliares, ou ainda sais biliares, são moléculas anfifílicas, ou seja, relacionam-se tanto com moléculas lipossolúveis quanto hidrossolúveis, o que confere aos ácidos biliares a capacidade de formar micelas mistas com as gorduras no intestino delgado, onde são liberados junto da bile, sendo essa uma de suas principais funções (GARRUTI *et al.*, 2018). São sintetizados pelo fígado, não tendo origem na dieta, através de uma cadeia de reações enzimáticas, a qual possui como núcleo o catabolismo do colesterol (LONGO & FAUCI, 2015).

Diariamente, tem-se uma produção hepática de aproximadamente 500 mg de ácidos biliares; essas moléculas são conjugadas, nos hepatócitos, via coenzima-A, com a taurina ou a glicina, formando ácidos biliares primários tauroconjugados, ou com a glicina, formando sais biliares glico-conjugados. Isso ocorre para proporcionar um aumento da solubilidade dos sais biliares em sistemas aquosos (GUYTON, 2017). Já no intestino, os ácidos biliares secundários são sintetizados a partir de reações de

desidroxilação por enzimas bacterianas colônicas, tendo como substrato os ácidos biliares primários (LONGO & FAUCI, 2015).

Tais ácidos biliares correspondem a maior parte orgânica da bile, que é armazenada na vesícula biliar e despeja seu conteúdo no intestino delgado ao se contrair, por estímulo ocorrido durante as refeições, e participam na digestão e absorção da gordura no trato intestinal, gerando condições para que ocorra a ação da enzima lipase pancreática sob substâncias lipídicas. Existem dois tipos de ácidos biliares, os primários e os secundários (LONGO & FAUCI, 2015).

No íleo terminal, a quase totalidade dos ácidos biliares conjugados são absorvidos por transporte ativo, e os desconjugados são absorvidos por transporte passivo ao longo de todo intestino delgado e cólon, com auxílio das enterobactérias anaeróbias. Através dessa absorção, os sais biliares vão pela circulação porta novamente até o fígado, onde são captados pelos hepatócitos e conjugados mais uma vez, fazendo parte da bile novamente. Assim, completa-se a circulação enterohepática dos ácidos biliares (LONGO & FAUCI, 2015).

Uma parte desses ácidos que não é reabsorvida acaba sendo excretada com as fezes, correspondendo a cerca de 1-4% do total que é drenado no intestino através da bile. Essa perda fecal é igualada à síntese hepática de ácidos biliares (LONGO & FAUCI, 2015).

Sendo assim, pode-se identificar que, defeitos em qualquer uma das etapas da circulação ênterohepática dos ácidos biliares, podem resultar em diminuição na concentração duodenal de ácidos biliares conjugados e, como resultado, em deficiência da absorção de gorduras, manifestando-se clínica ou sub clinicamente, incluindo nisso absorção de vitaminas lipossolúveis (LONGO & FAUCI, 2015).

Microbiota Intestinal e os Sais Biliares

Justamente quando essa integridade da circulação ênterohepática dos ácidos biliares, necessária para o funcionamento correto, é rompida, ocorrem determinadas disfunções; entre os fatores de desequilíbrio da fisiologia dessa circulação, pode-se citar a síndrome do supercrescimento bacteriano do delgado (CRUZ, 1997).

Bactérias dos gêneros *Staphylococcus, Streptococcus, Lactobacillus* e leveduras são encontradas no intestino delgado de indivíduos sadios e formam uma flora transitória e equilibrada, a qual colabora com diversos fatores na absorção de nutrientes, mas limitada a uma quantidade abaixo 10^3 UFC, unidades formadoras de colônias (ANVISA, 2013). Motilidade e acidez são os principais fatores que mantêm estável o número de bactérias nessa parte do intestino (GOLDMAN & SCHAFER, 2018). Todavia, existem muitos motivos que podem causar o desequilíbrio dessa integridade microbiológica, fator esse que pode ser responsável por uma proliferação bacteriana anormal, ou seja, as bactérias usuais, ou ainda bactérias não usuais da flora colônica, provenientes da alimentação e que não foram destruídas no processo da acidez gástrica, proliferam-se demasiadamente no duodeno e jejuno. Outra fonte de desequilíbrio seria a migração de bactérias do cólon direito para o íleo e então ao jejuno, caracterizando uma contaminação por via ascendente (CRUZ, 1997).

Dessas enterobactérias pode citar-se as anaeróbias dos gêneros *Bacteroides, Veillonella, Clostridium, Bifidobacterium,* ou bactérias aerobias facultativas, como a *E. coli, Enterobacter sp, Proteus sp, Klebsiella sp, Pseudomonas sp* e *S. faecalis.* Muitas situações não só clínicas e cirúrgicas, mas também sociais, como o saneamento e hábitos de higiene, são predisponentes para a ocorrência de proliferação bac-

teriana no intestino delgado (KING & TOSKES, 1979).

Nesse contexto de desequilíbrio e colonização bacteriana diferenciada, ocorrem modificações importantes nas funções digestivo-absortivas, que caracterizam a síndrome do supercrescimento bacteriano no intestino delgado, ou síndrome do intestino delgado contaminado (GOLDMAN & SCHAFER, 2018).

Síndrome do Supercrescimento Bacteriano no Delgado

O aumento da população bacteriana no intestino delgado, suas consequências e manifestações compõem essa síndrome. Algumas ocorrências importantes e características para serem citadas são: ocorrência de má absorção de vitamina B12, gorduras, carboidratos e secreção de água e eletrólitos. As manifestações clínicas, muito variáveis, incluem estufamento, dor abdominal, desnutrição, anemia, deficiências vitamínicas, esteatorréia e diarreia secretora.

As etiologias dessa síndrome estão relacionadas com o oferecimento, por exemplo, pela estase intestinal, de condições ideais no local para proliferação bacteriana acentuada. Dentre as etiologias, as mais proeminentes são: diabetes, esclerodermia, diverticulose intestinal, alça aferente subsequente a uma gastrojejunostomia de Billroth II, e obstrução intestinal decorrente de estreitamentos, aderências ou câncer. Entre o desenvolvimento sintomatológico da síndrome do supercrescimento bacteriano e as condições supracitadas, podem decorrer vários anos (MANSBACH, 2009).

Um destaque relacionado à etiologia deve-se dar ao surgimento de sintomas em paciente aparentemente estável, em consequência da administração de um inibidor de bomba de prótons (IBPs). Isso pois a diminuição da acidez gástrica ofertada por esse fármaco permite a migração de um número maior de bactérias para o intestino delgado durante as refeições, o que era controlado anteriormente pela acidez gástrica (MANSBACH, 2009).

As sintomatologias e manifestações são consequência direta dessa presença de maiores quantidades de bactérias e a exacerbação de suas funções naturais, fugindo do estado de equilíbrio. Por exemplo, a maioria das bactérias necessitam de cobalamina para crescimento e, dessa forma, o supercrescimento bacteriano esgota a oferta de cobalamina. Assim, a anemia macrocítica, nesse caso, é causada justamente por essa deficiência de cobalamina, e não de folato (MANSBACH, 2009).

Mecanismos da Diarreia Induzida por Ácidos Biliares

Em 1960 foi sugerido, pela primeira vez, por DAWSON ISSELBACHER, que bactérias da microbiota intestinal poderiam metabolizar os ácidos biliares conjugados e, dessa forma, comprometer a correta absorção de gorduras. Sem essa absorção correta, a gordura acabaria sendo eliminada junto das fezes. Assim, foi levantado que a esteatorreia poderia ocorrer por dois mecanismos, sendo eles a) existir uma toxicidade para a mucosa intestinal desses ácidos biliares que são desconjugados pelas bactérias intestinais, ou b) reduziria a concentração no lúmen de ácidos biliares conjugados necessários para a correta digestão e absorção das gorduras.

Atualmente, sabe-se que parte dos ácidos biliares primários, que não são conjugados nos hepatócitos, quando liberados junto da bile, são convertidos em ácidos biliares secundários pela flora bacteriana através de uma enzima chamada 7-alfa-hidroxilase. Ou seja, ácido biliar secundário era um ácido biliar primário não conjugado que sofreu determinada ação bacteriana (LONGO & FAUCI, 2015).

Tal enzima bacteriana promove desidroxilação na posição 7 do ácido cólico, originando o ácido deoxicólico ou o ácido litocólico. As propriedades físico-químicas dos ácidos biliares mudam drasticamente ao serem hidrolisados e 7-desidroxilados. Ocorre perda da polaridade da face hidrofílica da molécula, com comsequente perda de seu poder de detergência. Portanto, o aumento da porcentagem de ácidos biliares desconjugados e ácidos biliares secundários no lúmen, associado à queda da concentração de ácidos biliares primários conjugados, abaixo da concentração micelar crítica. Mesmo que a concentração micelar crítica (CMC) dos ácidos biliares não conjugados aumente, eles são menos efetivos na formação de micelas. Tal acontecimento pode causar diarreia com esteatorreia, sendo a primeira consequência da segunda. Essa situação é com frequência denominada diarreia induzida por ácidos graxos. Porém, enquanto a síntese hepática compensatória for suficiente para manter o nível de absorção dos lípidos no trato intestinal, não haverá apresentação de esteatorreia (FARRUGIA *et al.*, 2021; GARRUTI *et al.*, 2018).

Já o aumento da desconjugação e desidroxilação de sais biliares, pelas enzimas bacterianas, limita a reabsorção desses. Os sais biliares não absorvidos, por sua vez, realizam estimulação ativa de cloro, culminando na secreção de água no cólon, causando diarreia sem esteatorréia, diarreia essa designada como diarreia induzida por ácidos biliares (enterropatia colerética), e que não responde à colestiramina. Nesses casos admite-se que as bactérias do tipo colonicas em questão produzem uma ou mais enterotoxinas bacterianas que são responsáveis pela secreção de líquidos e pela diarreia.

Outro mecanismo através do qual os ácidos biliares desconjugados e 7-desidroxilados podem induzir a ocorrência de diarreia é o potencial lesivo que estas moléculas exercem sobre a mucosa (LOW-BEER *et al*, 1970). Demonstraram através de perfusão de ácidos biliares desconjugados no intestino delgado de animais, a ocorrência de lesões morfológicas na mucosa do intestino em seus vários níveis, o que não ocorreu com a perfusão de ácidos biliares conjugados (LONGO & FAUCI, 2015).

Diagnóstico

A combinação de baixo nível sérico de cobalamina e nível sérico elevado de folato pode sugerir melhor investigação dessa síndrome, pois as bactérias entéricas produzem com frequência compostos do folato que serão absorvidos no duodeno, assim como consomem cobalamina (LONGO & FAUCI, 2015).

O diagnóstico de supercrescimento bacteriano deve ser considerado em pacientes idosos e em indivíduos com predisposição a distúrbios subjacentes. A identificação de quantidades maiores de 10^5 UFC/mL em uma cultura quantitativa de aspirado (de secreção) do intestino delgado é o “padrão-ouro” no diagnóstico, mas não é facilmente disponível. Esse teste requer coleta especial de amostra anaeróbica, colocação rápida da amostra em placas de anaeróbico e aeróbico e evitar contaminação orofaríngea. Porém, resultados falsos-negativos podem ocorrer, por exemplo, em casos de divertículos jejunais e quando o supercrescimento é distal ao local aspirado (GOLDMAN & SCHAFER, 2018).

Testes respiratórios de hidrogênio expirado são testes não invasivos com sensibilidade e especificidade comparáveis às da cultura intestinal. O teste para 50g de glicose apresenta sensibilidade de 90% para crescimento de 10^5 bactérias no intestino delgado, e administração de lactulose (um dissacarídeo indigerível) também tem sido utilizado para detectar supercrescimento bacteriano. Se o supercrescimento bacteriano estiver presente, haverá um aumen-

to de H_2 exalado na respiração, pela maior produção desse gás pelas bactérias. Um nível de hidrogênio (antes de 90 minutos) maior de 20 ppm sugere supercrescimento bacteriano. Todavia, resultados falsos-negativos ocorrem se os organismos da superpopulação forem não produtores de hidrogênio. A medição concomitante de metano expirado aumenta a sensibilidade do teste (GOLDMAN & SCHAFER, 2018). Com frequência, existe suspeita clínica do diagnóstico, que é confirmado pela resposta do paciente ao tratamento (LONGO & FAUCI, 2015).

Tratamento

Dentre os objetivos do tratamento, cita-se a) correção do defeito estrutural ou da motilidade, que ocasionou a estase, se possível; por exemplo, se secundário a estreitamentos, divertículos ou alça aferente proximal, pode-se obter correção cirúrgica mas, no caso de estase funcional da esclerodermia e outros, não há possibilidade da correção por essa via b) a erradicação das bactérias envolvidas na superpopulação c) suporte nutricional, levando em consideração as possíveis deficiências vitamínicas e nutricionais por conta de problemas na absorção ocasionados. Nesse caso, devem ser dados triglicerídeos de cadeia média, pois independem da formação de micelas para sua absorção. Deve-se considerar o tratamento mensal com vitamina B12, juntamente com a suplementação de vitaminas A, D, E e K, além de cálcio. Se for possível, deve-se suspender o uso de agentes redutores da acidez, lembrando que a acidez gástrica é um dos fatores limitantes do crescimento bacteriano devido ao seu pH baixo com consequente ação bactericida (GOLDMAN & SCHAFER, 2018).

No caso do tratamento com antibióticos, ainda que a história natural dessas condições seja crônica, os antibióticos não devem ser administrados continuamente. Os sintomas geralmente desaparecem de 2 a 3 semanas após a antibioticoterapia inicial. A terapia não precisará ser repetida até observar-se a recidiva dos sintomas. Quando possível, a antibioticoterapia deve basear-se nos resultados da cultura; caso contrário, o tratamento empírico é prescrito. O antibiótico rifaximina (550 mg VO duas a três vezes ao dia) também é eficaz, mas em menor grau em indivíduos com uma alça intestinal excluída (cega). Deve-se administrar, durante 14 dias, tetraciclina (250 a 500 mg VO, quatro vezes ao dia) ou um antibiótico de amplo aspectro contra aeróbios e anaeróbios entéricos (ciprofloxacina, 500 mg VO duas vezes ao dia; amoxicilina/ácido clavulânico, 250 a 500 mg VO, três vezes ao dia; cefalexina (250 mg VO, quatro vezes ao dia) com metronidazol (250 mg VO três vezes ao dia). Pode ser feita uma tentativa com agentes pró-cinéticos, como metoclopramida (10 mg VO, quatro vezes ao dia) ou eritromicina (250 a 500 mg VO, quatro vezes ao dia), para tratamento dos distúrbios da motilidade do intestino delgado; entretanto, frequentemente tais medicações não são eficazes (GOLDMAN & SCHAFER, 2018).

Como componente secundário de outras doenças crônicas, como a doença de Crohn, a emterite actínica ou a síndrome do intestino curto, o supercrescimento bacteriano possui tratamento vinculado a essas condições. Nesse caso, a terapia não vai curar o problema subjacente, mas poderá ser muito importante no combate de um subgrupo de problemas clínicos que estão relacionados com o supercrescimento bacteriano (LONGO & FAUCI, 2015).

Ademais, quanto à toxicidade dos ácidos biliares, para tanto, utilizam-se os chamados sequestradores de ácidos biliares, sendo os principais a Colestiramina (mais utilizada), o Colestipol e o Coleveselam. O mecanismo de ação desses fármacos se baseia na ligação deles com

os ácidos biliares carregados negativamente no intestino delgado, assim, limitando sua absorção e aumentando sua eliminação fecal em até 3 vezes o valor normal, possivelmente por meio de vias de sinalização específicas. Em questão de posologia, não foi especificada uma dose exclusivamente para má absorção dos sais biliares, logo, será seguido a dose padrão utilizada para o tratamento de hiperlipidemia (JARAMILLO *et al*., 2017).

CONCLUSÃO

Frente às leituras e aos dados coletados, concluiu-se que o supercrescimento bacteriano do delgado, associados ao metabolismo e circulação dos ácidos biliares, possui diferentes mecanismos para indução da diarreia, os quais devem ser considerados no caso de pacientes com diarreia aguda e recorrente, e fator de atenção na existência de patologias prévias predisponentes. A diarreia aquosa ocorre por causa da carga osmótica de carboidratos não absorvidos, pela estimulação da secreção colônica pelos ácidos graxos não absorvidos e pelos danos ocasionados à mucosa intestinal pelo aumento da concentração de ácidos biliares secundários e o aumento da exposição ao tecido.

Essa exposição ao tecido, por ser inflamatória, deve ser evitada, pelos tratamentos supracitados, como por sequestradores de ácidos biliares, além do aconselhamento quanto aderência à uma dieta com baixo teor de gordura levando em consideração a diminuição da comcentração de ácidos eficientes na formação de micelas. A suplementação com determinadas vitaminas e nutrientes deve ser considerada, pelas possíveis deficiências que tais condições podem ocasionar.

Em suma, o adequado entendimento referente à relação entre o supercrescimento bacteriano do delgado e a diarreia induzida por sais biliares permite um diagnóstico diferencial e que deve ser pensado, junto da identificação mais rapidamente, o que possibilita o início do tratamento o mais rápido possível, visando reduzir a ocorrência de efeitos adversos da patologia e, desse modo, proporcionando melhor qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CRUZ, A. & SCHIER, D. Alterações dos Ácidos Biliares na Diarréia Aguda e Persistente e Enteropatia Ambiental Assintomática. 1997. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/15249/Tese-2983.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 30 mar. 2022.

FARRUGIA, A. *et al*. Rates of Bile Acid Diarrhoea After Cholecystectomy: A Multicentre Audit. World journal of surgery; 45(8), 2447. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06147-8>. Acesso em: 20 abril 2022.

GARRUTI, G. *et al*. Colecistectomia: caminho para a síndrome metabólica. Laboratory Investigation; 98 (1), 4. 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2017.129> Acesso em: 19 abril 2022.

GOLDMAN, L. & SCHAFER, A.I. Goldman-Cecil Medicina. 25. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

GUYTON, A.C. & Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

KING, C.E. & TOSKES, P.P. Small intestine bacterial overgrowth. Gastroenterology, v. 76, p. 1035, 1979.

LONGO, D.L. & FAUCI, A.S. Gastroenterologia e Hepatologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

LI, Yan-Dong *et al*. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with postcholecystectomy diarrhea. World J Gastroenterol; 27(5): 391-403. 2021. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v27/i5/391.htm>. Acesso em: 30 mar. 2022.MANSBACH II, C.M. Diseases producing malabsorption and maldigestion. ACP Medicine. P. 1, 2009

MICROBIOLOGIA Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas/Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 3

AVANÇOS DA CIRURGIA ROBÓTICA NO FÍGADO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BARBARA BEATRIZ LIRA DA SILVA[1]
ANA KLARA RODRIGUES ALVES[1]
ERIC NOVAIS DE SANTANA[2]
JOÃO WILTON LUCENA BESSA[5]
ALLANY LETÍCIA DANTAS DE ARAÚJO[3]
LARISSA RÊGO CIPRIANO[3]
LAÍS CELI MENDES REZENDE[4]
GABRIELA VERAS DE SOUSA LIMA[3]
ERIK GUEDES DE CARVALHO SILVA[3]
TAMIRES RESENDE CORREIA CARDOSO LIMA[3]
FRANCISCO EDUARDO VIANA BRITO[3]
THIARA ARAÚJO FERNANDES RIBEIRO[6]
ARIEL SOUSA BATISTA FERREIRA COSTA[3]
NATHACHA ADRIELA LIMA CARVALHO[6]
ANELIZA DE FÁTIMA FIGUEREDO LIMA[3]
DANIEL SOUZA LARANGEIRA MEDEIROS[4]

[1]*Discente- Universidade Estadual do Piauí (UESPI)*
[2]*Discente- Medicina do Centro Universitário UniFTC.*
[3]*Discente- Medicina do Centro universitário UNINOVAFAPI.*
[4]*Discente- **Medicina** Universidade de Rio Verde-UniRV.*
[5]*Discente-Medicina Universidade de Fortaleza (UNIFOR)*
[6]*Discentes- Medicina Universidade Ceuma.*

Palavras-chave: *Cirurgia robótica; Hepatologia; Cirurgia hepática.*

INTRODUÇÃO

A laparoscopia é considerada o padrão de tratamento para certos procedimentos, como seccionamento lateral esquerdo e ressecções em cunha de segmentos anteriores. A cirurgia hepática robótica está emergindo como o futuro da cirurgia minimamente invasiva. Esse tipo de cirurgia oferece uma plataforma de câmera estável, eliminação de tremor fisiológico, destreza cirúrgica aumentada, bem como ergonomia aprimorada devido à posição de operação sentada. A cirurgia hepática robótica ainda está em debate, especialmente no que diz respeito aos resultados oncológicos. (MUADDI *et al.*, 2021).

A utilização da cirurgia robótica aumentou ao longo dos anos em uma ampla gama de procedimentos cirúrgicos. No entanto, as evidências que suportam melhores resultados clínicos após a cirurgia robótica são limitadas (CHEN *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo é analisar na literatura os avanços e futuro das cirurgias robóticas no fígado.

MÉTODO

O presente estudo utilizou como método a revisão integrativa da literatura, que conforme Galvão (2012), é uma construção de uma análise ampla da literatura com passos pré-definidos, realizado via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), e por meio de uma busca nas bases de dados Medline, Pubmed e Scielo (Scientific Electronic Library Online) usando os cruzamentos os descritores em “syndrome brugada”, “diagnostic”. Para a avaliação do problema de pesquisa e sua estratificação foi utilizada a estratégia PVO (População/ Problema, Variável/Resultados e Outcomes/ Desfechos) sendo formulada a seguinte estratégia que pode ser observada no **Quadro 3.1**. A estratégia supracitada permitiu formular a seguinte questão norteadora: Quais os avanços e futuro das cirurgias robóticas no fígado? A partir da questão norteadora foram utilizados os operadores booleanos para a sistematização das buscas com o seguinte esquema: Syndrome brugada AND *related factors* AND *diagnostic*.

Quadro 3.1 Estratificação do problema de pesquisa seguindo estratégia PVO para formu-lação de pesquisa.

P População	**Indivíduos que realizam cirurgia robótica no fígado.**
V Variáveis	Cirurgia robótica no fígado e avanços.
O Desfechos	Como realizar é realizada a cirurgia robótica de fígado.

Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos na língua inglesa; publicados nos últimos 5 anos e que abordem a importância do diagnóstico da BrS, sendo selecionados apenas ensaios clínicos. No que diz respeito aos critérios de exclusão, dispensaram-se artigos que se distanciavam da temática central desta revisão e trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra nas bases de dados pesquisadas. Após a pré-leitura e leitura seletiva dos textos, foram selecionados 12 artigos (Quadro 2), nos quais realizou-se uma leitura interpretativa buscando responder à pergunta de pesquisa desta revisão.

RESULTADO E DISCUSÃO

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foi encontrado um total de 1.126 artigos, sendo selecionados, 12 artigos encontrados na base de dados Pub

Quadro.3 2 Distribuição dos artigos segundo o título, autores, objetivo, abordagem do artigo, revista e ano.

TÍTULO	AUTORES	OBJETIVO	ABORDAGEM	REVISTA	ANO DE PUBLICAÇÃO
Roboterassistierte Leberresektion [Robot-assisted liver resection].	Aselmann H, Möller T, Kersebaum JN, Egberts JH, Croner R, Brunner M, Grützmann R, Becker T.	Verificar se a ressecção hepática robótica pode superar algumas das limitações da cirurgia hepática laparoscópica.	Manejo clínico	Chirurg	2017
Worldwide diffusion of robotic approach in general surgery.	Rong Liu, Qu Liu, Zizheng Wang.	Descrever a difusão mundial da cirurgia robótica em seus respectivos campos em termos de hepatectomia, gastrectomia, esofagectomia, colectomia e pancreatectomia, respectivamente.	Manejo clínico	Updates Surg.	2021
Robotic donor hepatectomy: Are we there yet?.	Rammohan, Ashwin, and Mohamed Rela.	Fornecer insights sobre a evolução do MIDH e destacar o status atual do DH robótico, apreciando os desafios existentes e seu papel futuro.	Manejo clínico	World J Gastrointest Surg.	2021
Robotic approach to hepatobiliary surgery.	Gonzalez-Ciccarelli LF, Quadri P, Daskalaki D, Milone L, Gangemi A, Giulianotti PC.	Analisar como é realizada a abordagem robótica para cirurgia hepatobiliar	Manejo clínico	Chirurg.	2017
Robotic liver resection: Hurdles and beyond.	Di Benedetto F, Petrowsky H, Magistri P, Halazun KJ.	Descrever como o campo da cirurgia robótica do fígado se expandiu e identificar as limitações atuais e as perspectivas futuras da tecnologia	Manejo clínico.	Int J Surg.	2020
Robotic Surgery of the Liver and Biliary Tract.	Guerra F, Di Marino M, Coratti A.	Revisar criticamente as evidências disponíveis sobre a aplicação da cirurgia robótica no fígado e vias biliares.	Fisiopatologia	J Laparoendosc Adv Surg Tech A.	2019
Robotic Liver Surgery - Current Standards and Future Perspectives.	Becker F, Morgül H, Katou S, Juratli M, Hölzen JP,	Fornece uma visão geral da literatura existente juntamente com os padrões atuais e	Fisiopatologia	Z Gastroenterol.	2021

	Pascher A, Struecker B.	visa apontar especificamente as direções futuras da cirurgia hepática robótica.			
"Usability of Indocyanine Green in Robot-Assisted Hepatic Surgery."	Mehdorn, Anne-Sophie *et al*	Testar a viabilidade da aplicação pré-operatória de ICG e seu uso intraoperatório em pacientes que sofrem de carcinoma hepatocelular e metástase de câncer colorretal, mas também de outras origens	Fisiopatologia	Journal of clinical medicine	2021
Outcome of ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry.	Lang H, de Santibanes E, Clavien PA.	Analisar sobre as cirurgias oncológicas hepáticas realizadas de duas maneiras.	Fisiopatologia	HPB (Oxford)	2017
'In-Situ Split' Liver Resection/ALPPS - Historical Development and Current Practice.	Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA.	Analisar como é feita Ressecção Hepática 'In-Situ'/ALPPS.	Fisiopatologia	Visc Med.	2017
The definition of the Brugada syndrome	Juan Sieira, Pedro Brugada.	Apresentar a definição da SB, a lógica por trás dela e nossos pensamentos sobre seu futuro.	Fisiopatologia	Eur Heart J.	2017
Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned?.	Lang, Hauke *et al.*	Analisar como é feiro o registro de Partição Hepática Associada e Ligadura da Veia Portal para Hepatectomia Estadiada (ALPPS): O que Aprendemos?	Fisiopatologia	Gut and liver	2020
Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews.	Muaddi H, Hafid ME, Choi WJ, Lillie E, de Mestral C, Nathens A, Stukel TA, Karanicolas PJ.	Descrever os resultados clínicos (por exemplo, complicações pós-operatórias, sobrevida) após a cirurgia robótica em comparação com a cirurgia aberta ou laparoscópica.	Manejo clínico.	Ann Surg.	2021

A cirurgia hepática robótica está emergindo

como o futuro da cirurgia minimamente invasiva. O sistema cirúrgico robótico oferece uma plataforma de câmera estável, eliminação de tremor fisiológico, destreza cirúrgica aumentada, bem como ergonomia aprimorada devido à posição de operação sentada. Devido às vantagens teóricas do sistema robótico assistido, a cirurgia hepática complexa pode ser uma indicação especialmente interessante para uma abordagem robótica, pois exige dissecção delicada do tecido, sutura intracorpórea precisa, bem como transecção parenquimatosa difícil com necessidade de hemostasia e biliostase meticulosas (BECKER *et al.*, 2021).

Os métodos laparoscópicos para cirurgias abdominais de grande porte estão ganhando cada vez mais aceitação em todo o mundo. Apesar de sua introdução relativamente recente na prática clínica, a robótica tem sido aceita como uma opção eficaz para a realização de procedimentos de alta demanda, como os exigidos na cirurgia hepatobiliar (SCHLITT *et al.*, 2017; DI BENEDETTO *et al.*, 2020).

Algumas das vantagens potenciais sobre a laparoscopia convencional mostram a não inferioridade do sistema robótico em relação à cirurgia convencional aberta e laparoscópica, além de potenciais na realização de procedimentos de alta demanda de forma minimamente invasiva (GUERRA *et al.*, 2019).

Embora a segurança e a eficácia dos sistemas cirúrgicos robóticos na maioria dos procedimentos tenham sido confirmadas, alguns procedimentos difíceis não foram amplamente realizados, mas limitados a alguns centros altamente especializados. A difusão mundial da cirurgia robótica é desigual, o que pode estar relacionado à força econômica local, políticas governamentais de saúde e preferência dos cirurgiões por cirurgias minimamente invasivas de vários países e regiões. No futuro, com a dimiuição gradual do custo dos sistemas cirúrgicos robóticos e a padronização dos procedimentos cirúrgicos, bem como a cobertura dos convênios médicos, acreditmos que a cirurgia robótica se tornará o procedimento padrão ouro em hepáticas (LIU *et al.*, 2021).

A ressecção hepática/ALPPS (Ligadura da veia porta para hepatectomia em estágios) não é uma técnica completamente nova por si só, mas sim uma nova ferramenta adicional no armamento cirúrgico para o tratamento de tumores hepáticos. Em comparação com outras técnicas disponíveis, tem algumas vantagens e algumas desvantagens, que devem ser consideradas no processo de tomada de decisão em cada caso individual: i) Falha da embolização da veia porta (PVE) interven-cionista (ou ligadura cirúrgica da veia porta) se houver hipertrofia do fígado esquerdo completo (incluindo segmento IV) deve ser alcançado; ii) hepatectomia em dois estágios (TSH) se o aumento de volume não depender especificamente da secção lateral esquerda; iii) combinação de ressecção e ablação local (simultaneamente ou sequencialmente); e iv) cirurgia em 1 estágio, mesmo quando o volume do fígado remanescente é marginalmente baixo (LANG *et al.*, 2017).

A indicação mais frequente para ALPPS é para metástases do fígado colorretal. Em um primeiro estudo controlado randomizado, o ALPPS pode fornecer uma taxa de ressecabilidade mais alta do que o TSH convencional, mas com taxas de complicações semelhantes. Dados de resultados de longo prazo ainda estão faltando. Os primeiros resultados do ALPPS para carcinoma hepatocelular (HCC) e colangiocarcinoma peri-hilar (PHC) foram devastadores, mas com refinamentos técnicos e melhor seleção de pacientes, mesmo nesses tumores, o ALPPS pode ser uma alternativa de tratamento permitindo a ressecção de tumores irressecáveis (LANG *et al.*, 2020).

Algumas dos benefícios da hepatectomia minimamente invasivadas foram o escore de dor pós-operatória e as necessidades de morfina foram significativamente menores, assim como as taxas de complicações precoces relacionadas à ferida. Curiosamente, a morbidade específica do fígado (vazamento de bile, etc) também não foi significativa entre os dois grupos (hepatectomia aberta do doador vs hepatectomia minimamente invasivadas). A cosmese, a imagem corporal e a redução do absenteísmo no trabalho foram significativamente melhores com cirur-gias robóticas. Resultados de longo prazo, especialmente no que diz respeito à incisão (quelóide, etc) e análises de qualidade de vida têm favorecido significativamente os métodos robóticos (ASELMANN *et al.*, 2017; RAMMOHAN & RELA, 2021).

Instrumentos dotados e visualização aprimorada oferecem vantagens importantes em termos de controle seletivo de sangramento, microssu-tura e dissecção. Colecistectomias e hepatecto-mias menores estão sendo realizadas com resultados comparáveis à cirurgia aberta e laparoscópica. Mesmo procedimentos complexos, como hepatectomias maiores e estendidas, podem ter excelentes resultados, em mãos de especialistas. A adição de fluorescência verde de indocianina fornece uma vantagem adicional para o reconhecimento da anatomia vascular e biliar. Inovações futuras permitirão ampliar seu uso e indicações (GONZALEZ-CICCARELLI *et al.*, 2017; MUADDI *et al.*, 2021).

.

CONCLUSÃO

Em casos complexos, incluindo grandes hepatectomias, hepatectomias estendidas com reconstrução biliar e segmentectomias difíceis dos segmentos póstero-superiores, a cirurgia robótica parece surgir como uma alternativa razoável à cirurgia aberta ao invés de ser uma alternativa aos procedimentos laparoscópicos.

O robô pode ser usado para realizar vários tipos de cirurgias hepáticas com bastante segurança e competência, embora a falta de ensaios clínicos randomizados, comparando-o com a cirurgia aberta e laparoscópica, impossibilite a possibilidade de se chegar a conclusões definitivas.

O sistema cirúrgico robótico supera a visualização reduzida, a amplitude de movimento restrita e o tremor fisiológico associado à cirurgia laparoscópica e permite uma transição comparativamente mais fácil da viabilidade técnica para a reprodutibilidade. No entanto, muitas dúvidas principalmente no que diz respeito à padronização da técnica cirúrgica, comparação de resultados, e compreensão da curva de aprendizado permanecem sem resposta.

Atualmente, a laparoscopia é considerada o padrão de tratamento para certos procedimentos, como seccionamento lateral esquerdo e ressecções em cunha de segmentos anteriores. O papel da cirurgia hepática robótica ainda está em debate, especialmente no que diz respeito aos resultados oncológicos. As evidências disponíveis sugerem que os resultados oncoló-gicos após a ressecção robótica do fígado são comparáveis às abordagens aberta e láparoscópica para carcinoma hepatocelular e metástases hepáticas colorretais, com vantagens identificáveis para pacientes cirróticos e pacientes submetidos a ressecções repetidas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASELMANNN H., *et al.* Roboterassistierte Leber-resektion [Robot-assisted liver resection]. Chirurg. v.88, n.6, p.476, 2017.

BECKER, F., *et al.* Robotic Liver Surgery - Current Standards and Future Perspectives. Z Gastroenterol. v.59, n.1, p.56, 2021.

CHEN, K.H., *et al.* Laparoscopic donor hepatectomy. Asian J Endosc Surg., n.11, v.2, p. 112, 2018.

Di Benedetto, F., *et al.* Robotic liver resection: Hurdles and beyond. Int J Surg. v.82, p.155, 2020.

GALVÃO, C.M., *et al.* Revisão integrativa: método de revisão para sintetizar as evidências disponíveis na literatura. In: Brevidelli MM, Sertório SCM. Trabalho de conclusão de curso: guia prático para docentes e alunos da área da saúde. p.105, 2012.

GONZALEZ C., *et al.* Robotic approach to hepa-tobiliary surgery. Chirurg. v.88, n.1, p.19, 2017.

GUERRA, F., *et al.*, A. Robotic Surgery of the Liver and Biliary Tract. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. v.29, n.2, p.141, 2019.

LANG, H., *et al.* J. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned?. Gut and liver, v.14, n.6, p.699, 2020.

LANG, H., *et al.* Outcome of ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. HPB (Oxford). v.19, n.5, p.379, 2017.

LIU, R. *et al.* Worldwide diffusion of robotic approach in general surgery. Updates Surg. v.73, n.3, p.795, 2021.

MUADDI, H. *et al.* Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. Ann Surg, n.273, v.3, p. 467, 2021.

RAMMOHAN, A. & RELA, M. Robotic donor hepa-tectomy: Are we there yet?. World journal of gas-trointestinal surgery, v.13, n.7, p.668, 2021.

SCHLITT, H.J. *et al.* 'In-Situ Split' Liver Resec-tion/ALPPS Historical Development and Current Practice. Visceral medicine, v.33, n.6, p.408, 2017.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 4

DOENÇA DE CROHN ESOFÁGICA

ISABELA TEIXEIRA BRAGANÇA[1]
KARINA LAMEIRÃO MOLINARO LEITÃO[2]
VIVIANE LOZANO ESPASANDIN[3]

[1]Médica formada pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA). Residente de Pediatria no Hospital Municipal Jesus.
[2]Médica formada pela Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA). Residente de Anestesiologia no Hospital Federal do Andaraí.
[3]Docente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA) e de Propedêutica Médica da Universidade Estácio de Sá (IDOMED). Médica gastroenterologista da Prefeitura do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: *Doença de Crohn; Esôfago; Doença Inflamatória Intestinal.*

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) contempla um dos principais espectros das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), juntamente com a Retocolite Ulcerativa (RCU). É uma patologia crônica, de mediação imune, com etiologia ainda desconhecida, caracterizada pelo acometimento transmural, sendo capaz de afetar qualquer porção do aparelho digestivo, desde a boca até o ânus. Acredita-se que a fisiopatologia das DII tenha influência genética e ambiental (dieta, medicações, tabagismo). A prevalência é semelhante entre os sexos, com pico de incidência entre a segunda e a quarta década de vida. Brancos e judeus são mais acometidos, assim como classes econômicas mais elevadas (KASPER, 2017; GOLDMAN *et al*., 2014).

Os locais mais acometidas pela doença são o íleo terminal e o cólon, enquanto as regiões mais altas até o íleo médio representam menos de 5% dos casos. Estas, por sua vez, possuem apresentação clínica ampla, geralmente cursando com dor abdominal superior, obstrução intestinal, diarreia, perda de peso e até sangramento maciço (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). É válido salientar que, apesar de sua raridade, o acometimento das porções superiores, incluindo o esôfago, indica maior gravidade do quadro (AMMOURY *et al*., 2011). Quando este é afetado, pode cursar com disfagia na presença de estenose, odinofagia, pirose ou dor torácica. Em casos mais avançados, podem surgir fístulas esofago-brônquica ou esofagogástrica. E, por se tratar de uma patologia rara, porém com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, torna-se evidente a importância de ampliar o conhecimento técnico sobre essa doença (LAUBE *et al*., 2017; PIMENTEL *et al*., 2019).

A grande dificuldade no que concerne a DC alta é o diagnóstico precoce. O que ocorre na maioria dos casos é apenas identificar o acometimento superior após o diagnóstico da doença intestinal, por isso, muitos casos, quan-do diagnosticados, já estão em estágios mais avançados. A anamnese e o exame físico proporcionam as bases fundamentais para se-rem avaliadas as hipóteses diagnósticas e, com isso, a indicação de exames complementares (SCHWARTZBERG *et al*., 2019).

Diversos estudos já foram capazes de demonstrar que o diagnóstico da DC inclui a associação da sintomatologia a exames de imagem e histopatológico (LICHTENSTEIN *et al*., 2018). Alguns marcadores laboratoriais também ajudam a aumentar a suspeita, como leucocitose com desvio à esquerda, elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS), Proteína C Reativa (PCR) e anemia em casos mais graves. Sabe-se ainda, que a presença de IgG ou IgA Anticorpo Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) tem uma especificidade elevada para a DC, sendo detectados em 40 a 60% dos pacientes, com taxas de diagnóstico de 89 a 97%. Assim, testes laboratoriais complementares utilizando os níveis de ASCA podem auxiliar na confirmação do diag-nóstico (KASPER, 2017; GOLDMAN *et al*., 2014). Além disso, a DC do Trato Gastroin-testinal (TGI) superior pode ser diagnosticada por meio de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com realização de biópsia (método mais sensível), enteroscopia, cápsula endoscópica, entre outros (LAUBE *et al*., 2017).

O tratamento tem por objetivo a melhora clínica, indução e manutenção da remissão e benefício na qualidade de vida, e para alcançar tais metas, são necessárias dieta adequada, suspensão do tabagismo, e adesão à terapia medicamentosa. São utilizadas desde medicações tópicas (como: sulfassalazina, mesalazina), imunomoduladores (como: metotrexate, azatioprina) e biológicos (como: infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, vedolizumabe), até procedimentos endoscópicos e cirúrgicos, sen-

do estes reservados para casos refratários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; FEAGNS *et al*., 2008).

MÉTODO

Foram coletados dados através de pesquisa bibliográfica nas plataformas PubMed, SciELO e UpToDate, utilizando os termos Doença de Crohn, Esôfago, Doenças Inflamatórias Intestinais, Crohn Disease, Esophagus, Inflamma-tory Bowel Diseases sob diversas estratégias de busca. Incluídos artigos publicados em português, inglês e espanhol no período entre 2000 - 2021 e excluídos aqueles que não atenderam à metodologia abordada no trabalho em desenvolvimento. Além disso, foram utilizados o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Doença de Crohn (Portaria Conjunta Nº 14 de 28 de Novembro de 2017), disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

Fundamentaçao Teorica

Definição

A DC é uma doença inflamatória crônica, que pode afetar qualquer parte do TGI, da boca ao ânus (LAUBE *et al*., 2017; VEAUTHIER *et al*., 2018). A inflamação é tipicamente segmentar, assimétrica e transmural, com sintomas evoluindo de forma recidivante e remitente, levando a danos intestinais e incapacidade (TORRES *et al*., 2017). Os locais mais afetados são o íleo terminal e cólon, enquanto o envolvimento oral até ileal é responsável por menos de 5% dos casos (LAUBE *et al*., 2017).

Epidemiologia

A DC aumentou de forma constante na maioria das regiões em todo o mundo. Sua incidência e prevalência é maior em países desenvolvidos e nas áreas urbanas que em países em desenvolvimento e nas áreas rurais (TORRES *et al*., 2017).

Os países com maior incidência anual são Austrália (29,3/100.000 habitantes), Canadá (20,2/100.000), Nova Zelândia (16,5/100.000) e Norte da Europa (10,6/100.000); enquanto que aqueles com maior prevalência estão na Europa (322/100.000), Canadá (319/100.000) e Estados Unidos (214/100.000) (FERRÉ *et al*., 2017). Na Ásia, onde alguns países estão passando por uma rápida urbanização, observa-se um aumento na incidência anual da DC (0,54/100.000) (TORRES *et al*., 2017).

Não há distribuição específica por sexo em adultos (TORRES *et al*., 2017). A idade de início tem uma distribuição bimodal com um primeiro pico entre 20 e 40 anos e um segundo entre 50 e 60 anos. Sua prevalência é maior em caucasianos. Judeus Ashkenazi têm uma prevalência de 3 a 4 vezes maior do que qualquer outro grupo étnico, em-quanto afro-americanos e asiáticos apresentam menor risco (FERRÉ *et al*., 2017).

A DC esofágica é rara, com prevalência de 3,3% a 6,8% na população adulta e de 7,6% a 17,6% em pacientes pediátricos (PIMENTEL *et al*., 2019). O diagnóstico, em geral, é tardio quando comparado à DC intestinal, tipicamente após o desenvolvimento de complicações (LAUBE *et al*., 2017).

Etiologia e Patologia e Patogênese

A etiologia da DC é desconhecida e sua patogênese não é totalmente estabelecida. As evidências atuais sugerem que a doença é consequência de uma alteração na homeostase do sistema imunológico da mucosa intestinal dos indivíduos geneticamente predispostos, sob a influência de certos fatores ambientais (FERRÉ *et al*., 2017).

Genética

Estudos de associação de todo o genoma identificaram mais de 200 alelos associado a DII, dos quais mais de 30 são específicos para DC, associados à função de reconhecimento microbiano pelo sistema imunológico inato e autofagia, e relacionados à função de células Th17 (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, Vias Il23R, HLA, STAT3, JAK2 e Th17) e uma camada de muco alterada (MUC2) (TORRES *et al*., 2017; FERRÉ *et al*., 2017).

Apenas 13,1% da herança da doença é explicada pela variação genética, destacando a importância da epigenética e outros fatores ambientais não genéticos. Apesar de todos os avanços, a genética por si só não conseguiu explicar a variância da doença e fenótipos e, portanto, a avaliação genética não é utilizada na prática clínica (TORRES *et al*., 2017).

Indivíduos da mesma família têm maior prevalência e agressividade da doença, especialmente gêmeos monozigóticos, os quais a concordância fenotípica substancial (localização, comportamento e idade no diagnóstico) existe, tanto no diagnóstico quanto longitudenalmente. (FERRÉ *et al*., 2017; BAUMGART *et al*., 2021).

Fatores ambientais

Além da genética, várias explicações alternativas, principalmente relacionadas ao estilo de vida, são possíveis. A importância do meio ambiente é sugerida pelo aumento das taxas de incidência em grupos étnicos anteriormente menos afetados, como asiáticos e hispânicos e em imigrantes de regiões de baixa incidência se deslocando para áreas com uma incidência tradicionalmente alta (BAUMGART *et al*., 2021).

O tabagismo é o fator mais relacionado à DC, está associado com um aumento de duas vezes no risco de doença (*odds ratio* [OR] 1,76; IC 95% 1,40 – 2,22) (TORRES *et al*., 2017). História de apendicectomia, exposição a antibióticos na infância, anticoncepcionais orais, aspirina ou medicamentos anti-inflamatórios esteroides parecem aumentar o risco (FERRÉ *et al*., 2017). Dieta pobre em fibras e rica em gorduras também foi associada a um risco mais elevado da doença (TORRES *et al*., 2017).

Fatores como amamentação e vida em zona rural, em fazendas e contato com animais na infância têm provado serem protetores (FERRÉ *et al*., 2017). Além disso, as estatinas têm sido associadas a uma diminuição do risco, especialmente em pessoas mais velhas (TORRES *et al*., 2017).

Entretanto, os fatores ambientais não foram unânimes em todas as populações. Ásia e África, apesar de apresentarem altas taxas de tabagismo, possuem uma incidência muito baixa de DC. Por outro lado, países do norte da Europa apresentam uma alta incidência da DC apesar das baixas taxas de tabagismo (TORRES *et al*., 2017).

Microbiota

Cada vez mais estudos mostram o envolvimento da microbiota na patogênese da doença. Um exemplo é o aumento de anticorpos para componentes microbianos (ASCA, anticorpos anti-porina C da membrana externa de Escherichia coli, anticorpos anti-flagelina ou antiglicanos) (FERRÉ *et al*., 2017).

A disbiose intestinal em pacientes com DC varia individualmente, de acordo com o tempo, dieta e drogas utilizadas. Estudos comparativos mostraram agrupamento e redução da diversidade especialmente de Firmicutes e Bacterioides (BAUMGART *et al*, 2021), e um aumento em Gammaproteobacteria e Actino-bactérias. Aproximadamente um terço dos pacientes têm uma abundância aumentada de Escherichia coli aderente-invasiva associada à mucosa. Estas cepas cruzam a barreira mucosa, aderem e inva-

dem células epiteliais intestinais, sobrevivem e se replicam dentro de macró-fagos, provocando a secreção de grandes quantidades de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNFα) (TORRES *et al*., 2017). A diminuição da Faecalibacterium prausnitzii (um Firmicute), foi associada ao aumento do risco de recidiva pós-operatória da doença ileal e sua restituição experimental teve efeitos anti-inflamatórios. A DC não é causada apenas pela diminuição da diversidade comensal, requer também um genótipo suscetível (BAUMGART *et al*, 2021).

Imunologia

Dois fatores estão envolvidos principalmente na alteração da homeostase do sistema imunológico da mucosa intestinal: a função de barreira epitelial defeituosa e a apoptose anormal de linfócitos T. As células epiteliais realizam o processo de autofagia ao removerem conteúdo citoplasmático desnecessário, evitando assim propagação bacteriana (FERRÉ *et al*., 2017).

Defeitos em genes relacionados à autofagia (ATG16L1 e IRGM) aumentam o risco de desenvolver DC. O receptor NOD-2 é uma proteína de reconhecimento molecular microbiana citosólica que pertence à família de receptores relacionados à resposta imune inata e que é expresso por células apresentadoras de antígeno (macrófagos, linfócitos, células de Paneth e células epiteliais). Variantes de NOD-2 relacionadas a DC contribuem para a interrupção da homeostase intestinal induzindo hiporresponsividade em certas respostas inatas e hiperresponsividade em outras (FERRÉ *et al*., 2017).

Manifestações Clínicas

A apresentação da DC é insidiosa e muito heterogênea, e depende da localização, extensão, grau de atividade e padrão da doença (FERRÉ *et al*., 2017). Os sintomas mais frequentes são dor abdominal, diarreia crônica e perda de peso *(*VEAUTHIER *et al*., 2018). A dor abdominal geralmente é localizada ao nível da fossa ilíaca direita e pode ser intermitente ou constante. No envolvimento ileal, a diarreia geralmente é de grande volume e sem produtos patológicos, enquanto no envolvimento do cólon é de menor volume com sangue e muco (FERRÉ *et al*., 2017). Aproximadamente um terço dos pacientes possui doença perianal, apresentando dor, secreção e irritação resultante de fístulas perianais (TORRES *et al*., 2017; MILLS *et al*., 2011). No momento do diagnóstico também são frequentes sintomas sistêmicos como mal-estar, febre, astenia e anorexia. Em crianças é típico o retardo do crescimento ou da maturação puberal (FERRÉ *et al*., 2017).

Os efeitos inflamatórios da DC podem se estender além do lúmen intestinal, causando abscessos, fissuras e fístulas, sendo capaz de afetar órgãos fora do TGI (VEAUTHIER *et al*., 2018). Aproximadamente 50% apresentam manifestações extraintestinais, principalmente articulares, cutâneas ou oculares (FERRÉ *et al*., 2017), que podem preceder o diagnóstico, tais como artrite, uveíte, episclerite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, colangite esclerosante e espondilite anquilosante, havendo inclusive relatos de acometimento da vesícula biliar e do pâncreas (ABRAHÃO *et al*., 2001). Algumas dessas manifestações, como eritema e artrite nodosa pauciarticular de grandes articulações, estão associados a doença intestinal ativa. Outras, tais como artropatias axiais ou colangite esclerosante primária, são independentes da atividade da doença (TORRES *et al*., 2017).

Na anamnese, além de verificar e avaliar as características dos sintomas mais frequentes, pesquisas sobre fatores de risco relacionados a DC são necessárias, como tabagismo, história familiar, uso de medicações, consumo de álcool ou drogas, viagem para áreas endêmicas de parasitas ou ingestão de produtos em mau estado

de conservação. É importante também saber sobre a existência de doenças extraintestinais prévias que podem orientar o diagnostico, principalmente com manifestações articulares ou lesões perianais (FERRÉ *et al*., 2017).

O exame físico deve avaliar os sinais de toxicidade sistêmica, desnutrição, desidratação, anemia ou má absorção. Os pacientes podem ter uma massa dolorosa no quadrante inferior direito, representando alças intestinais espessadas, mesentério espessado ou um abscesso. O exame da região perianal deve ser rotina nos pacientes com DC estabelecida ou suspeita, já que a doença pode se manifestar como lesões de pele (ulcerações e cicatrizes), lesões do canal anal (estenose, fissuras e úlceras) e fístulas com ou sem abscessos (TORRES *et al*., 2017).

A inflamação intestinal crônica pode levar ao desenvolvimento de complicações intestinais, como estenoses, fístulas e abscessos. Isso pode resultar em alguma perda da função intestinal (LICHTENSTEIN *et al*., 2018).

Na DC esofágica, a maioria dos casos são assintomáticos ou com sintomas leves e inespecíficos do TGI superior semelhantes à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). O terço distal do esôfago é o mais comumente afetado, com 80% dos pacientes tendo envolvimento distal isolado, enquanto 15% têm envolvimento distal e de terço médio, e 5% têm o esôfago inteiro envolvido (LAUBE *et al*., 2017).

O acometimento esofágico progride em três fases. A fase inicial envolve inflamação, edema, erosões e úlceras lineares. Isso, então, evolui para lesões estenóticas com pontes de umcosa, seguido por disfagia progressiva, odinofagia, vômito, dor epigástrica, refluxo ácido, dor torácica e perda de peso na fase final (LAUBE *et al*., 2017). Ocasionalmente, os pacientes já apresentam doença avançada, com fístulas, disfagia progressiva e estenoses secundárias a inflamações crônicas (SCHWARTZBERG *et al*., 2019).

Os desafios de diagnosticar e relatar a esofagite de Crohn existem por duas razões principais: primeiro, por assemelhar-se a sintomas como esofagite erosiva ou refluxo ácido; e segundo, pelos achados histológicos serem inespecíficos (SCHWARTZBERG *et al*., 2019).

Diagnóstico

A DC é diagnosticada clinicamente e não existem características patognomônicas. Critérios endoscópicos, radiográficos e histológicos com evidência de inflamação intestinal crônica estarão presentes (LICHTENSTEIN *et al*., 2018).

Diagnóstico laboratorial

No que tange à investigação laboratorial, é comum a elevação de reagentes de fase aguda como PCR, VHS e trombocitose (FERRÉ *et al*., 2017). A PCR tem meia-vida curta de 19 horas e, por isso, as concentrações séricas diminuem rapidamente, tornando-a um marcador útil para detectar e monitorar a inflamação (LICHTENSTEIN *et al*., 2018).

Anemia é um achado frequente, logo, o monitoramento periódico da hemoglobina e do hematócrito é indispensável. Além disso, é fundamental avaliar déficits nutricionais, uma vez que a DC pode cursar com carência de ferro, folato e de 25-hidroxi-vitamina D, além de hipoalbuminemia (VEAUTHIER *et al*., 2018). Assim, é prudente o rastreamento dessas condições (FERRÉ *et al*., 2017). Em caso de acometimento ileal ou ressecção cirúrgica extensa, pode ocorrer deficiência de vitamina B12 (VEAUTHIER *et al*., 2018).

A bioquímica do fígado também possui relevância na tentativa de detectar a associação com colangite esclerosante primária e os possíveis efeitos adversos dos medicamentos usa-

dos no tratamento (FERRÉ *et al*., 2017; VEAUTHIER *et al*., 2018).

Outro marcador cada vez mais utilizado na prática clínica é a calprotectina fecal, uma proteína de ligação ao cálcio presente no citoplasma de neutrófilos, que é útil na triagem de pacientes suspeitos, bem como no monitoramento do grau de atividade e na resposta ao tratamento, já que guarda íntima relação com a inflamação e tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DII (FERRÉ *et al*., 2017; TORRES *et al*., 2017). Por não ser específica da DC, tal proteína terá mais valor quando seus resultados forem normais, com o intuito de descartar a presença de inflamação (FERRÉ *et al*., 2017).

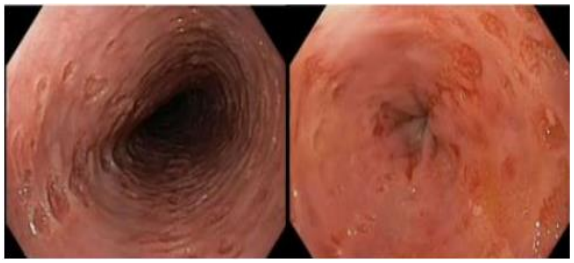
Existem testes sorológicos que determinam a presença de ASCA ou anticorpos contra a porina C da membrana externa de Escherichia coli, porém, por não serem precisos o suficiente, não são utilizados rotineiramente para o diagnóstico da doença (FERRÉ *et al*., 2017).

Diagnóstico por imagem

Endoscopia digestiva alta (EDA) e exames de imagem, incluindo Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e Ultrassonografia (USG), são ferramentas essenciais para o diagnóstico e monitoramento da DC. Os procedimentos endoscópicos permitem a visualização direta e o acesso ao lúmen intestinal, a realização de biópsias e intervenções terapêuticas, além de serem úteis no rastreamento do câncer colorretal no caso da ileocolonoscopia (VEAUTHIER *et al*., 2018).

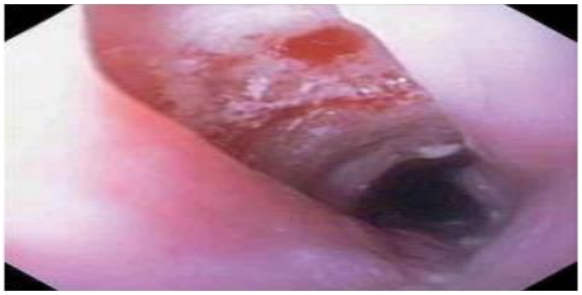
O exame endoscópico pode revelar alterações tais como erosões (Figura 1), úlceras lineares (**Figura 4.2**) ou aftóides, nódulos, espessamento de pregas, eritema em placas ou estenoses (**Figura 4.3**) nos casos mais graves, sendo o duodeno o segmento mais frequentemente acometido, seguido pelo antro gástrico (ABRAHÃO *et al*., 2001). A EDA não é indicada de rotina em adultos que não apresentam sintomas gastrintestinais superiores (TORRES *et al*., 2017). O achado endoscópico de inflamação apresenta-se com distribuição irregular afetando o íleo terminal ou segmentos distintos do cólon, geralmente preservando o reto. As lesões típicas variam de aftas milimétricas a úlceras lineares e serpiginosas de diferentes tamanhos e profundidades, dando origem a uma mucosa com aspecto de "pedras em calçamento" (FERRÉ *et al*., 2017).

Figura 4.1 Erosões esofágicas à EDA



Fonte: *Isaacs KL, 2007*[6]

Figura 4.2 Úlceras lineares esofágicas à EDA



Fonte: LAUBE R, *et al*., 2017

Figura 4.3 Estenose e fístulas esofágicas à EDA

Fonte: LAUBE R, *et al*., 2017

A cápsula endoscópica é um método não invasivo, capaz de examinar todo o intestino delgado, sendo especialmente útil quando a endos-

copia e a colonoscopia não evidenciaram alterações, apesar da sintomatologia sugestiva. Tem valor preditivo negativo elevado, no entanto, não permite realização de biópsias ou intervenções (VEAUTHIER *et al*., 2018; TORRES *et al*., 2017).

As características histológicas sugestivas incluem um infiltrado inflamatório focal, irregular, descontínuo e transmural crônico e preservação de células caliciformes. Agregados linfóides transmurais e metaplasia da glândula pilórica são achados comuns (TORRES *et al*., 2017). Granuloma não caseoso na lâmina própria também pode ser encontrado e seu achado isolado permite a confirmação do diagnóstico de DC. Outros achados sugestivos são linfangiectasias e folículos linfóides na profundidade da mucosa, abscesso de criptas, displasia epitelial e fibrose mucosa e submucosa combinadas (FERRÉ *et al*., 2017; ABRAHÃO *et al*., 2001).

Métodos de imagem complementam a endoscopia já que podem identificar patologia extraluminal e examinar o trato gastrointestinal não acessível pelos instrumentos invasivos. Os estudos por TC fornecem resultados mais consistentes, porém possuem como malefício a exposição à radiação. Já a RNM, apesar de não possuir esta desvantagem, apresenta custo elevado e menor disponibilidade, mas é o teste com maior sensibilidade e especificidade para avaliação da doença perianal (VEAUTHIER *et al*., 2018; FERRÉ *et al*., 2017).

A USG, técnica simples e inócua, amplamente disponível e bem tolerada por pacientes, permite detectar espessamento da parede intestinal, linfadenopatia regional e complicações como abscessos ou coleções. É útil principalmente na exploração do íleo terminal, cólon ascendente e descendente e sigmoide (FERRÉ *et al*., 2017), porém sua precisão é menor para doença proximal, e as interposições de gás frequentemente levam à exploração incompleta (TORRES *et al*., 2017). A administração de contraste ou o uso de doppler aumentam sua sensibilidade e especificidade, de modo que nas mãos de especialistas é semelhante à RNM ou TC (FERRÉ *et al*., 2017).

Acerca da DC esofágica, o diagnóstico deve ser considerado em pacientes que apresentam sintomas esofágicos e outras manifestações intestinais da doença. Além disso, é fundamental a avaliação endoscópica com biópsia e exclusão de DRGE. Em pacientes com DC isolada do esôfago, a ressecção pode ser necessária para o diagnóstico. Em doenças mais complicadas, estenoses e fístulas podem ser encontradas (ISAACS, 2007).

Classificação

Uma vez estabelecido o diagnóstico, os pacientes devem ser fenotipados de acordo com a Classificação de Montreal e rastreados para manifestações extraintestinais e doenças autoimunes associadas (BAUMGART *et al*, 2021).

A Classificação de Montreal (**Quadro 4.1**) categoriza os pacientes com base na idade do diagnóstico, da localização da doença e do padrão comportamental (**Figura 4.4).** Têm-se 35 a 45% dos pacientes com íleo terminal e cólon afetados, 30% apenas o intestino delgado (geralmente a nível do íleo) e 20% apenas o cólon. O acometimento isolado do TGI superior foi observado em menos de 5% dos casos. Embora a localização permaneça estável após o diagnóstico, o padrão muda ao longo do tempo, evoluindo geralmente desde um padrão inflamatório a estenosante ou fistulizante. A combinação das 3 variáveis incluídas na classificação tem mostrado utilidade prognóstica, e é por isso, que é usado na prática clínica diária (FERRÉ *et al*., 2017).

Existem índices de atividade clínica, endoscópica e mista. São usados para quantificar o grau de inflamação intestinal. Os índices clíni-

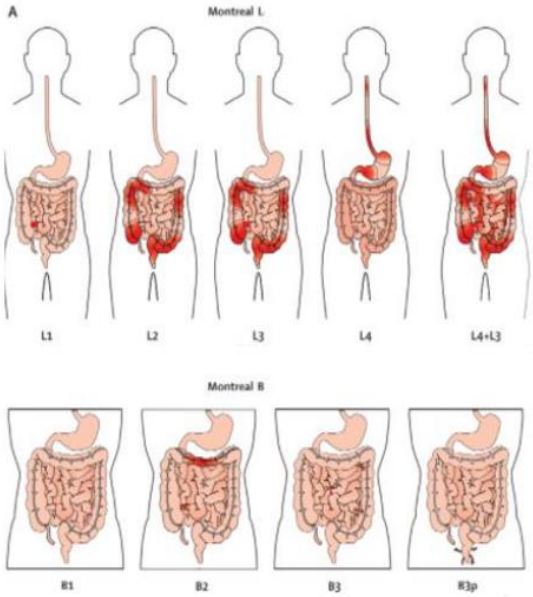
cos mais comumente usados no padrão inflamatório são o Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI), que classifica a gravidade com base nos seguintes parâmetros medidos ao longo de 7 dias: número de fezes ou líquidas, uso de medicação antidiarreica (0 ou 1), dor abdominal (0 a 3), bem-estar geral (0 a 4), número de manifestações extraintestinais, massa abdominal (0, 2 ou5), hematócrito (% de redução do esperado) e peso corporal (% de redução do esperado). As pontuações obtidas para cada parâmetro são multiplicadas por um fator predefinido e os produtos são somados para dar uma pontuação final. (FERRÉ *et al*., 2017).

Quadro 4.1 Classificação de Montreal

IDADE DO DIAGNÓSTICO	
< 16 anos	A1
17 – 40 anos	A2
> 40 anos	A3
LOCAL DA DOENÇA	
Íleo	L1
Cólon	L2
Íleo e Cólon	L3
TGI superior isolado	L4
COMPORTAMENTO DA DOENÇA	
Sem estenose e sem fístula	B1
Estenose	B2
Fístula	B3
Doença perianal	P

Fonte: adaptado Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L, 2017

Figura 4.4 Ilustração da Classificação de Montreal



Fonte: adaptado Baumgart DC, Sandborn WJ, 2012

As pontuações variam de 0 a aproximadamente 600. CDAI abaixo de 150 é geralmente considerado como doença quiescente, enquanto acima de 450 geralmente significa doença muito grave (MILLS *et al.*, 2011).

O índice de Harvey Bradshaw (Tabela 1) é o mais simples e, portanto, o mais usado na prática clínica de rotina (FERRÉ *et al*., 2017). Utiliza como critérios: bem-estar geral, dor abdominal, número de fezes líquidas, massa abdominal e complicações e varia de 0 a 25, com remissão definida como pontuação inferior a 5 (MILLS *et al*., 2011).

Tabela 4.1 Índice de Harvey Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	**Soma dos escores das variáveis de 1 a 5**

Fonte: Ministério da Saúde, 2017

O Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) é uma ferramenta validada de qualidade de vida relacionada à saúde. Contém 32 questões, divididas em quatro domínios de saúde: sintomas intestinais (10 questões), sintomas sistêmicos (5 questões), função emocional (12 questões) e função social (5 questões). A pontuação total do IBDQ varia de 32 a 224, com pontuações mais altas refletindo melhor bem-estar (MILLS *et al*., 2011).

Devido à grande diversidade nos critérios diagnósticos da DC proximal, NUGENT e ROY propuseram, em 1989, os seguintes critérios, adotados desde então: 1- presença histológica de granulomas não-caseosos no TGI superior, sem evidências de doença sistêmica

granulomatosa e/ou 2- DC de intestino delgado ou grosso e achados radiológicos e/ou endoscópicos de inflamação difusa do TGI superior consistente com DC (ABRAHÃO *et al*., 2001).

Diagnósticos Diferenciais

Diversas são as afecções que se enquadram no diagnóstico diferencial da DC. Qualquer condição que engloba os principais sinais e sintomas da doença (diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal) deve ser aventada no leque de hipóteses, sobretudo quadros infecciosos e inflamatórios, como parasitoses, tuberculose, apendicite, diverticulite, síndrome do intestino irritável, doença celíaca, pancreatite crônica, entre outros (LICHTENSTEIN *et al*., 2018). Para pacientes com diarreia (especialmente com sintomas agudos), estudos de fezes são realizados para avaliar patógenos entéricos (*Shigella*, *Salmonella*, *Campy-lobacter*, *Escherichia coli* O157: H7), *Yersinia*, *Clostridioides* (anteriormente *Clostridium*, incluindo *difficile*), parasitas e amebíase. Neoplasias também podem mimetizar a apresentação da DC, sobretudo o câncer colorretal e linfoma de intestino delgado. O destaque, no entanto, encontra-se na RCU, que compartilha com a DC inúmeras semelhanças. Por isso, pode ser difícil distingui-las, principalmente quando apenas o cólon é afetado (LICHTENSTEIN *et al*., 2018).

A RCU é caracterizada por episódios recorrentes de inflamação limitados à camada mucosa do cólon (Quadro 2). Geralmente envolve o reto e pode se estender de forma proximal e contínua para envolver outras partes do cólon. Os achados endoscópicos são inespecíficos e incluem uma perda de marcações vasculares devido ao ingurgitamento da mucosa, dando-lhe uma aparência eritematosa. Além disso, granularidade da mucosa, petéquias, exsudatos, edema, erosões, friabilidade ao toque e sangramento espontâneo podem ocorrer. Casos mais graves podem estar associados a macro ulcerações, sangramento e exsudatos abundantes (PEPPERCOM *et al*., 2020).

Quadro 4.2 Comparação entre DC e RCU

Característica	Doença de Crohn	Retocolite Ulcerativa
Localização	Qualquer região do TGI	Lesões contínuas, começando no reto; geralmente acontece somente no cólon
Acometimento	Transmural	Somente mucosa e submucosa
Colonoscopia	Lesões salteadas, pedras em calçamento, ulcerações, estenoses	Pseudopólipos, áreas de inflamação contínua
Anemia	+	++
Dor abdominal	++	+
Sangramento Retal	+	++
Risco de câncer de cólon	++	++++

Fonte: adaptado Veauthier B & Hornecker JR, 2010

As características da biópsia sugestivas de RCU incluem abscessos, ramificação, encurtamento, desordem e atrofia de cripta. Anormalidades das células epiteliais, incluindo depleção de mucina e metaplasia de células de Paneth, podem ser observadas. Os sinais inflamatórios incluem aumento da celularidade da lâmina própria, plasmocitose basal, agregados linfóides basais e eosinófilos da lâmina própria. Embora nenhum desses achados seja específico para a RCU, a presença de dois ou mais sugere fortemente tal diagnóstico (PEPPERCOM *et al*., 2020).

A gravidade pode ser avaliada através da Classificação de Montreal com base na frequência e gravidade da diarreia e na presença de sintomas sistêmicos e anormalidades laboratoriais, além do sistema de pontuação de Mayo que varia de 0 a 12, com pontuações mais altas indicando doença mais grave (PEPPERCOM *et al*., 2020).

Os diagnósticos diferenciais da DC esofágica incluem DRGE, malignidade, esofagite eosinofílica e infecções do esôfago, como pelo Citomegalovírus (CMV) (ISAACS, 2007).

Na DRGE os sintomas típicos são pirose e regurgitação ácida, que ocorrem em geral após

a refeição. Outras manifestações clínicas, atípicas, são dor torácica não coronariana, tosse, disfonia, pigarro, sensação de globo faríngeo, errosão dental, aftas e halitose. A EDA é o exame de escolha na avaliação de pacientes com sintomas da DRGE, tendo indicação naqueles com sintomas crônicos, com idade superior a 40 anos e com sinais de alarme, tais como disfagia, odinofagia, perda de peso, hemorragia digestiva, náusea, vômitos e história familiar de câncer (HENRY, 2014).

Entre os pacientes com câncer de esôfago, a obstrução pelo tumor causa disfagia progressiva, muitas vezes acompanhada de perda de peso. A disfagia geralmente ocorre quando o diâmetro do lúmen esofágico é menor que 13 mm (redução de aproximadamente 70% do diâmetro luminal), o que indica, no mínimo, doença localmente avançada. A perda de peso se deve a mudanças na dieta para acomodar a disfagia, e a anorexia relacionada ao tumor. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam odinofagia (SALTZMAN *et al*., 2020).

A esofagite eosinofílica é uma doença relativamente nova que atingiu uma incidência semelhante à da DC e da RCU. Isso se aplica tanto a crianças com sintomas inespecíficos, mas potencialmente debilitantes, quanto a adultos que passaram anos compensando comportamentalmente estreitas estenoses esofágicas. A patogênese está sendo rapidamente desvendada e é baseada no início de uma resposta alérgica do tipo II a antígenos alimentares específicos, levando a densa eosinofilia, inflamação crônica e fibrose esofágica (KATZKA, 2020).

A infecção por CMV no esôfago se assemelha ao acometimento pela DC, já que também pode cursar com esofagite e evoluir para estenose (SHETH *et al*., 2010). Em pacientes com colite por CMV, as manchas convencionais de hematoxilina e eosina revelam células aumentadas que são frequentemente duas a quatro vezes maiores do que as células circundantes, geralmente com grandes inclusões intra-nucleares eosinofílicas, às vezes circundadas por um halo claro e inclusões citoplasmáticas menores. A coloração com imunoperoxidase deve ser realizada para confirmar a suspeita de CMV (PEPPERCOM *et al*., 2020).

Tratamento

O objetivo terapêutico é alcançar a remissão tanto clínica quanto endoscópica, que está relacionada a uma melhor evolução da doença. Para isso, uma nova estratégia foi proposta, que consiste na utilização de tratamentos mais agressivos desde o início dos sintomas (FERRÉ *et al*., 2017). Entretanto, antes de iniciar a terapia medicamentosa, é fundamental que o paciente tenha entendimento sobre a patologia e sobre a importância da adesão ao tratamento, seja ela através de mudanças nos hábitos de vida, como dieta e cessar o tabagismo, até o uso correto das medicações (LICHTENSTEIN *et al*., 2018).

A escolha do medicamento inicial é direcionada pelo fenótipo, atividade da doença, comorbidades e outras características individuais do fármaco e do paciente. A seleção deve ter como objetivo equilibrar a eficácia com efeitos colaterais e complicações. Como nenhum tratamento disponível corrige a base genética subjacente a essa doença crônica, a maioria dos médicos acredita que os pacientes precisam de um tratamento de longo prazo (BAUMGART *et al*, 2021).

Pacientes com DC apresentam risco aumentado de câncer, osteoporose, anemia, deficiências nutricionais, depressão, infecção e eventos trombóticos. A maximização das medidas de prevenção é essencial no cuidado desses doentes (VEAUTHIER *et al*., 2018). Inicia com a seleção de medicamentos apropriados para a situação clínica específica e a triagem de infecções ativas antes do início dos medicamentos imunossupressores, incluindo esteróides e agentes biológicos. Atenção especial deve ser dada à tu-

berculose, hepatite infecciosa, CMV ou infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e Clostridium difficile. Outro aspecto importante é garantir um status de vacinação atualizado antes da terapia, de acordo com as recomendações das autoridades anualmente para pessoas com imunodeficiências primárias e secundárias (BAUMGART *et al*, 2021).

O suporte nutricional é fundamental no tratamento dos pacientes em função da maior demanda energética, principalmente antes da cirurgia. Além disso, a nutrição enteral é recomendada como primeira linha na indução da remissão em pacientes pediátricos (FERRÉ *et al*., 2017).

Antibióticos são indicados em caso de complicações sépticas, supercrescimento bacteriano ou doença perianal. Um estudo recente mostrou que a rifaximina em doses de 800 mg/dia pode induzir a remissão em surtos leves a moderados (KASPER, 2017; GOLDMAN *et al*., 2014).

O papel dos 5-aminossalicilatos (mesalazina, sulfassalazina) mudou com o tempo. Os estudos mais recentes não mostraram utilidade no tratamento da DC em comparação com o placebo, por isso não são atualmente recomendados de forma geral. No entanto, eles mostraram um discreto benefício na doença leve do cólon, onde poderia ser indicada por via oral (FERRÉ *et al*., 2017).

Glicocorticóides são o tratamento de primeira linha para induzir a remissão da doença aguda (MILLS *et al*., 2011). No acometimento ileocecal, budesonida oral (glicocorticóide de ação local com baixa biodisponibilidade sistêmica) na dose de 9 mg/dia é o medicamento de primeira linha no surto leve a moderado. Nos casos em que não é eficaz ou na DC de outro local, são utilizados glicocorticóides sistêmicos em doses equivalentes a 1 mg/kg/dia de prednisona oral (FERRÉ *et al*., 2017). Prednisolona ou metilprednisolona são geralmente recomendadas para doença grave ou mais extensa devido à sua eficácia superior (MILLS *et al*., 2011). A redução das doses deve ser feita de maneira gradual entre 8 e 12 semanas, de acordo com a gravidade e com resposta ao tratamento, já que uma redução mais rápida está associada a maiores taxas de recorrência. Em casos de surto grave ou falta de resposta aos glicocorticóides orais sistêmicos, está indicada a hospitalização e administração de cortiçosteróides intravenosos na dose de 1 mg/kg/dia (FERRÉ *et al*., 2017).

A resposta ao tratamento pode incluir duas apresentações distintas: a corticorrefratariedade, que é definida como a presença de doença inflamatória, apesar do tratamento com prednisona (ou um equivalente) em doses completas (1 mg/kg/dia) durante um período de 4 semanas; e corticodependência, que é definida como a incapacidade de reduzir os glico-corticóides abaixo da dose equivalente a prednisona 10 mg/dia (ou budesonida 3 mg/dia) nos primeiros 3 meses do início do tratamento sem recorrência dos sintomas; ou com a presença de recidiva nos primeiros 3 meses desde a interrupção dos corticosteroides (FERRÉ *et al*., 2017).

Glicocorticóides não são eficazes para manter a remissão da doença e têm efeitos colaterais significativos. Os primeiros são o aparecimento de acne, estrias na pele, edema ou "face de lua cheia", distúrbios de humor e de sono, dispepsia e intolerância à glicose. Efeitos secundários relacionados ao seu uso prolongado são o aparecimento de catarata, osteoporose, osteonecrose da cabeça femoral, miopatias e aumento do número de infecções, além do que a retirada abrupta após tratamento prolongado pode levar a insuficiência adrenal aguda. Quando a duração do tratamento é superior a 6 semanas, deve-se administrar cálcio e vitamina D suplementares (FERRÉ *et al*., 2017).

Os imunomoduladores são usados na DC ativa como um tratamento adjuvante, visto que têm ação muito eficaz (mesmo tendo um início

de ação relativamente lento) (VEAUTHIER *et al*., 2018), então seu papel principal é como tratamento de manutenção. Azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia por via oral é a escolha quando se atingiu a remissão de um primeiro surto com corticosteróides sistêmicos, enquanto a mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia é usada geralmente nos que apresentam intolerância à azatioprina (exceto em pacientes com citopenia ou pancreatite) (FERRÉ *et al*., 2017).

Em caso de recaída em um paciente que já está recebendo tiopurinas deve-se considerar falta de adesão ao tratamento, possível subdosagem ou resistência à essas drogas. Além disso, devem ser usadas com cautela, especialmente em pacientes com menos de 35 anos ou de idade avançada, visto que foi associado a um risco aumentado de linfoma, câncer de pele não melanoma e displasia cervical (FERRÉ *et al*., 2017). A azatioprina e a mercaptopurina são eficazes na indução da remissão e na cicatrização de fístulas na DC, desde que sejam administradas pelo menos 17 semanas de tratamento (MILLS *et al*., 2011).

O metotrexato também é eficaz como tratamento de manutenção e é geralmente usado na dose de 15 mg/semana intramuscular em pacientes nos quais a remissão foi alcançada com este mesmo medicamento (dose inicial de 25 mg/semana) e nos intolerantes ou refratários às tiopurinas.

Tanto as tiopurinas quanto o metotrexato são indicados nos casos de corticodependência, uma vez que permitem a retirada de cortiçosteróides e a manutenção da remissão em aproximadamente 50% dos casos. A duração do tratamento não deve ser inferior a 4 anos, já que está associado a um risco aumentado de recidiva (FERRÉ *et al*., 2017).

O TNF é eficaz na indução e manutenção da remissão na DC em pacientes de risco moderado a alto ou naqueles com resposta inadequada a corticosteróides e imunomoduladores (VEAUTHIER *et al*., 2018; MILLS *et al*., 2011). Infliximabe, adalimumabe e certolizumabpegol mostraram eficácia e perfil de efeitos adversos semelhantes, então a escolha de um ou outro medicamento depende da disponibilidade em cada centro, da experiência do médico, da via de administração, da preferência do paciente e dos custos (FERRÉ *et al*., 2017). O início da ação e o benefício clínico são frequentemente observados dentro de duas semanas do início da terapia (VEAUTHIER *et al*., 2018). Além disso, inúmeras análises têm demonstrado maior eficácia quando o anti-TNF é iniciado dentro dos primeiros 2 a 5 anos de evolução (FERRÉ *et al*., 2017).

No caso de um surto grave em um paciente sob tratamento imunomodulador também será indicado a associação com um medicamento anti-TNF. Tratamento combinado com infliximabe (um inibidor de citocinas) e azatioprina diminui a exposição aos corticosteróides, resultando em menos efeitos adversos, e reduz a taxa de imunogenicidade contra os agentes anti-TNF (VEAUTHIER *et al*., 2018; FERRÉ *et al*., 2017).

A perda de resposta aos anti-TNFs deve ser gerenciada otimizando o tratamento com aumento da dose ou redução do intervalo de administração. Monitoramento dos níveis séricos e a detecção de anticorpos anti-TNF permitem orientar a estratégia terapêutica. Ocasionalmente, pode ser reduzida a imunogenicidade de anti-TNFs pela adição de uma droga imunossupressora. Ainda assim, se a otimização não for eficaz, é recomendado umdar para outro medicamento (FERRÉ *et al*., 2017).

O infliximabe e adalimumabe também estão indicados na doença perianal após falha do tratamento com antibióticos e imunossupressores. Em pacientes com reaparecimento da clínica, a região perianal deve ser cuidadosamente

explorada para avaliar a presença de abscesso (FERRÉ *et al*., 2017).

A principal limitação dessas drogas é o aumento do número de infecções oportunistas, e por isso, antes do início do tratamento, é fundamental verificar a imunidade do paciente, bem como descartar tuberculose latente combinando histórico médico e radiografia de tórax. Por outro lado, estão associadas ao risco aumentado de melanoma e linfoma (este último quando administrado juntamente com tiopurinas) (FERRÉ *et al*., 2017).

Vedolizumabe e ustequinumabe são anticorpos monoclonais eficazes na indução e na manutenção da DC moderada a grave. São indicados, fundamentalmente o primeiro deles, nos casos de intolerância, falta de resposta ou perda de resposta aos corticosteróides, imunossupressores e anti-TNF. Ambos parecem drogas seguras, entretanto, os efeitos a longo prazo ainda não foram avaliados (FERRÉ *et al*., 2017). Vedolizumabe é um agente anti-integrina e é preferido devido à sua especificidade para o tráfego de leucócitos no intestino e demonstrou eficácia em alcançar resposta clínica e remissão livre de cortiços-teróides. Todos os anticorpos monoclonais aumentam o risco de determinados tipos de câncer e infecções, incluindo a reativação da tuberculose (VEAUTHIER *et al*., 2018).

Pelo menos 50% das pessoas com DC requerem tratamento cirúrgico durante os primeiros 10 anos da doença, e aproximadamente 70% a 80% necessitam de cirurgia durante a vida (MILLS *et al*., 2011). A cirurgia geralmente é necessária para tratar fístulas, abscessos e doença perianal. Outras indicações incluem doença resistente a medicamentos, perfuração, obstrução, estenoses, sangramento descontrolado, displasia e malignidade (VEAUTHIER *et al*., 2018).

A ressecção precoce pode ser uma opção para pacientes com doença confinada à região ileocecal que desejam minimizar os efeitos adversos da terapia medicamentosa. Estritoplastia e dilatação endoscópica são alternativas à ressecção para o tratamento de estenoses (VEAUTHIER *et al*., 2018).

Após a ressecção cirúrgica, a terapia profilática deve ser considerada para prevenir a recorrência. Os dados atuais mostram que os agentes anti-TNF são mais eficazes. Antibiótico (metronidazol), mesalazina e tiopurinas também são úteis na prevenção da recorrência pós-operatória (VEAUTHIER *et al*., 2018).

A fistulização perianal é classificada como simples ou complexa. A doença simples é tratada com drenagem cirúrgica de abscessos e antibioticoterapia (comumente metronidazol associado ou não a ciprofloxacino). A doença complexa requer primeiro a drenagem cirúrgica dos abscessos seguida pela terapia com um agente anti-TNF. A adição de ciprofloxacino ou tiopurinas pode potencializar o efeito desses agentes (VEAUTHIER *et al*., 2018).

As evidências para o manejo de outras fístulas (por exemplo, enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, enteroginecológicas) são limitadas. Quando o tratamento é necessário, geralmente requerem intervenção cirúrgica. Agentes anti-TNF, tiopurinas e tacrolimus também podem trazer benefícios (VEAUTHIER *et al*., 2018).

No que se refere à DC esofágica, o quadro leve deve ser tratado com supressão ácida e um curto período de esteróides. Na doença moderada a grave deve ser tratada agressivamente com supressão ácida, um ciclo mais longo de esteróides e consideração de terapia imunossupressora com 6-mercaptopurina ou azatioprina. A terapia com infliximabe ou outro TNF também pode ser considerada em pacientes refratários para tentar prevenir as complicações de estreitamento e formação de fístula (ISAACS, 2007).

Naqueles pacientes que desenvolvem estenose do esôfago, o tratamento com dilatação por balão ou vela de Savary-Gilliard, seguida pela injeção de um esteróide de ação prolongada, como a triancinolona, ajudará a aliviar os sintomas. A cirurgia pode ser necessária para sintomas refratários graves, mas apresenta alta morbidade nessa população (ISAACS, 2007).

Prognóstico

Dado o complexo equilíbrio entre risco e benefício de administrar um tratamento intensivo, é necessário identificar desde o momento do diagnóstico pacientes que são mais propensos a desenvolver uma doença grave com o aparecimento de complicações. Para isso, fatores clínicos de mau prognóstico foram identificados como idade de início precoce, localização ileocólica ou perianal, extenso envolvimento do intestino delgado, envolvimento do TGI superior ou do reto, padrões estenosante ou fistulizante precoces e tabagismo ativo (FERRÉ *et al*., 2017).

A DC é uma condição vitalícia, com períodos de doença ativa alternados com períodos de remissão. Causa deficiência significativa, com apenas 75% dos portadores sendo totalmente capazes de trabalhar no ano do diagnóstico, e 15% das pessoas impossibilitadas de trabalhar após 5 a 10 anos do diagnóstico (MILLS *et al*., 2011).

Tem-se maior risco de desenvolver câncer colorretal e de intestino delgado. As taxas de mortalidade entre pessoas com DC são ligeiramente mais altas do que naquelas sem a doença (MILLS *et al*., 2011).

Discussão

Informações quanto à epidemiologia de DC esofágica são escassas na literatura atual, devido não só a baixa prevalência da doença, como também pelo elevado índice de casos diagnosticados tardiamente. A maioria dos pacientes com esta patologia abre o quadro com manifestações intestinais, tipicamente com diarreia crônica. Dessa forma, considera-se inicialmente a hipótese de DII, que abrange tanto a DC quanto a RCU. O diagnóstico diferencial entre ambas as condições representa um desafio, uma vez que compartilham características semelhantes: a clínica inicial, as manifestações extraintestinais e as complicações. Portanto, deve ser realizada investigação minuciosa para elucidação através das particularidades de cada doença.

CONCLUSÃO

A DC esofágica é uma patologia rara, responsável por menos de 5% dos casos. Nota-se que há uma grande dificuldade de diferenciação diagnóstica entre as diversas etiologias de acometimento esofágico, o que resulta em condutas errôneas e mais tardias.

A compreensão clínica precoce, assim como a solicitação de exames complementares para identificar a presença de características sugestivas desta patologia, tornam o diagnostico oportuno e impedem o avanço da doença e o surgimento de complicações. Para isso, é de fundamental importância que a equipe médica seja capacitada para tal temática e considere a hipótese de DC esofágica em pacientes com sintomas do TGI superior, sobretudo nos previamente diagnosticados com manifestações intestinais.

Torna-se evidente a necessidade de mais pesquisas sobre a esofagite de Crohn para aprimorar o conhecimento acerca do manejo clínico e a condução mais apropriada de novos casos dessa doença, além de levar a uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHÃO, Jr.L.J. . *et al*. Doença de Crohn Gastroduodenal - relato de quatro casos e revisão da literatura. Arquivos de Gastroenterologia [revista em Internet], 2001. [acesso 5 de maio de 2021]; 38(1):57–62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000100011,2001.

AMMOURY, R.F. & PFEFFERKORN M.D. Significance of Esophageal Crohn Disease in Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Março 2011; 52(3):291, 2011.

BAUMGART, D.C. & SANDBOM, W.J. Crohn's disease. The Lancet [revista em Internet], 2012. [acesso 5 de maio de 2021]; 380(9853):1590–605. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60026-9/fulltext,2017.

FEAGANS, J, Victor D, Joshi V. Crohn Disease of the Esophagus: A Review of the Literature. Southern Medical Journal; 101(9):927, 2008.

FERRÉ, M.P.B. . *et al*. Enfermedad de Crohn. Medicina Clínica [revista em Internet], 2017. [acesso 5 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-enfermedad-crohnS0025775317308448, 2017.

GOLDMAN, L. *et al*. Medicina. 24ª ed. Saunders Elsevier, 2014.

HENRY, M.A.C.A. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. ABCD Arq. Bras. Cir. Dig; 27(3):210, 2014.

ISAACS, K.L. Crohn's Disease of the Esophagus. [publicação na web]; 2007 [acesso 5 de maio de 2021], 2007.

KASPER, D.L. Medicina Interna de Harrison. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2017.

KATZKA DA. Eosinophilic Esophagitis. Annals of Internal Medicine. 5 Maio 2020.

LAUBE, R. *et al*. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 6 Julho, 33(2):355, 2017.

LICHTENSTEIN, G.R. *et al*. Management of Crohn's Disease in Adults. The American Journal of Gastroenterology. 27 Março; 113(4):481, 2018.

MILLS, S.C. *et al*. Crohn's disease. BMJ Clinical Evidence. 2011; 04-416, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília: Ministério da Saúde, (Portaria Conjunta nº 14), 2017.

PEPPERCORN, M.A. & Kane, S.V. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Prognosis of Crohn Disease in Adults. UpToDate. 2020. [acesso 5 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-ofcrohn-disease-in-adults, 2020.

PEPPERCORN, M.A. & Kane, S.V. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Prognosis of Ulcerative Colitis in Adults. UpToDate. 2020. [acesso 5 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-ofulcerative-colitis-in-adults, 2020

PIMENTEL, A.M. *et al*. Crohn's Disease of Esophagus, Stomach and Duodenum. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 7 Março 10(2):35, 2019.

SALTZMAN, J.R. & GIBSON, M.K. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Staging of Esophageal Cancer. UpToDate. 2020. [acesso 5 de maio de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-ofesophageal-cancer, 2020.

SCHWARTZBERG, D.M. *et al*. Crohn's Disease of the Esophagus, Duodenum, and Stomach. Clinics Colon Rectal Surgery [revista em Internet], 2019. [acesso 5 de maio de 2021]; 32(4):231-242. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606321,2019.

SHETH, A. *et al*., Complete Esophageal Obliteration Secondary To Cytomegalovirus in AIDS Patient. Wiley Periodicals. Diseases Of The Esophagus, 2; 23(6):E32–4, 2010.

TORRES, J. *et al*., Crohn's disease. The Lancet [revista em Internet], 2017. [acesso 5 de maio de 2021]; 389(10080):1741–55. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31711-1/fulltext, 2021.

VEAUTHIER, B. & HORNECKER, JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. American Family Physician. 1 Dezembro, 98(11):661, 2018.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 5

DOENÇA DE CAROLI

CAIO WILLIAM GUIMARÃES[1]
RENAN HORISAWA ROSSI[1]
VIVIANE LOZANO ESPASANDIN[2]

[1]Discente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA).
[2]Docente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA) e de Propedêutica Médica da Universidade Estácio de Sá (IDOMED). Médica gastroenterologista da Prefeitura do Rio de Janeiro.

Palavras-chave:*Doença de Caroli; Ductos biliares; Fibrose hepática; Colangite secundária.*

INTRODUÇÃO

A doença de Caroli é uma patologia genetica rara, também chamada de ectasia cavernosa comunicante congênita da árvore biliar, cuja principal característica é a dilatação segmentar de grandes ductos biliares intra-hepáticos, vistos nos exames de imagem e no histopatológico, em forma de cistos. A forma clássica da doença é apresentada por episódios de colangite de forma recorrente sem a presença de fibrose periportal, diferentemente da síndrome de Caroli, que se refere à presença de fibrose hepática congênita associada, além das dilatações macroscópicas dos ductos biliares intra-hepáticos (CABRAL & MORGADO, 2017; NIAUDET, 2021; SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

Essa patologia pode ocorrer difusamente ou limitada, apresentando-se na forma de um saco, gerando estruturas císticas que se ligam à árvore biliar. O gene responsável é semelhante ao da doença renal policística autossômica recessiva, o PKH-D1. Dessa forma, normalmente, ambas as doenças coexistem. Geralmente a doença de Caroli é manifestada na adolescência e pode ocorrer sem a presença de história familiar, de forma esporádica, mesmo havendo relatos raros de casos de herança autossômica dominante e associação com doença renal policística autossômica dominante (PASSOS, *et al.*, 2017; UMAR *et al.*, 2021).

O diagnóstico precoce é muito importante, principalmente nos pacientes que apresentam colangite recorrente, a fim de que seja realizado o correto manejo, assim, evitando-se mais complicações. Um dos exames indicados, primeiramente, é a ultrassonografia (USG) de abdome, que evidencia as dilatações saculares dos ductos intra-hepáticos, caracteristicas dessa patologia (PASSOS, *et al.*, 2017; UMAR *et al.*, 2021).

O tratamento é multidisciplinar e dependerá da região acometida pela anormalidade biliar e das manifestações clínicas. Dessa forma, pode ser necessária uma terapia de suporte com antibióticos e, se indicado, tratamento endoscópico com Colangio-pancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) para corrigir obstrução ou impactação. Além disso, o tratamento definitivo é o cirúrgico, através do transplante hepático, nos casos em que há comprometimento bilateral do órgão na forma difusa da doença juntamente a alterações funcionais. No caso da forma limitada, comprometendo somente um lobo e sem alterações no parênquima, a ressecção hepática local está indicada (FAHRNER *et al.*, 2019; PASSOS, *et al.*, 2017; UMAR *et al.*, 2021).

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Definição

A doença de Caroli é uma doença congênita que resulta de dilatações saculares das vias biliares intra-hepáticas que podem ser segmentares ou difusas. Há duas formas de apresentação, a doença de Caroli na qual o comprometimento hepático congênito se limita à dilatação cística, e a síndrome de Caroli na qual coexiste fibrosehepática congênita (CABRAL & MORGADO, 2017; UMAR *et al.*, 2021).

Em 1906, essa patologia foi descrita pela primeira vez e, em 1958, foi nomeada como doença de Caroli pelo gastroenterologista francês Jacques Caroli. Ele a descreveu como "dilatação segmentar multifocal fusiforme ou sacular não obstrutiva dos ductos biliares intra-hepáticos". Atualmente, é conhecida como uma patologia que envolve o gene PKHD1, afetando a síntese de fibrocistina, que é uma proteína presente em diversos sistemas do organismo como as células tubulares renais, o pâncreas e os colangiócitos hepáticos. Alte-

rações fibro-císticas no fígado e nos rins são observadas quando há anormalidades geneticas nessa proteína. Com isso, a doença de Caroli comumente apresenta-se com doença renal policística autossômica recessiva associada (FERREIRA *et al.*, 2020; HABIB *et al.*, 2006; SWEENEY & AVNER, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

Epidemiologia

A doença de Caroli é uma patologia rara, portanto, os dados de incidência e prevalência não são amplamente conhecidos. A prevalência dessa doença parece estar aumentando, provavelmente em decorrência de um melhor conhecimento da patologia, assim como das melhorias no estudo de imagem transversal (MOSLIM *et al.*, 2015; PASSOS *et al.*, 2017). A doença de Caroli é menos comum que a síndrome de Caroli, com incidência de 1 para cada 1.000.000 de indivíduos (CABRAL & MORGADO, 2017; PASSOS *et al.*, 2017).

Em relação ao gênero, homens e mulheres são igualmente acometidos (MOSLIM *et al.*, 2015). Além disso, indivíduos com ascendência asiática são mais afetados. Mais comum de ocorrer em jovens, na adolescência, sendo que mais de 80% dos casos são manifestados antes dos 30 anos de idade (HABIB *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2020; UMAR *et al.*, 2021). Pacientes que recebem o diagnóstico pela primeira vez na segunda ou terceira décadas de vida costumam apresentar a síndrome de Caroli (MOSLIM *et al.*, 2015).

Fisiopatologia

Atualmente ainda não se conhece com exatidão a base fisiopatológica para a doença de Caroli. Sabe-se que ela apresenta uma umtação no gene PKHD1, responsável pela proteína fibrocistina, presente no cromossomo 6p12 e é expresso,principalmente, no rim e com níveis menores no fígado e no pâncreas (SHI & YANG, 2021; SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Foram observadas mais de 100 mutações nesse gene, sendo que a maioria dos pacientes acometidos possui heterozigosidade, ou seja, ambos os alelos possuem duas mutações diferentes, o que torna o gene anormal e gera uma fibrocistina defeituosa. Essa proteína pode estar envolvida na proliferação celular, diferenciação, interações da matriz celular e regulação da polaridade celular, apesar de sua função ainda permanecer incerta (SHI & YANG, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

No fígado, ela está presente nos cílios da parte luminal dos colangiócitos, sendo receptor essencial na via de sinalização da proteína que gerencia a composição da bile, identificando estímulos mecânicos, osmóticos e químicos, através de vias de sinalização intracelulares complexas, modificando o conteúdo da bile. Além disso, através do controle da proliferação celular, essa proteína também atua no desenvolvimento normal dos rins e do fígado. Assim, é possível compreender que uma anormalidade nessa proteína acarreta dano na estrutura do parênquima hepático, provocando grandes dilatações císticas, levando à fibrose hepática. Dessa forma, ocorre uma estase biliar por conta da dilatação cística, causando litíase intra-hepática e obstrução a passagem da bile (FERREIRA *et al.*, 2020; SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

Histopatologia

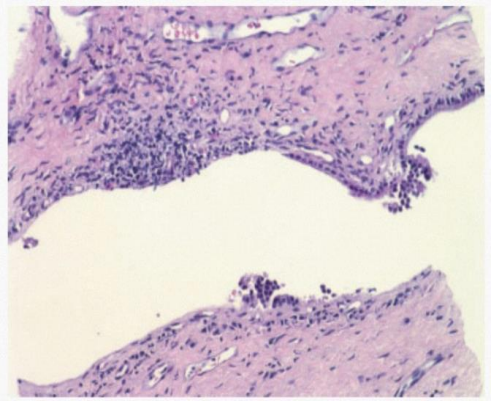
O gene defeituoso da fibrocistina se manifesta precocemente no desenvolvimento do órgão, acarretando a remodelação da placa ductal durante a embriogênese. À medida que a árvore biliar se ramifica e se aproxima dos tratos da veia porta, os efeitos da doença vão se manifestando e se elevam com o passar dos anos. Observa-se uma dilatação dos grandes ductos

biliares com inflamação periductal marcada, fibrose em ponte e protrusões de tecidos moles nos ductos dilatados, a nível microscópico (UMAR *et al.*, 2021). Esses ductos dilatados são revestidos por epitélio biliar podendo ser ulcerado, hiperplásico e circundado por um infiltrado imune contendo maior parte de macrófagos (SUCHY, 2021).

Essas dilatações são intraductais e possuem comunicação com a árvore extra-hepática, podendo ser limitada a um lobo hepático ou ser bilobar acometendo toda a árvore biliar intra-hepática. A forma unilobar corresponde a 80% dos casos, sendo o lobo esquerdo o mais acometido (MOSLIM *et al.*, 2015; SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

Quando se desenvolve a fibrose hepática congênita, é observada na microscopia aumento dos tratos portais e dos ramos da veia porta hipoplásica com ângulos de ramificações anormais, além da própria fibrose, **Figura 5.1** (UMAR *et al.*, 2021).

Figura 5.1 Histologia do fígado em paciente com doença de Caroli.



Fonte: Adaptado de HABIB *et al.*, 2006.

Manifestações Clínicas

A doença de Caroli pode acometer os rins e o fígado, logo, as manifestações clínicas dessa patologia são demostradas por complicações hepáticas e renais (UMAR *et al.*, 2021). Os primeiros sintomas costumam ser atípicos, dificultando o diagnóstico (LI *et al.*, 2020). A primeira forma de apresentação da doença é em neonatos através dos rins policísticos, já que são os órgãos mais afetados. Como há uma menor expressão do gene acometido da fibrocistina nos colangiócitos hepáticos em relação às células tubulares renais, as anormalidades no fígado costumam se manifestar mais tardiamente. Nessa doença, ocorre uma obstrução do fluxo biliar, devido à estase biliar e formação de lodo. Com isso, normalmente os indivíduos acometidos apresentam episódios de colangite bacteriana recorrente com dor abdomenal, febre, calafrios e icterícia. A hiperbilirrubinemia da colestase intra-hepática é responsável pelo prurido relatado pelos pacientes (HABIB *et al.*, 2006; SWEENEY & AVNER, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Raramente essa doença se manifesta em idade avançada. Indivíduos acometidos pela doença de Caroli estão mais propensos a desenvolverem o colangiocarcinoma em comparação com a população em geral. No exame físico, pode-se ter hepatomegalia, sensibilidade no quadrante superior direito com sinal de Murphy negativo e icterícia (CABRAL & MORGADO, 2017; PASSOS *et al.*, 2017; SUCHY, 2021).

Na síndrome deCaroli, a apresentação clínica comumente é decorrente de insuficiência hepática e hipertensão portal, podendo apresentar esplenomegalia, ascite, edema periférico, distúrbios de coagulação e varizes esofágicas e gástricas (CABRAL & MORGADO, 2017; PASSOS *et al.*, 2017; SUCHY, 2021).

Diagnóstico

O exame laboratorial costuma ser inespecífico, podendo evidenciar uma leucocitose com predomínio de neutrófilos, aumento da fosfatase alcalina (FA) sérica e da bilirrubina direta (SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Normalmente, na fase inicial da doença, pode-se apresentar exame consistente com colestase e síndrome inflamatória aguda. Durante a evo-

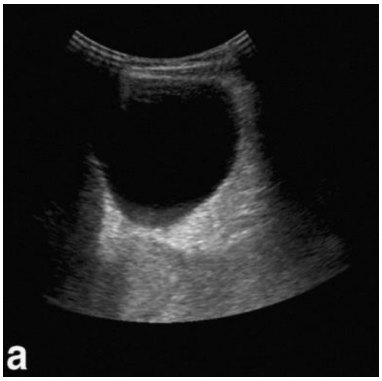
lução, manifestações de insuficiência hepatocelular podem ocorrer (SWEENEY & AVNER, 2021).

A função de síntese hepática inicialmente costuma ser preservada, contudo, pode ser afetada por dano hepático progressivo por conta da colangite recorrente e obstrução biliar. Os pacientes colestáticos podem desenvolver coagulopatia por má absorção de vitamina K (FERREIRA *et al.*, 2020; SUCHY, 2021).

Os diferentes exames de imagem normalmente apresentam os resultados semelhantes, sendo que o diagnóstico de doença de Caroli é evidenciado necessariamente pela presença de comunicações entre os cistos com a árvore biliar (MOSLIM *et al.*, 2015; UMAR *et al.*, 2021). A USG abdominal comumente é o primeiro exame solicitado e evidencia dilatações saculares dos ductos intra-hepáticos, parênquima hepático heterogêneo e hiperecogênico, áreas císticas anecóicas intrahepáticas e feixes fibrovasculares, **Figura 5.2**. No entanto, se for um caso de síndrome de Caroli também mostrará evidências de manifestações de hipertensãoportal, juntamente à esplenomegalia e ascite (FERREIRA *et al.*, 2020).

A tomografia computadorizada (TC) de abdome, além dessas alterações, também evidencia um fígado dismórfico com grandes dilatações (UMAR *et al.*, 2021).

Figura 5.2 USG mostrando uma cavidade cística no fígado.

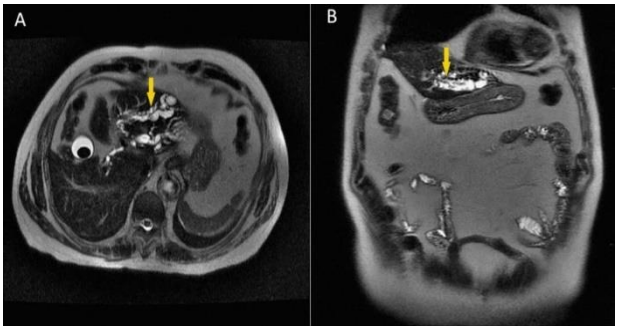


Fonte: Adaptado de MOSLIM *et al.*, 2015.

Frequentemente é observado um pequeno foco de forte realce de contraste dentro dos ductos intra-hepáticos dilatados, que marca o trato portal, sendo conhecido como "sinal de ponto central" (LI *et al.*, 2020; SUCHY, 2021). Além disso, também podem ser observados os canalículos do ducto biliar intra-hepático (SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Esses exames citados, associados à Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM), são considerados não invasivos para diagnosticar a doença. Os métodos mais invasivos são a CPRE e a colangiografia percutânea transhepática (CPT) que passaram a ser menos solicitados para o diagnóstico (SWEENEY & AVNER, 2021).

Quando são observadas dilatações fusiformes da árvore biliar o diagnóstico torna-se mais difícil de ser realizado, sendo necessário solicitar CPRM, **Figura 5.3**, ou CPRE para detectar doença cística extra-hepática e para confirmar a comunicação entre os cistos e os cistos intra-hepáticos com a árvore biliar (BADURA *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2020; SWEENEY & AVNER, 2021). A CPRE é solicitada como instrumento terapêutico, ajudando a visualizar melhor a malformação do ducto e os cistos de colédoco. A USG e a TC de abdome são consideradas modalidades diagnósticas de primeira linha para essa patologia (KHAN *et al.*, 2020).

Figura 5.3 CPRM mostrando (A) dilatação sacular da árvore biliar esquerda (seta) e (B)dilatação biliar no lobo hepático esquerdo (seta).



Fonte: Adaptado de CORREIA & MORGADO, 2017.

O diagnóstico da doença de Caroli não necessita de biópsia hepática para ser feito, diferentemente da síndrome de Caroli que precisa de confirmação histopatológica. Normalmente observa-se uma veia porta anormal com hipoplasia dos seus ramos juntamente com fibrose periportal, mas sem inflamação; e faixas largas de tecido de fibrose maduro e estruturas de ducto biliar distorcidas, características de fibrose hepática congênita (SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Além disso, é um exame útil para determinar o grau de cirrose, excluindo a presença de doença parenquimatosa adicional e no diagnóstico de colangiocarcinoma, se presente (MOSLIM *et al.*, 2015). Pacientes com colangite recorrente necessitam de um diagnóstico precoce da doença, a fim de fornecer uma melhor opção terapêutica como a ressecção hepática ou o transplante (FAHRNER *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2020).

Diagnóstico diferencial

Baseando-se nas manifestações clínicas, aguda ou colangite ascendente. Nos exames de imagem, é possível observar dilatações saculares que podem se assemelhar a cistos de colédoco, abscessos hepáticos e colangite esclerosante primária (UMAR *et al.*, 2021). O comtorno irregular dos cistos e a comunicação destes com a árvore biliar intra-hepática são fundamentais para diferenciar a doença de Caroli da doença hepática policística (MOSLIM *et al.*, 2015).

Os cistos de colédoco do tipo V são dilatações intra-hepáticas do sistema biliar, mas sem a anormalidade genética da doença de Caroli. No entanto, de acordo com a classificação de Todani, **Tabela 5.1**, a doença de Caroli é agrupada com os cistos de colédoco do tipo V (CORREIA & MORGADO, 2017; HABIB *et al.*, 2006; TALINI *et al.*, 2018).

Tabela 5.1 Classificação de Todani

I	Cisto limitado ao trato biliar extra-hepático
	IA - Dilatação sacular acometendo a porção distal do colédoco
	IB - Dilatação sacular limitada do ducto hepático comum e do colédoco
	IC - Dilatação fusiforme do ducto hepático comum e do colédoco
II	Divertículo extra-hepático, supra duodenal com vesícula biliar e ducto hepático comum normais
III	Divertículo intra duodenal (também chamada de coledococele)
IV	Dilatações dos ductos intra e/ou extra-hepáticos
	IV A - Dilatação fusiforme do ducto extra-hepático e cistos intra-hepáticos
	IV B - Múltiplas dilatações da árvore biliar extra-hepática, sem alterações intra-hepáticas
V	Dilatação múltipla do ducto biliar da parte intra-hepática (Doença de Caroli)

Fonte: Adaptado de TALINI *et al.*, 2018.

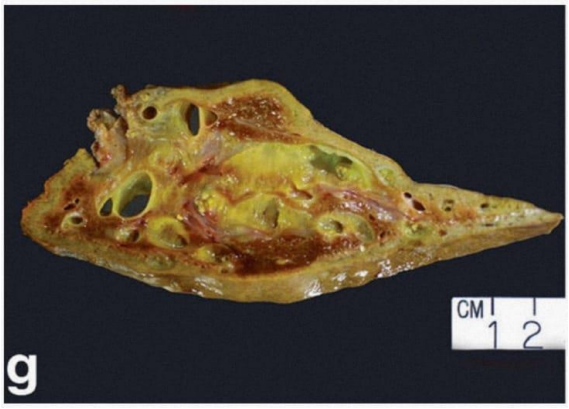
Tratamento

O tratamento dessa patologia é multidisciplinar, sendo a base terapêutica de suporte determinada pela forma de apresentação da doença. Na colangite por obstrução biliar e sepse é realizado tratamento com analgesia e antibiótico adequado para cobrir anaeróbicos e bastonetes gram-negativos (FAHRNER *et al.*, 2020; KHAN *et al.*, 2020; SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). Pode ser necessária drenagem da via biliar por meio da colocação de stent através da CPRE ou cateter tranchepático percutâneo na CPT (LI *et al.*, 2020; UMAR *et al.*, 2021). Esse procedimento costuma ser mais eficiente para drenar a obstrução intra-hepática, sendo que os pacientes geralmente necessitam de cateteres de demora com irrigação contínua, assim como a realização de sua troca (UMAR *et al.*, 2021). A drenagem realizada por meio da CPRE é útil no manejo

da icterícia, embora não cesse a progressão da doença, podendo estar relacionada com complicações sépticas (FAHRNER *et al.*, 2020; HABIB *et al.*, 2006; SWEENEY & AVNER, 2021).

O tratamento da colestase grave é feito com o uso do ácido ursodesoxicólico, levando à dissolução e melhora subsequente dos sintomas da hepatolitíase (KHAN *et al.*, 2020; UMAR *et al.*, 2021). Pacientes com colestase crônica devem receber suplementos de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (SUCHY, 2021; UMAR *et al.*, 2021). A doença de Caroli pode ser tratada, de acordo com alguns autores, através da segmentectomia, lobectomia ou hepático-jejunostomia, dependendo do tamanho da formação cística apresentada, sendo a ressecção, **Figura 5.4**, considerada o tratamento definitivo (MOSLIM *et al.*, 2015; WABITSCH *et al.*, 2021). Atualmente, a ressecção laparoscópica tem sido considerada uma técnica segura e eficaz, acarretando um menor tempo de internação por ser menos invasiva (WABITSCH *et al.*, 2021).

Figura 5.4 Aspecto macroscópico de ressecção de segmento de fígado com doença de Caroli demonstrando múltiplos ductos biliares cisticamente dilatados.



Fonte: Adaptado de MOSLIM *et al.*, 2015.

Quando há o desenvolvimento da fibrose hepática, há também o surgimento dehipertensão portal, e suas consequências, que devem ser tratadas de acordo com a apresentação. Nas varizes esofagianas, com risco de sangramentos, podem ser usados beta-bloqueadores não seletivos e ligadura elástica endoscópica. E na ascite recorrente o manejo pode ser feito com o uso de diuréticos (FAHRNER *et al.*, 2020; HABIB *et al.*, 2006; UMAR *et al.*, 2021).

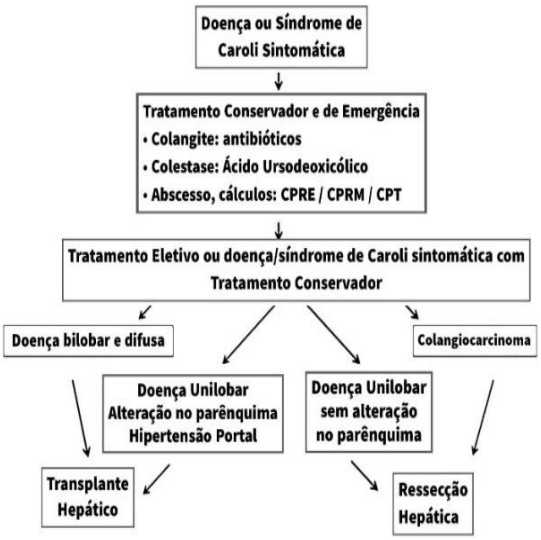
Como o diagnóstico final de doença ou síndrome de Caroli costuma levar meses a anos para ser estabelecido até ser instituída a cirurgia definitiva, os pacientes ficam propensos a desenvolver infecções recorrentes, abscessos hepáticos, sepse, hipertensão portal e malignização sem resolver o problema das vias biliares dilatadas e císticas (FAHRNER *et al.*, 2020; KHAN *et al.*, 2020). O único tratamento definitivo para a síndrome de Caroli é o transplante hepático, sendo o tipo ortotópico o de escolha (MOSLIM *et al.*, 2015; WABITSCH *et al.*, 2021).

As indicações para o transplante são a descompensação hepática, colangite recorrente que não obtém resposta à terapêutica e o surgimento de adenocarcinoma focal (CORREIA & MORGADO, 2017; UMAR *et al.*, 2021). Dessa forma, a cirurgia é de grande importância já que o risco é alto de desenvolver o colangiocarcinoma em vista da gravidade de seu prognóstico. Há pesquisas demonstrando ótimos resultados a longo prazo com a ressecção hepática em transplante unilobar na doença de Caroli difusa complicada com colangite e/ou hipertensão portal. O tratamento cirúrgico deve ser implementado o quanto nates, apesar da alta taxa de mortalidade e recorrência tumoral, (FAHRNER *et al.*, 2020; UMAR *et al.*, 2021). A ressecção hepática local está indicada na doença unilobar sem alterações do parênquima hepático, enquanto que o transplante está indicado para pacientes com doença difusa e bilateral associado a alte-

rações funcionais e no parênquima hepático **Figura 5.5**. (BADURA *et al.*, 2013; FAHRNER *et al.*, 2019; PASSOS *et al.*, 2017).

Os pacientes devem receber acompanhamento regular, por meio da realização periódica de USG abdominal, hemogramas seriados e marcadores de inflamação como Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), Proteína C Reativa (PCR). Aqueles com alto risco de desenvolver colangite ascendente é recomendada a profilaxia com antibióticos que sejam capazes de passar para o ducto biliar e que possuam ampla atividade antimicrobiana, como as cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos, ureidopenicilinas e fluoroquinolonas (BASTOS *et al.*, 2021, KHAN *et al.*, 2020; SWEENEY & AVNER, 2021).

Figura 5.5 Uma abordagem algorítmica para o tratamento de doença ou síndrome de Caroli sintomática por ressecção hepática ou transplante hepático.



Fonte: Adaptado de FAHRNER *et al.*, 2019.

Prognóstico

Varia de acordo com a extensão da anormalidade genética subjacente (deleção ou mutação do gene) e também com o número de diferentes órgãos envolvidos (UMAR *et al.*, 2021). É considerada uma patologia de prognóstico ruim, sobretudo nos pacientes com apresentação bilobar extensa ou complicada (HABIB *et al.*, 2006). Obstrução biliar recorrente e fibrose causam morbidade significativa (UMAR *et al.*, 2021). Apresentam aumento no risco de desenvolver colangiocarcinoma cem vezes maior que a população geral. Após o desenvolvimento da colangite, é esperado de 5 a 10 anos de sobrevida (MOSLIM *et al.*, 2015).

Complicações

Os pacientes tanto com a doença quanto com a síndrome de Caroli possuem maior chance de desenvolver hepatolitíase, podendo acarretar icterícia obstrutiva ou pancreatite aguda, porém a forma mais comum de apresentação é a colangite recorrente. Há o risco de desenvolver sepse e abscesso hepático, piorando assim, o curso da doença (MOSLIM *et al.*, 2015). Outras complicações são os cálculos intra-hepáticos e o desenvolvimento de colangio-carcinoma, sendo os destinos dessa patologia progressiva a hipertensão portal, cirrose e a malignidade (KHAN *et al.*, 2020; MOSLIM *et al.*, 2015; NIAUDET, 2021; UMAR *et al.*, 2021).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar das alterações estruturais da doença de Caroli estarem presentes desde o nascimento, comumente o diagnóstico é feito em torno dos 20 anos de idade, quando a maioria dos pacientes abre o quadro com dor abdominal, febre, hiperbilirrubinemia, elevação da FA, hepatomegalia ou sintomas de hipertensão porta.

A doença caracteriza-se por dilatações de grandes ductos biliares intra-hepáticos, podendo ser sacular ou fusiforme. Essas alterações predispõem uma colestase e episódios recorrentes de colangite aguda e podem complicar

com formação de cálculos biliares intra-hepáticos, abscesso hepático e sepse, sendo essas duas últimas complicações marcadas por pior prognóstico. Colangiocarcinoma desenvolve-se em menos de 10% dos casos, apesar de ser mais prevalente do que na população em geral.

Frequentemente, o fígado é aumentado de volume sem alterações nos exames laboratoriais. A síndrome de Caroli deve-se à associação de fibrose hepática congênita repercutindo em manifestações de hipertensão portal, que podem estar presentes.

O diagnóstico radiológico é estabelecido pela visualização das lesões císticas de tamanhos variáveis distribuídas dentro do fígado ou em um segmento hepático em comunicação com a árvore biliar, por meio de métodos de imagem: USG, TC, CPRE ou CPRM.

Deve-se ressaltar que a CPRE é o método com maior sensibilidade para diagnóstico da doença, mas evidências mostram que a CPRM é uma técnica não invasiva que possui boa correlação diagnóstica com a CPRE, sendo isenta dos riscos encontrados com exames invasivos.

A hepatectomia parcial pode oferecer tratamento definitivo, com morbidade aceitável para doença de Caroli localizada, com completo alívio dos sintomas. A forma difusa da doença complicada com colangite recorrente ou cirrose torna o quadro mais complexo e, por isso, o transplante hepático é indicado como tratamento definitivo.

Por fim, devemos nos preocupar com a suspeição do diagnóstico e o pior prognóstico com uma possível evolução para o colangiocarcinoma, cujo tema ainda está em debate em relação ao benefício ou não do rastreio precoce e acompanhamento dos pacientes com doença de Caroli.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADURA, J. *et al.* Left-hemihepatectomy as a method of treatment of localy limited Caroli disease. Polski Przeglad Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery, v. 85, n. 11, p. 663–665, nov. 2013.

BASTOS, Í. D. D. R. *et al.* Diagnóstico e Tratamento da Colangite Aguda. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 2, p. 17697–17706, 2021.

CORREIA, P. C.; MORGADO, B. Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. Cureus, 20 set. 2017.

FAHRNER, R. *et al.* Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome. Journal of Visceral Surgery, v. 156, n. 2, p. 91–95, 1 abr. 2019.

FAHRNER, R. *et al.* Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic reviewWorld Journal of GastroenterologyBaishideng Publishing Group Co, 21 ago. 2020.

FERREIRA, I. F. *et al.* Abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica da doença de Caroli: uma revisão bibliográfica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 12, p. e5397, 27 dez. 2020.

HABIB, S. *et al.* Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. Liver Transplantation, v. 12, n. 3, p. 4161, mar. 2006.

KHAN, M.Z. *et al.* Caroli Disease: A Presentation of Acute Pancreatitis and Cholangitis. Cureus, 11 jul. 2020.

LI, W. *et al.* Clinicopathological features of Caroli disease/Caroli syndrome: an analysis of 21 cases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 20 out 2020; 100(38):3005-3009, 2020.

MOSLIM, M.A. *et al.* Surgical Management of Caroli's Disease: Single Center Experience and Review of the Literature. Journal of Gastrointestinal Surgery, v. 19, n. 11, p. 2019, 25 ago. 2015.

NIAUDET, P. Autosomal recessive polycystic kidney disease in children. In: Mattoo TK, DS editors. UpToDate. Waltham MA: UpToDate; 2021. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/autosomal-recessive-polycystic-kidney-disease-in-children?search=caroli%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~13&usage_type=default&display_rank=2#H172118685 > Acesso em: 13 out 2021.

PASSOS, A.R.O. *et al.* Doença de Caroli: Revisão de LiteraturaBrazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 8 nov 2017;21(1): 103-105.

SHI, W. & YANG, A.M. Caroli disease: An update on pathogenesis. Chinese Medical Journal. Lippincott Williams and Wilkins, 134(23), 5 dez. 2021.

SUCHY, F. Caroli Disease. In: Sanjiv; Elizabeth, DS editors. UpToDate. Waltham MA: UpToDate 2021. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/caroli-disease?search=caroli&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=defaul t&display_rank=1 > Acesso em: 2 out 2021.

SWEENEY, W.E. & AVNER, E.D. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 19 Jul 2001. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.

TALINI, C. *et al.* Choledochal cyst in the pediatric population: Experience of 13 laparoscopic procedures in two years at a single institution. Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes, v. 45, n. 3, 2018.

UMAR, J. *et al.* Caroli Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 4.ago Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513307/> Acesso em: 2 out 2021.

WABITSCH, S. *et al*. Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series.;17:63-8, 2021.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 6

TUMOR NEUROENDÓCRINO NÃO FUNCIONANTE DE INTESTINO DELGADO

JESSICA DA MOTTA COSTA[1]
PIETRA ARRUDA NARDELLI[2]
VIVIANE LOZANO ESPASANDIN[3]

[1]Discente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA).
[2]Discente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA). Residente Médica de Clínica Médica no Hospital Municipal Souza Aguiar (HMSA).
[3]Docente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA) e de Propedêutica Médica da Universidade Estácio de Sá (IDOMED). Médica gastroenterologista da Prefeitura do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: *Tumor neuroendócrino; Tumores de intestino delgado ; Sangramentos digestivos ocultos*

INTRODUÇÃO

Neoplasias neuroendócrinas (NENs) compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas derivado de células neuroendócrinas multipotentes que pertencem ao sistema endócrino difuso. Acredita-se que a deleção do gene supressor PLCβ3 provoque o descontrole do crescimento dessas células. Elas são altamente especializadas e têm a capacidade de produzir, armazenar e secretar peptídeos e aminas biogênicas que, quando bioativos, podem levar a uma síndrome clínica (BOUTZIOS *et al,* 2016). Já quando estes tumores secretam substâncias não ativas ou não as secretam, eles apresentam síndrome por efeito de massa.

Embora os tumores neuroendócrinos (TNEs) sejam relativamente raros, eles ainda representam a segunda malignidade mais comum do intestino delgado (depois do adenocarcinoma) (KUNOVSKY *et al,* 2018). *A* maioria destes é bem diferenciada e de comportamento indolente, por isso o aparecimento dos sintomas é tardio (KAMEI *et al,* 2020).

A taxa de incidência varia de 0,28 a 0,8 por 100.000 habitantes, e acometem homens e mulheres com igual frequência, com um pico de idade entre a sexta e sétima décadas de vida. As mais frequentes localizações destes tumores são o trato gastrintestinal (73,7%), principalmente intestino delgado, apêndice cecal e reto e o sistema respiratório (25,1%) (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

Os sintomas típicos se subdividem em 2 grupos: os sintomas da síndrome carcinóide propriamente dita e os sintomas por efeito de massa, no caso de neoplasias "não-funcionantes".

A síndrome carcinóide é composta por manifestações como: diarreia secretória, rubor facial, broncoespasmo, cianose e flutuação da pressão arterial, que são consequências da produção de serotonina por parte do tumor. Esta acomete uma minoria dos pacientes, algo em torno de 5 a 7% dos casos.

Já os sintomas por efeito de massa incluem desconforto abdominal intermitente, sangramentos digestivos e sintomas suboclusivos e oclusivos. (KAMEI *et al,* 2020).

Estas manifestações costumam fazer com que os pacientes busquem atendimento emergencial queixando-se de cólicas, distensão abdominal, parada de eliminação de gases e fezes, melena ou enterorragia.

Contudo, essa sintomatologia costuma ser inespecífica ou subvalorizada pelos pacientes, tendo um surgimento tardio, fazendo com que esse tipo de tumor não seja diagnosticado até que ocorra abordagem cirúrgica de emergência para elucidação da obstrução, perfuração ou sangramento intestinal oculto.

Todas as peças cirúrgicas devem ser enviadas para estudo histopatológico e imunohistoquímico, a fim de determinar o tipo específico do tumor encontrado. Entretanto, existem alguns exames bioquímicos que podem ser solicitados antes ou depois da excisão cirúrgica, que vão auxiliar na condução do caso e na complementação diagnóstica, como: dosagem urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) e a dosagem da cromogranina A, que estarão elevados.

A cromogranina A é uma glicoproteína ácida com 439 aminoácidos que estão presentes no núcleo denso secretório dos grânulos da maioria das células neuroendócrinas. Ela é secretada por tumores neuroendócrinos de diversos sítios, incluindo intestino anterior, médio e grosso, e por isso, tem sido ampla-mente utilizada como marcador imunohis-toquímico em TNEs. Dentre os possíveis, ela é reconhecida como o marcador sérico geral mais eficaz, além de ter seus valores com correlação diretamente proporcional ao tamanho tumoral, o que a torna uma

excelente forma de se acompanhar a evolução dos quadros clínicos (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

Exames de imagem também devem ser solicitados para o diagnóstico, localização e estadiamento, tais como: radiografia, exames contrastados, ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia endoscópica e endorretal (USER) e ressonância nuclear magnética (RNM). (PAVEL & HERDER, 2017; FERNANDES *et al*, 2002; MODLIN *et al*, 2006; LINHARES *et al*, 2006).

O tratamento curativo dessas neoplasias consiste na ampla ressecção da lesão e extensa excisão do território de drenagem linfática regional (QUINTERO, 2005). Além disso, existem opções de tratamento clínico para complementação da abordagem cirúrgica ou para tumores irressecáveis, como os análogos de Somatostatina (Sandostatin Lar), radioisótopo Lutécio-177, entre outros.

MÉTODO

Para a confecção deste capítulo, foi realizada uma revisão bibliográfica acerca do tema em questão nas bases de dados UP TO DATE, PUBMED e SCIELO, nos idiomas inglês, português e espanhol, e o intervalo de publicação usado para a inclusão dos artigos foi de 2002 a 2020.

O objetivo primário é detalhar e esclarecer a história clínica e abordagem diagnóstica e terapêutica atualizada dos tumores neuroendócrinos não-funcionantes de jejuno-ileo, a partir da análise de publicações e *guidelines* recentes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes descritores da base Mesh: tumores neuroendócrinos, tumores de intestino delgado, sangramentos digestivos, cromogranina A, *neuroendocrine tumors, gastrointestinal neoplasms, obscure gastrointestinal bleeding, small bowel, hepatic metastasis, tumores del intestino delgado, tumor neuroendocrino bien diferenciado.* Já os critérios de exclusão foram: artigos e estudos com metodologia considerada inadequada e presença de síndrome carcinóide.

Fundamentos Teóricos

Definição

Conforme citado por (SHEN *et al*, 2017), os tumores neuroendócrinos (NETs) são um grupo heterogêneo de malignidades, originados da células da crista neural em todo o corpo. A sua apresentação e história natural refletem, geralmente, seu local de origem e os hormônios possivelmente secretados por eles (SHEN *et al*, 2017).

Histórico

A primeira descrição de um NET foi em 1867, quando Theodor Langhans relatou um tumor polipóide, do intestino delgado, que se apresentava de forma pouco diferenciada histologicamente, mas sem evidência de invasão local. Posteriormente, em 1888, Otto Lubarsch descreveu pólipos semelhantes em região ileal, seguido por William Ranson, que relatou o primeiro caso de síndrome carcinóide em uma mulher, com dor abdominal, diarréia, espirros e pólipos ileais, em 1890 (TRAN, 2020).

Apesar destas descobertas, o uso do termo "carcinóide", como sinônimo de "carcinoma-like", para descrever os tumores que aparentavam malignidade histologicamente, mas que apresentavam comportamento benigno, ocorreu apenas em 1907, em uma publicação de Siegfried Oberndorfer. Em 1963, Williams and Sandler "aumentaram" a abrangência do termo carcinóide, visando incluir outros tumores funcionais que apresentassem achados clínicos e bioquímicos semelhantes, passando a categorizar os tumores carcinóides por meio de sua origem embriológica (TRAN, 2020). A World Health Organization (WHO) manteve essa

classificação por muitos anos, mas ao longo do tempo, foi ficando evidente que a diversidade desses tumores não estava adequadamente representada por essa nomenclatura. Além disso, a imensa maioria dos pacientes não apresentavam a síndrome carcinóide propriamente dita. Nesse sentido, (Capella *et al*. 1995*)* recomendou a troca da nomenclatura "carcinóide" por "tumores neuro-endócrinos" para nomear tumores derivados das células neuroendócrinas e que são definidos pelas substâncias por eles secretadas (TRAN, 2020).

A classificação proposta pela WHO foi revista no ano 2000 e passou a incluir os NETs bem diferenciados benignos, os NETs bem diferenciados de comportamento incerto, os carcinomas neuroendócrinos bem diferenciados e os carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados, sendo estes últimos definidos pela presença de invasão local ou metástases. Entretanto, a mais recente versão da classificação divide os tumores em: TNE grau 1, TNE grau 2 e carcinoma neuroendócrino, de acordo com o seu índice de proliferação celular, também conhecido como Ki-67. (TRAN, 2020; BOSMAN *et al,* 2010).

Epidemiologia

Embora considerados raros, os SBNETs (*small bowel neuroendocrine tumors*) têm aumentado em incidência e prevalência, provavelmente devido a maior acurácia de exames de imagem que levam à detecção da doença em estágio inicial e a melhora da sobrevida (RIECHELMANN *et al,* 2017). Isso reflete uma tendência de aumento de NETs de 6,4 vezes entre 1973 e 2012, de acordo com dados do programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER).

Em 2000, os SBNETs ultrapassaram os adenocarcinomas como o tumor mais comum do intestino delgado e a incidência foi estimada em aproximadamente 1,2 por 100.000 pessoas, representando um aumento de 6 vezes em relação à década de 1970 (RIECHELMANN *et al,* 2017).

O intestino delgado é o segundo local primário gastroenteropancreático mais comum de TNEs após o reto. Estes representam aproximadamente 17% de todos os TNEs diagnosticados no mundo. A incidência de SBNETs aumenta com a idade, com média de diagnóstico aos 66 anos e pico de incidência aos 80 anos (RIECHELMANN *et al,* 2017; RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

A sobrevida global (SG) mediana é de 103 meses e a taxa de sobrevida de 5 anos é de 69%, embora diminua conforme aumenta a extensão da doença. A SG mediana para pacientes com doença localizada é de 14 anos, enquanto a SG mediana naqueles com doença distante é de 5,83 anos, que é o mais alto para NETs distantes de qualquer sítio (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

Trinta por cento dos pacientes com SBNETs apresentaram doença metastática. A proporção de metástases à distância pode ser de 60% a 80% em centros de referência terciários, possivelmente porque as lesões em estágio inicial são removidas rapidamente em cirurgias de obstrução intestinal no atendimento primário, enquanto a doença mais avançada está concentrada em hospitais maiores (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

Clínica

Esses tumores podem se apresentar de 2 maneiras: através da síndrome carcinóide ou, nos tipos não funcionantes, por meio dos "efeitos de massa" locais.

A síndrome acima citada resulta da secreção tumoral de aminas bioativas, como a serotonina, histamina, taquicininas e prostaglandinas, responsáveis pelo aparecimento de diver-

sos sintomas por todo o corpo, conforme mostrado na **Tabela 6.1**. A serotonina aumenta a motilidade intestinal, causando diarreia, enquanto outras substâncias vasoativas causam rubor e sibilância por meio de vasodilatação e broncoconstrição, respectivamente. Diante disso, a tríade clássica da síndrome carcinóide consiste em rubor, diarreia e sibilância. Outra manifestação possível é a valvopatia cardíaca direita, que apesar de ser menos comum, pode causar morbidade significativa (DASARI *et al*, 2017).

Tabela 6.1 Sintomas da Síndrome Carcinóide

Sistema Orgânico	Sintomas
PELE	Eritema, telangiectasias, cianose, pelagra
TRATO GASTROINTESTINAL	Diarréia, cólicas
CORAÇÃO	Lesões valvares
TRATO RESPIRATÓRIO	Espirros
RENAL	Edema periférico
Articulações	Artrite

Fonte: Adaptado de Vinik Al, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(1):21-48.

Acredita-se que a serotonina e a bradicinina causem doença cardíaca carcinóide por meio do desenvolvimento de placas fibróticas que causam distorção e disfunção das válvulas tricúspide e pulmonar (TRAN, 2020). Outros sintomas menos comuns incluem pelagra, telangiectasias, edema periférico e artrite (THORSON *et al, 2005).*

As aminas responsáveis pelos sintomas carcinóides são frequentemente inativadas hepáticamente, e a presença de sintomas da síndrome sugerem uma grande carga tumoral e /ou a presença de metástases hepáticas (THORSON *et al, 2005).*

Um estudo mais antigo, realizado em 1976, relatou que apenas 0,5% dos pacientes com TNEs experimentaram a síndrome carcinóide (THORSON *et al*, 2005). No entanto, em uma pesquisa mais recente, realizada em 2018, com pacientes vivendo com TNEs, 36% relataram dor como seu sintoma de apresentação inicial, 26% rubor e 24% diarreia (VINIK & GONZALES, 2011). Também podem apresentar uma massa assintomática visualizada incidentalmente em exames de imagem (VINIK & CHAYA, 2016). Ocasionalmente, um SBNET é descoberto no ato operatório, durante a cirurgia realizada para obstrução intestinal.

A dor abdominal experimentada por um SBNET pode ser o resultado de vários fatores. O efeito de massa do tumor pode causar obstrução, intussuscepção ou isquemia mesentérica. Os SBNETs primários e metástases nodais podem causar uma resposta desmo-plástica local, resultando em fibrose densa e calcificações. Até 50% dos pacientes podem desenvolver fibrose linfática mesentérica nodular, potencialmente causando volvo e torção do mesentério, levando à obstrução, dor e isquemia (STROSBERG *et al*, 2017).

Devido à natureza vaga de sintomas, os pacientes com SBNETs podem passar por um período prolongado de tempo sem diagnóstico. Às vezes são detectados erroneamente com distúrbios gastrointestinais funcionais por meses ou anos com controle inadequado dos sintomas nates de serem identificados com este tipo tumoral. Nesse contexto, um estudo do Reino Unido, publicado em 2018, relatou que a idade média de diagnóstico é de 50,8 anos e o tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico é de 53,8 meses (VINIK & GON-ZALEZ, 2011).

Diagnóstico

Ainda é considerado um desafio. Primeiramente por conta de suas diversas e inespecíficas formas de apresentação, gerando sintomas muitas vezes negligenciados pelos próprios pacientes. Em segundo lugar, devido ao pouco

conhecimento da classe médica acerca destes, já que representam uma pequena parcela das malignidades do trato gastrointestinal, de modo que a suspeição diagnóstica é bastante reduzida. E por último, devido a não realização dos testes específicos necessários nos materiais biopsiados, pode-se ter atraso no diagnóstico preciso, ou até mesmo, laudos incorretos, como o de adenocarcinoma.

Marcadores Bioquímicos

Os TNEs são neoplasias capazes de secretar aminas e hormônios. Devido a isso, a dosagem sérica de alguns desses produtos nos permite inferir sobre a possibilidade de estarmos frente a um caso de TNE. Contudo, devemos lembrar que alguns marcadores são mais inespecíficos, ou seja, são secretados por diversos tipos de tumores, enquanto outros são mais específicos e, portanto, nos indicam um único tipo de neoplasma (STROSBERG *et al,* 2017). Dentre estes marcadores, têm especial destaque a Cromogranina-A (CgA). Essa substância consiste numa glicoproteína ácida presente nos grânulos de secreção de todas as células neuro-endócrinas, inclusive naquelas que formam os tumores não funcionantes, sendo por isso considerada o "marcador universal dos TNEs" (STROSBERG *et al,* 2017). Sua sensibilidade varia entre 53-68% e sua especificidade entre 84-98%. Além disso, seus valores séricos têm correlação direta com o tamanho tumoral e com o prognóstico, o que justifica seu uso desde o diagnóstico até o seguimento do quadro. É importante ressaltar que essa proteína deve ser avaliada com o paciente em jejum e repouso, pois a alimentação e os exercícios extenuantes podem gerar falsas elevações em sua concentração sérica. Outras condições também podem gerar resultados falsos-positivos, como: insuficiência renal, hepática e cardíaca, gastrite crônica, doença inflamatória intestinal e hiper-tireoidismo (STROSBERG *et al,* 2017; DASKALAKIS *et al,*2016).

Outro marcador bem estudado é o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinário. Este, diferente da CgA, consiste num produto da degradação da serotonina dosado na urina de 24 horas, sendo útil, portanto, em casos que cursem com tumores secretores do hormônio serotonina (THORSON *et al,*2005).

Além destes já citados, também é possível dosar outros marcadores bioquímicos, incluindo pancreastatina, neurocinina A, substância P, serotonina sérica, 5-HIAA sérica, glucagon, peptídeo vasoativo intestinal e enolase específica de neurônios. Entretanto, é importante ressaltar que, na prática, haverá a verificação de uma variedade de possíveis biomarcadores e, em seguida, serão monitorados apenas aqueles que se apresentarem elevados nestes exames iniciais (THORSON *et al,*2005).

Imagem

Um pilar fundamental da investigação diagnóstica dos TNEs é a realização de exames de imagem. Isso se deve ao fato de que o único tratamento verdadeiramente curativo desta afecção é a resseção cirúrgica, e esta só poderá ser considerada e adequadamente planejada, através da realização destes exames. Podemos dividir as imagens diagnósticas em 2 grupos principais: as anatômicas e as funcionais (VINIK *et al,* 2009).

As imagens anatômicas são obtidas, na maioria dos casos, através das tomografias computadorizadas, ultrassonografias e ressonâncias magnéticas. Dentre estas moda-lidades, a mais utilizada é a TC, pois tem ampla disponibilidade, excelente definição anatômica e é capaz de documentar o abdômen inteiro, além do tórax, sendo muito importante para o estadiamento e o planejamento operatório. Sua sensibilidade no que tange as neoplasias endócrinas

do intestino delgado é de 7-38%, contudo, é importante ressaltar que este exame tende a subestimar as lesões hepáticas, demandando uma complementação com a RNM ou USG intraoperatória para traçar um plano cirúrgico verdadeiramente adequado à extensão das lesões (YANG *et al*, 2015).

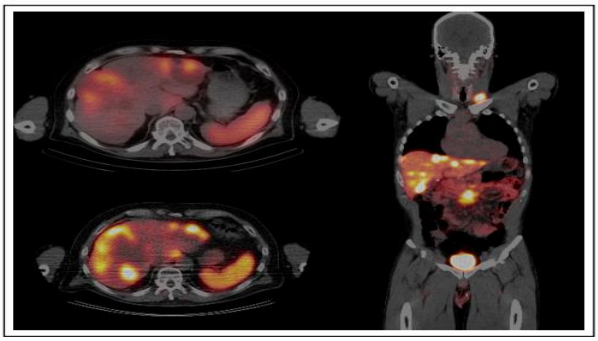
Como dito anteriormente, os TNEs têm um diagnóstico geralmente tardio, o que faz com que os quadros já contem com metástases à distância num número significativo de pacientes no momento do diagnóstico. Por isso, a RNM tem um papel de suma importância na complementação da investigação, pois tem uma sensibilidade aumentada no que tange a detecção das metástases hepáticas e permite um possível planejamento de excisão destas (SCOTT & HOWE, 2018).

Já as imagens funcionais são obtidas através de diversos métodos, mas para essa fundamentação teórica vamos nos limitar a descrever as 2 mais usadas: o Octreoscan e a Tomografia por emissão de pósitrons (PET), representadas pela **Figura 6.1.**

A maioria dos NETs expressa receptores *sstr*, especialmente tipo 2 e 5, e é justamente essa característica que possibilita a utilização do Octreoscan como ferramenta diagnóstica. Isso se deve ao fato que, neste exame, são infundidos análogos de somatostatina mais comumente o In-DOTA Lanreotide - que tem potência para se ligar a esses receptores e demarcar radiologicamente o tumor. Após essa infusão, é realizada uma imagem de corpo inteiro que nos permite localizar e delimitar o tumor primário com maior precisão, assim como as suas metástases, se existirem. No entanto, este método apresenta limitações, pois não será útil caso o tumor não expresse os receptores acima listados ou se estes não possuírem afinidade com o traçador utilizado (MAXWELL & HOWE, 2018).

Além disso, é válido mencionar que este exame tem sua utilidade estendida pois não serve apenas para diagnóstico, mas também para prever a resposta do paciente a um possível tratamento com Octreotide ou outros análogos de Somatostatina, já que documenta a capacidade de captação desses análogos pelas massas tumorais.

Figura 6.1 Representação dos exames funcionais. Canto superior esquerdo: Octreos-can mostrando metástases hepáticas de tumor neuroendócrino do intestino delgado. Canto inferior esquerdo: tomografia por emissão de pósitrons Gálio-68 do mesmo paciente que demonstra melhora na resolução das lesões metastáticas. À direita: seção coronal de um 68Ga-PET/CT que demonstra uma massa nodal mesentérica e múltiplas lesões metastáticas no fígado e nódulo supraclavicular esquerdo.



Fonte: Adaptado de Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Oncol Pract*. 2018;14(8):471-482.

O segundo exame funcional passível de utilização é a tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT), sendo importante na oncologia, pois combina duas modalidades de imagem, a tomografia computadorizada e a emissão de pósitrons, capaz de detectar a atividade metabólica das células do corpo, ou seja, a sua atividade mitótica. Os emissores de pósitrons mais usados incluem o Gálio-68 e o Carbono-11. O PET/CT com Gálio 68 tem sido usado clinicamente desde o início do ano 2000 e apresenta uma sensibilidade de 97% para qualquer TNE, além de uma sensibilidade de 99% para TNEs do intestino médio (YANG *et al*, 2015).

Apesar de todos os métodos citados até agora nos sugerirem fortemente o diagnóstico, apenas a análise histopatológica da massa tumoral nos permite, de fato, a conclusão. Esta análise pode ser realizada a partir de biópsias ou peças cirúrgicas, a depender do caso e da sua condução inicial intervencionista ou conservadora. Através deste estudo, conseguimos determinar se o tumor é bem diferenciado ou pouco diferenciado/indiferenciado, e estes dados serão úteis para encaixá-lo na mais recente classificação dos TNEs segundo a WHO, ilustrada na **Tabela 6.2**.

Além da histopatologia básica, se faz necessária a realização da análise imunohistoquímica das peças, a fim de fechar realmente o diagnóstico. Através dessas análises, também descobrimos o índice mitótico do tumor, representado pela sigla Ki-67, que é de enorme utilidade para a classificação do mesmo.

Quando o local do tumor primário é desconhecido, especialmente durante análises de biópsias de metástases hepáticas, o uso de marcadores adicionais na imunohistoquímica pode ser útil. A coloração homeobox 2 (CDX2) do tipo caudal positiva sugere um NET de intestino médio, enquanto a coloração do gene box pareado positivo 6 (PAX6) e/ou proteína de ligação ao gene da insulina (ISL1) sugere um primário pancreático (TRAN *et al,* 2020).

Tabela 6.2 Classificação dos tumores de órgãos endócrinos, segundo a WHO 2017.

TIPOS	KI-67%	ÍNDICE MITÓTICO
NET BEM DIFERENCIADO G1	< 3	< 2
NET BEM DIFERENCIADO G2	3 – 20	2 – 20
NET BEM DIFERENCIADO G3	> 20	> 20
NET POUCO DIFERENCIADO G3	> 20	> 20

Fonte: Adaptado de Vinik Al, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(1):21-48.

Estadiamento

No que tange o estadiamento, os NETs seguem os padrões determinados pela American Joint Committee on Cancer staging system, representados nos **Quadros 1, 2, 3 e 4** a seguir (RIECHELMANN *et al,* 2017; HOWE *et al*,2017).

Quadro 6.1 Estadiamento T

T	DEFINIÇÃO
TX	NÃO AVALIÁVEL
T0	SEM EVIDÊNCIA DE TUMOR PRIMÁRIO
T1	INVASÃO DA LÂMINA PRÓPRIA OU SUBMUCOSA E ≤ 1 CM
T2	INVASÃO DA LÂMINA PRÓPRIA OU SUBMUSOSA E > 1CM
T3	INVASÃO DA MUSCULAR PRÓPRIA ATÉ O TECIDO SUBSEROSO, SEM PENETRAR A SEROSA
T4	INVASÃO DA SEROSA OU OUTROS ÓRGÃOS ADJACENTES

Fonte: Adaptado de Amin *et al,* 2017.

Quadro 6.2 Estadiamento N

N	DEFINIÇÃO
NX	NÃO AVALIÁVEL
N0	AUSÊNCIA DE METÁSTASES EM LINFONODOS REGIONAIS
N1	PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS REGIONAIS (< 12)
N2	MASSAS MESENTÉRICAS > 2CM E/OU DEPÓSITOS EXTENSOS (12+) EM LINFONODOS, ESPECIALMENTE QUANDO HÁ ENVOLVIMENTO DE VASOS MESENTÉRICOS

Fonte: Adaptado de Amin *et al,* 2017

Quadro 6.3 Estadiamento M

M	DEFINIÇÃO
MO	AUSÊNCIA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA

	M1	PRESENÇA DE METÁSTASES À DISTÂNCIA
	M1a	METÁSTASES HEPÁTICAS, APENAS
	M1b	METÁSTASES PARA 1+ SÍTIOS EXTRA-HEPÁTICOS
	M1c	METÁSTASES HEPÁTICAS E EXTRA-HEPÁTICAS

Fonte: Adaptado de Amin *et al,* 2017.

Quadro 6.4 Estadiamento TNM

ESTADIO	**T**	**N**	**M**
I	T1	N0	M0
II	T2/T3	N0	M0
III	QUALQUER	N1/N2	M0
	T4	N0	M0
IV	QUALQUER	QUALQUER	M1

Fonte: Adaptado de Amin *et al,* 2017.

Tratamento

As intervenções terapêuticas a serem consideradas incluem cirurgias e terapias fármacológicas e nucleares sistêmicas, além de abordagens loco-regionais. A individualização do tratamento, com a contribuição de uma equipe multidisciplinar dedicada e a consideração de todas as opções em diferentes pontos ao longo da trajetória da doença, é importante para otimizar os resultados (AMIN *et al,* 2017).

Abordagem Cirúrgica

A cirurgia desempenha um papel primordial no gerenciamento de SBNETs, fornecendo diagnóstico, prevenção de obstrução mecânica (ou resolução da mesma) e melhora dos sintomas associados à superprodução de hormônios pelos tumores. As cirurgias para essa entidade patológica devem abordar os locais do tumor primário e metastático, sempre que possível, já que esta é a única terapia verdadeiramente curativa.

Como a maioria dos pacientes têm metástases ao diagnóstico ou as desenvolvem pouquíssimo tempo após o mesmo, a cirurgia raramente é curativa. Contudo, com uma aplica-ção cuidadosa dos princípios cirúrgicos já descritos para manejo dos SBNETs, podemos prolongar substancialmente a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos que vivem com essa doença.

Esses pacientes frequentemente apresentam como manifestação clínica inicial a obstrução intestinal, enterorragia ou dor abdominal, levando a descoberta de uma massa em exames de imagem realizados ambulatorialmente ou no cenário emergencial; consequentemente, muitos serão submetidos à ressecção do tumor antes mesmo do diagnóstico final (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

O tratamento cirúrgico ideal de TNEs do intestino delgado consiste em enterectomia segmentar do intestino delgado ou ileocecectomia (para tumores ileais distais), com ressecção dos linfonodos regionais até os seg-mentos dos ramos da artéria e veia mesentérica superior (SCOTT & HOWE, 2018).

Além disso, o abdômen deve ser inspecionado em busca de evidências de metástases peritoneais e hepáticas - que estão presentes em até 20% e 60% dos pacientes, respectivamente (SINGH *et al,* 2016).

Durante o ato operatório, a palpação cuidadosa de todo o intestino delgado deve ser realizada pelos cirurgiões, pois é fundamental para detectar tumores multifocais, que muitas vezes tem menos de um centímetro, e estão presentes, em cerca de metade dos pacientes (SINGH *et al,* 2016).

Para pacientes que possivelmente farão uso dos análogos de Somatostatina (como os pacientes com comprometimento linfonodal extenso, por exemplo), está indicada a realização da

colecistectomia profilática no momento da cirurgia, pois o uso dos mesmos está associada a um risco elevado de desenvolvimento de cálculos biliares (SCOTT & HOWE, 2018).

Embora a cirurgia seja potencialmente curativa, as taxas de recorrência relatadas após a ressecção foram de 42%, com o fígado sendo o local mais acometido. Estas podem ocorrer muitos anos após a cirurgia inicial, devido ao crescimento lento de uma grande parte dos SBNETs. O controle da carga de doença metastática hepática deve ser realizado, pois pode prolongar a sobrevida (RÊGO & WESCHENFELDER, 2021).

A Cirurgia para TNEs metastáticos do intestino delgado raramente são curativas, e as taxas de recorrência de 10 anos são 95% e 99%, respectivamente. Porém, levam à uma melhora na taxa de sobrevida dos pacientes e melhora sintomática (YANG *et al*, 2015).

A citorredução hepática se torna uma opção viável quando a realização é possível em pelo menos 70% das metástases. E a adoção desta técnica junto com o uso de técnicas cirúrgicas de preservação do parênquima hepático, que incluem: a ressecção em cunha, enucleação, radiofrequência intraoperatória ou ablação por micro-ondas; garante uma redução significativa das metástases hepáticas (YANG *et al*, 2015).

As contraindicações para essa técnica são: acometimento em mais de 50% do parênquima hepático, número elevado de pequenas metástases, baixo performance/status, disfunção hepática ou doença de alto grau. O procedimento pode ser realizado simultaneamente à ressecção primária do tumor, a fim de evitar possíveis complicações futuras como a obstrução intestinal, e prevenir carcinomatose peritoneal ou desenvolvimento de novas metástases hepáticas (SCOTT & HOWE, 2018).

Mesmo que as metástases hepáticas de um paciente sejam irressecáveis, a ressecção do tumor primário melhora a sobrevida deste (LE ROUX *et al*,2011).

Metástases Irressecáveis

Nesses casos, a opção que se apresenta é a injeção de um análogo de somatostatina de ação prolongada (Octreotide LAR ou Lanreotida) a cada 4 semanas, ou de curta ação, sendo que este último é utilizado conforme necessário para terapia de resgate e controle sintomático (GIVI *et al*, 2006; OBERG, 2017).

Este tratamento melhora os sintomas hormonais em 70% a 80% dos pacientes, além de retardar o crescimento dos tumores de intestino médio, quando comparado ao uso de placebo, segundo o estudo PROMID, que foi realizado a partir da análise do uso dos análogos de longa duração.

Outra opção possível é o uso de Everolimus, que inibe o alvo mamífero da proteína rapamicina (mTOR), que atua promovendo a sobrevivência das células tumorais, a angiogênese e o crescimento tumoral (OBERG, 2017). Em diretrizes e consensos, muitos espe-cialistas favorecem outros tratamentos em vez de Everolimus para SBNETs irressecáveis progressivos, por ter efeitos menos expressivos (VINIK & CHAYA, 2016).

Uma terceira forma de tratamento para esta condição se baseia no uso da terapia com radionuclídeos (PRRT), usada desde 1992. A PRRT explora a alta densidade de sstrs em NETs usando um radioisótopo conjugado a um SSA. O SSA concentra a droga seletivamente em células tumorais, onde após se ligar ao receptor, o isótopo é internalizado. Os dois isótopos mais usados são o ítrio-90 e lutécio-177 (90Y e 177Lu, respectivamente).

Em 26 de janeiro de 2018, a US Food and Drug Administration aprovou 177Lu-DOTA-

TATE para o tratamento de TNE gastroenteropancreáticos, e seu uso pode se dar através da associação com os SSAs ou como segunda linha em pacientes com SBNETs que experimentam progressão da doença enquanto recebendo tratamento com análogo de Somatostatina. Quanto aos riscos, estes incluem toxicidade renal induzida por radiação, fibrose hepática e síndrome mielodisplásica a longo prazo, devendo sempre ser considerada a relação risco-benefício por parte da equipe assistente (VINIK & CHAYA, 2016; RINKE *et al*, 2009; BERGSMA *et al*, 2012).

Quimioterapia

Para tumores com grau superior ou crescimento agressivo, vários quimioterápicos podem ser valiosos. Os TNEs de alto grau e pouco diferenciados que surgem do intestino delgado são extremamente raros, porém quando presentes, o tratamento para G3-NEC segue regimes à base de platina usados para tumores de células pequenas de outras origens, como carboplatina/etoposídeo (YAO *et al*, 2016; BERGSMA *et al*, 2012).

Já para os tumores G2 e G3 bem diferenciados, capecitabina/temozolomida (CAPTEM) podem ser administrada por via oral, são bem toleradas e comumente utilizadas; além de outros quimioterápicos que são escolhidos de forma preferencial para cada paciente (PAVEL & DE HERDER, 2017).

Seguimento

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), não há estudos definindo uma estratégia de seguimento para pacientes com doença inicial completamente ressecada.

Conforme as recomendações internacionais, consideramos reavaliar com anamnese, exame físico, TC ou RM de abdome após 3 a 12 meses da ressecção, e depois, a cada 6 a 12 meses até completar 10 anos. Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados com anamnese, exame físico, e exames de imagem periódicos como TC ou RM a cada 3 a 6 meses.

CONCLUSÃO

Este estudo tem como objetivo a ampliação do conhecimento acerca dos tumores neuroendócrinos não funcionantes de intestino delgado. Por apresentar sintomatologia variada e bastante inespecífica, o diagnóstico definitivo tende a ser dificultado, necessitando de exames laboratoriais, histopatológicos e de imagem para confirmá-lo e decidir a terapêutica a ser implementada. Sabemos ainda que o único tratamento definitivo é a excisão cirúrgica, porém, não é o de escolha na maioria dos pacientes, devido ao diagnóstico em fases avançadas, já com metástases a distância. Devido a isso, o conhecimento acerca das opções terapêuticas alternativas é de extrema importância para conduzir adequadamente o caso e, desse modo, promover uma menor morbidade ao paciente, ainda que muitas vezes não seja possível alcançar a cura completa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIN, M.B. *et al*. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. CA: A Cancer Journal for Clinicians;67(2):93, 2017.

BERGSMA, H. *et al*. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. dezembro de 2012.

BOSMAN, F.T. *et al*. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (ed 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2010.

BOUTZIOS, G. & GREGORY, K. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms Frontiers of Hormone Research 44 (August): 40, 2015.

DASARI, A. *et al*. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 1º de outubro;3(10):1335, 2017.

DASKALAKIS, K. *et al*. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. British Journal of Surgery. 21 de dezembro;104(1):69, 2016.

FERNANDES, L. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. Rev Assoc Med Bras. março;48(1):87, 2002.

GIVI, B. *et al*. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. Surgery. Dezembro;140(6):891,2006.

KAMEI, D.J. *et al*. Neuroendocrine tumor of the small intestine: case report. ABCD, arq bras cir dig. 2020;33(1): e1492, 2020.

KUNOVSKÝ, L. *et al*. Multiple neuroendocrine tumor of the small bowel: a case report and a review of literature. Vnitr Lek;64(10):966, 2018.

LE-ROUX, C. *et al*. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: A retrospective French multicentre study. Digestive and Liver Disease. outubro;43(10):828, 2011.

LINHARES, E. *et al*. Tumores neuroendócrinos do intestino delgado: experiência do Instituto Nacional de Câncer em 12 anos. :2006.

MAXWELL, J.E. & HOWE, J.R. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. International Journal of Endocrine Oncology. maio;2(2):159, 2015.

MODLIN, I.M. *et al*. Gastrointestinal Carcinoids: The Evolution of Diagnostic Strategies: Journal of Clinical Gastroenterology. agosto;40(7):572, 2006.

ÖBERG, K. Medical Therapy of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. Visc Med;33(5):352, 2017.

PAVEL, M. & HERDER, W.W. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology;105(3):193, 2017.

QUINTERO, V.Á.P. Tumor neuroendocrino del intestino delgado: Reporte de un caso. Rev Colomb Cir;20(4):227, 2005.

RÊGO, J.F.M. Weschenfelder R. Tumores Neuroendócrinos Bem Diferenciados: Gastrointestinal. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. 2021.

RIECHELMANN, R.P. *et al*. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. ecancer [Internet]. 26 de janeiro de 2017.

RINKE, A. *et al*. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. JCO. 24 de agosto;27(28):4656, 2009.

SCOTT, A.T. Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. JOP. agosto;14(8):471,2018.

SHEN, C. *et al*. Carcinoid Syndrome and Costs of Care During the First Year After Diagnosis of Neuroendocrine Tumors Among Elderly Patients. The Oncol. dezembro;22(12):1451, 2017.

SINGH, S. *et al*. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. Cancer Treatment Reviews. junho; 47:32,2016.

STROSBERG, J.R. Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, *et al*. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. Pancreas. julho;46(6):707, 2017.

THORSON, A. *et al*. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho-constriction, and an unusual type of cyanosis: A clinical and pathologic syndrome. Am Heart J;47 (5): 795, 2005.

Tran, C.G. Sherman SK, Howe JR. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. Current Problems in Surgery. dezembro;57(12):100823,2020.

VINIK, A.I. & CHAYA, C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. Hematol Oncol Clin North Am. Feb;30(1):21, 2016.

VINIK, A.I. & GONZALES, M.R. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. Mar;40(1):19, 2011.

VINIK, A.I. *et al*. Biochemical Testing for Neuroendocrine Tumors;38(8):14, 2009.

YANG X. *et al*. Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Green J, organizador. PLoS ONE. 20 de abril;10(4):e0124884, 2015.

YAO, J.C. *et al*. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet. março;387(10022):968, 2016.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 7

PANCREATITE AGUDA: UMA DOENÇA DE GRANDE RELEVÂNCIA NA EMERGÊNCIA

ANA BEATRIZ ARAÚJO DUARTE[1]
NAYRA DA SILVA REIS[1]
ANA PAULA RABELO MATHEUS[1]
PEDRO HENRIQUE MEDEIROS BARRETO[2]
JOÃO MATHEUS GÓES ZEDAFÓ RAMOS[1]
LAIS LISBOA BOMFIM LEAL[3]
NÍVEA VICTÓRIA DA SILVA COSTA[1]
WILKER BRENO MARTINS MURTA[4]
JAIZIS DOS SANTOS SILVA GIL[5]
JONATAS SANTOS ANDRADE[4]
AMANDA RAFAELLA SILVA SANTANA[6]
LAVÍNIA PRADO ARTIAGA[7]
MALANNY SANTOS ARAÚJO[1]
GABRIELA ALVES DE SOUZA SANTOS[1]
ALESSANDRA ISABELLA SANTIAGO SILVA MOURA[1]

[1]Discente – Medicina da Universidade Tiradentes
[2]Discente - Medicina Universidade Estácio de Sá
[3]Discente - Medicina Universidade Ages
[4]Discente - Medicina Universidade Federal de Sergipe
[5]Discente - Medicina Universidade Idomed
[6]Discente - Medicina Universidade Estadual de Santa Cruz
[7]Discente - Medicina Universidade Federal do Oeste da Bahia

Palavras-chave:*Doença de Caroli; Transplante de fígado.*

INTRODUÇÃO

O pâncreas é um órgão de extrema importância para o corpo humano. Visto que, o mesmo tem ações endócrinas e exócrinas que controlam desde a digestão de alimentos até a glicose sanguínea. Olhando por esse viés, a pancreatite aguda é uma inflamação no pâncreas de caráter sério, pois acomete esse órgão que realiza várias ações. No entanto, mesmo tendo uma baixa taxa de mortalidade é considerada um tipo de abdome agudo, sendo assim, é bastante relevante diagnosticar essa afecção na ala de emergência de qualquer hospital.

Desenvolvimento

A pancreatite aguda é uma inflamação do pâncreas, porém pode acometer locais Peri pancreáticos e até órgãos à distância se tornando mais grave nessas situações. Essa inflamação provém da injúria das enzimas pancreáticas sobre as células do próprio órgão e localidades próximas. Essa doença pode ser classificada em dois tipos: A pancreatite edematosa ou intersticial caracterizada apenas por edema e congestão do órgão, a forma necrótica é mais séria e possui maior taxa de mortalidade, visto que, ocorre necrose de algumas áreas do pâncreas podendo ocorrer também infecção nessas áreas necróticas.

Em relação a epidemiologia, a pancreatite é uma das causas mais comuns nos Estados Unidos, acarretando o gasto de 6 bilhões de dólares anualmente. Além disso, a incidência tem aumentado nos últimos anos tanto nos Estados Unidos como em outros países pela maior eficiência no diagnóstico desta patologia, através da utilização de exames de imagem e exames laboratoriais que ajudam a fechar o diagnóstico. Em relação, a etnia é mais comum na população negra do que a branca sem explicação científica para tal fato. Além disso, é mais comum em homens do que em mulheres com as idades de incidência entre 25 a 75 anos, outro fator para aumento na incidência da pancreatite é o grau de adiposidade visceral, pois, quanto maior a adiposidade visceral maior o risco. Em relação ao Brasil a relação é de 20\1000 casos com taxa de mortalidade de 5,19 % relacionada principalmente às formas complicadas, pois de forma geral a pancreatite é autolimitada e evolui bem.

A etiologia da pancreatite é bem vasta, visto que, várias situações podem resultar em pancreatite. Uma etiologia bastante recorrente e de grande relevância é a litíase biliar, já que, micro cálculos (< 5mm) podem descer através do ducto cístico e hepático comum obstruindo o esfíncter de oddi dificultando ou até impedindo por completo a passagem das enzimas do pâncreas. A grande problemática da litíase é que esses micros cálculos não são vistos no ultrassom dificultando assim a prevenção. Outras etiologias que funcionam da mesma forma que a litíase biliar na obstrução do esfíncter de oddi são por exemplo, doença celíaca, divertículos periampulares, adenoma papilar, carcinoma ampular e neoplasia mucinosa papilar intraductal. Outra etiologia bastante recorrente é a alcoólica, tendo em vista que para desenvolver pancreatite através do consumo de álcool é necessário consumo por 5 anos de 5 a 8 doses diárias. Mesmo com esse alto consumo, só 2% a 5% das pessoas com esse hábito desenvolvem pancreatite. A hipertriglicemia também está relacionada ao aparecimento da pancreatite, temdo em vista que, níveis superiores a 500 mg\dl ou superiores a 1000 mg\dl é preponderante para ter essa afecção, por conta dessa alta chance se utiliza fibrato de forma preventiva em pacientes com 500 mg\dl. Muitos medicamentos foram identificados como causadores de P A. É importante reconhecer a pancreatite aguda induzida por droga porque, assim como a pancreatite por litíase biliar, é uma causa que pode

ser removida. O problema com os medicamentos é que muitos relatórios descrevem casos isolados, naturalmente difíceis de comprovar. Os medicamentos que, inquestionavelmente, causam PA são: ácido valpróico; asparaginase; azatioprina; didanosina; estrógenos; furosemida; mercaptopurina; pentamidina; sulfonamidas; sulindac; tetraciclinas; tiazídicos. Os medicamentos que, provavelmente, geram PA são: ácido etacrínico; bumetanida; cimetidina; clortalidona; corticosteróides; metildopa; metronidazol; salicilatos; sulfassalazina; zalcitabina. Muitos outros são mencionados na literatura, sem comprovação (DANI *et al*, 2011). Além disso, outra etiologia é o trauma do pâncreas que pode ter relação com trauma penetrante, contuso, isquêmico após cirurgias, porém uma causa traumática mais comum dentre todas essas descritas é pós colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) tendo chance de desenvolver após esse procedimento de 5% a 20%. Existe a etiologia relacionada a infecções o Ascaris lumbricoides pode causar pancreatite pela obstrução do ducto pancreático, com a migração dos vermes adultos através da ampola de Vater. Certos vírus podem infectar diretamente as células pancreáticas acinares, incluindo citomegalovírus, vírus Coxsackie B, Echovírus e o vírus da parotidite. As infecções fúngicas do pâncreas são extremamente raras, mas podem ser vistas em situações de imunossupressão (GOLDMAN & GOLDMAN, 2018). Outra etiologia bastante relevante é a hipercalcemia, visto que, o aumento do cálcio sérico está relacionado ao maior risco de desenvolvimento pancreatite e a hipercalcemia está relacionada a várias doenças sendo elas etiologias de pancreatite. A importância maior de saber as diversas etiologias é que durante o tratamento é importante intervir em causas tratáveis para evitar a recidiva da pancreatite.

A fisiopatologia da pancreatite está relacionada à ativação de enzimas pancreáticas dentro do pâncreas e a exposição frequente a desencadeadores desse processo discutidos acima. De forma inicial para ocorrer a pancreatite é necessário algum mecanismo, seja ele em nível intracelular, acinar e ductal que dificulte a saída das enzimas produzidas no pâncreas. Geralmente no início da pancreatite a produção das enzimas continuam normais, no entanto não está sendo realizado a exocitose e é nesse momento que acumula e a pancreatite se inicia. A patogênese pode ser dívidida em 3 fases, a fase inicial, segunda fase e terceira fase, na fase inicial ocorre a ativação de enzimas pancreáticas principalmente a tripsina que de forma normal sairia do pâncreas como tripsinogênio e seria só ativada em tripsina no intestino, porém com a ajuda da catepsina B o tripsinogênio é transformado em tripsina já dentro do pâncreas causando a lesão de células acinares que tentam se proteger sem sucesso desse ataque. A segunda fase é caracterizada por ativação do sistema imune no pâncreas, logo depois da ativação da tripsina e injúria a células acinares o sistema imune é recrutado através da quimiotaxia e os macrofagos e neutrófilos liberam seus grânulos causando a inflamação. Na comunidade científica acredita-se que tem a ativação da tripsina através da catepsina B, mas também o sistema imune é relacionado a transformação de tripsinogênio em tripsina, desse modo, os neutrófilos e macrófagos são responsáveis por mais injúria nas células acinares. Já a terceira fase, está relacionada ao efeito das enzimas pancreáticas em tecidos distante e no organismo como todo, nesse sentido, pela injúria pancreática é ativado também outras enzimas como, elastase e fosfolipase A2 que junto com citocinas são as responsáveis pelas lesões mais extensas, como, necrose coagulativa, gordurosa, edema, hemorragia intersticial, etc. Logo após toda essa

reações ocorre no corpo a liberação de bradicinina, substâncias vasoativas e histaminas que vão causar edema de vários órgãos, vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar que podem causar por exemplo a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), além disso, é nesse momento que a perfusão sanguínea pancreática diminui dificultando a defesa do pâncreas contra toda essa agressão através de várias substâncias anti proteases, tais como a alfa 1-antitripsina, alfa 2-macroglobulina e outras, que constituem proteção à digestão enzimática. Entre estas, conta-se um inibidor pancreático de tripsina, denominado PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor), também chamado SPINK 1 (serine protease inhibitor Kazal type 1),(DANI *et al*, 2011), A SIRS causa uma confusão muito comum em médicos em relação a introdução precoce e errônea de antibióticos no tratamento da pancreatite, visto que, muitos médicos confundem a presença real de infecção com a SIRS. Uma das maiores dificuldades do processo fisiopatológico é emtender a causa de que alguns pacientes progridem para uma forma autolimitada e outros para a forma mais grave da doença, não se tem uma explicação plausível, porém, se especula que alguns pacientes ativam mais o sistema imune, realizam mais liberação de citocinas e mais tripsina está presente na circulação sistêmica do que o esperado causando lesões não apenas no pâncreas, mas também rim, fígado, pulmão, etc. Durante toda essa agressão é bastante comum a presença de hiperglicemia seja pela morte de células beta pancreáticas que mesmo sendo mais resistentes com relação as exócrinas morrem em algum momento liberando pouca insulina ou pela elevação do cortisol relacionada a injúria. A fisiopatologia ainda não foi elucidada de forma total pela comunidade científica, nesse sentido, ainda existem detalhes desconhecidos e algumas informações descritas são teorias ainda.

O quadro clínico da pancreatite é bastante inespecífico, porém alguns sinais clínicos podem ajudar no diagnóstico. Nesse sentido, a pancreatite tem como quadro clinico, náuseas, vômitos, dor abdominal que se inicia na região epigástrica, mas, o que ajuda na suspeita clinica é a dor que irradia para o dorso do paciente e sua forma é em faixa. Além disso, essa dor tem caráter contínuo e sua maior intensidade é atingida entre 30 a 60 minutos, persistindo por dia. Ademias, pode ocorrer que a pancreatite não tenha dor abdominal, porém isso é raro e em torno de 5% dos casos. Os pacientes também podem relatar que a eliminação de fezes e flatulências diminuiu consideravelmente, alguns sintomas sinalizam a gravidade da pancreatite, como por exemplo, sudorese intensa, irritabilidade, icterícia, cianose, temperatura variável e presença de hipotensão. Por fim, o paciente pode relatar aparecimento de manchas esverdeadas ou purpuricas nos flancos e região periumbilical, sinais que tem o nome de Grey- Tunner e de Culler respectivamente. Sinais esses são de extrema importância, pois demonstram a presença de extravasamento hemorrágico para a região retro peritoneal.

O diagnóstico da pancreatite é uma relação entre a clínica e exames laboratoriais. Ademais, além do quadro clínico em si para diagnosticar é preciso ser feito o exame físico, que geralmente mostra: taquicardia, taquipneia, febre, sintomas neurológicos como, confusão e delírio podem ocorrer também, além disso, o abdômen a palpação se mostra rígido e com reação de defesa e o paciente pode relatar dor a palpação tanto de forma difusa quanto como localizada na região do epigástrio. A ausculta é possível inferir a diminuição expressiva de ruídos hidroaéreos, uma coisa interessante a se inferir também é que a presença de taquipneia, dispneia,

queda da saturação de oxigênio e hipotensão pode caracterizar uma pancreatite de mau prognostico.

Além disso, o diagnostico pode ser auxiliado por exames laboratoriais e de imagem. Um dos principais exames laboratoriais utilizados é a dosagem de amilase e lipase, visto que, em 90% dos pacientes essas enzimas estão elevadas na corrente sanguínea, se tornando muito especificas pois raramente essas enzimas não estão alteradas na pancreatite. Porém, a amilase e lipase pode se elevar em situações não relacionadas a pancreatite, estas incluem isquemia e infarto intestinais, obstrução intestinal, colecistite e coledocolitíase. Além disso, a amilase pode estar elevada na gravidez ectópica, na salpingite aguda e em uma variedade de condições extra-abdominais, como parotidite, câncer do pulmão, traumatismo craniano e outras (GOLDMAN & GOLDMAN, 2018) Ademais, a amilase se eleva primeiro, porém não se mantem de forma continua ao contrário da lipase que se eleva depois, mas se mantem elevada por mais tempo ajudando no diagnostico tardio, para fechar o diagnostico essas enzimas tem que estar elevadas em > 3 vezes o limite laboratorial. Outros exames laboratoriais também são usados como por exemplo, TGP que tem alto poder preditor de pancreatite de origem biliar, a dosagem de triglicerídeos para afastar ou descobrir a causa da pancreatite, função renal, PCR para avaliar gravidade inflamatória, hemograma para observar o hematócrito pois o mesmo acima de 44 mg\ dl pode indicar uma pancreatite grave e também a quantidade de leucócitos e por fim o cálcio pois a hipercalcemia está entre uma das etiologias da pancreatite.

São utilizados também para o diagnóstico por imagem a ultrassonografia, tomografia e ressonância.

Em relação a ultrassom ela é utilizada tanto para visualizar o pâncreas com características inflamatórias, como também, ir a busca de uma das principais causas de pancreatite que é a presença de litíase biliar que é vista com bastante qualidade no ultrassom. Além disso, A tomografia (TC) pode ser utilizada afim de afastar outras situações que mimetizam pela clínica pancreatite, além disso, dá para observar melhor o pâncreas e a presença de complicações como necrose que diz muito sobre o prognostico, a tomografia deve ser realizada preferencialmente em conjunto com contraste. A ressonância magnética nuclear (RM) é equivalente à TC na sua habilidade em documentar a presença de pancreatite aguda, identificar a presença de necrose e documentar doenças não pancreáticas que possam mimetizar a pancreatite aguda. Além disso, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é muito melhor que a TC na identificação de cálculos biliares e na avaliação de anormalidades do ducto pancreático, tais como pâncreas divisum ou um ducto pancreático rompido. Em pacientes críticos, é mais difícil realizar RM do que TC (GOLDMAN & GOLDMAN, 2018)

A pancreatite aguda tem diversas complicações se não for tratada de forma eficiente, podendo causar a morte de pacientes posteriormente. Nesse sentido, as complicações são divididas entre sistêmicas e locais. Dentre as sistêmicas, a hipovolemia tem sido considerada um fator determinante na evolução da doença pancreática, merecendo papel de destaque no manuseio terapêutico. Frequentemente decorre da associação entre menor ingesta hídrica, febre, taquipneia, vômitos e íleo paralítico e da "queimadura" exsudativa retroperitoneal. Representa uma das graves e frequentes complicações de PA, agravando e convertendo o quadro de isquemia pancreática em necrose. Leva à hipotensão arterial, instabilidade hemodinâ-

mica e, por vezes, ao choque hipovolêmico, com suas consequências (DANI *et al*, 2011). A coagulação intravascular disseminada tem sido descrita na vigência de pancreatite aguda, e alguns a relacionam como copatogênica na isquemia pancreática e nas complicações sistêmicas. Com frequência, a avaliação hematológica demonstra plaquetopenia e níveis elevados de produtos de degradação da fibrina; no entanto, o uso rotineiro de heparina nessa situação está contraindicado por aumentar a ocorrência de hemorragia retroperitoneal (DANI *et al*, 2011). Por fim, uma bastante relevante é o comprometimento pulmonar, com consequente hipoxemia e insuficiência respiratória, deve-se a uma série de alterações, como elevação das cúpulas diafragmáticas, derrame pleural uni ou bilateral, infiltrados pulmonares basais e atelectasias, consequentes a problemas mecânicos e à ação da fosfolipase A2, esta promovendo a destruição do surfactante pulmonar. As alterações pulmonares, em função da sua gravidade potencial em alterar o equilíbrio de toda a economia, devem ser sistematicamente rastreadas, através da realização diária de hemo gasometria arterial, e, ao menor sinal de hipoxemia, deve-se avaliar a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, o que pode evitar o agravamento ainda maior do quadro respiratório e a má oxigenação sistêmica (DANI *et al*, 2011). As complicações locais são as mais comuns, visto que o pâncreas e órgãos próximos sofrem bastante com a injuria recebida, causando, infecção e septicemia, ascite e ruptura de dueto pancreático, obstrução do tubo digestivo, obstrução biliar, abscesso pancreático e ruptura esplênica. Dentre essas, a infecção se destaca, visto a alta taxa de mortalidade nessas condições. A infecção e septicemia pode manifestar-se de três maneiras: como necrose infectada, como abscesso pancreático ou como pseudocisto infectado, que também é um abscesso. Sob todas as formas, há um alto risco de septicemia e falência múltipla de órgãos, o que agrava consideravelmente a evolução de qualquer condição clínica. A presença e a extensão da necrose pancreática e o tempo de evolução da doença constituem fatores determinantes, de tal forma que, quanto mais precoce a contaminação do tecido necrótico, em geral mais grave é o curso da emfermidade. O abcesso pancreatico é outra complicação relevante visto que, ocorre em cerca de 2 a 9% das pancreatites graves e é uma manifestação tardia da doença, surgindo por volta da 3.a ou 4.a semana de evolução, quando sinais de sepse (febre, taquicardia, hipotensão, taquipneia, oligúria e leucocitose com desvio para a esquerda) instalam-se em um paciente que parecia encaminhar-se para recuperação total. Muitas vezes, isso ocorre com o paciente já em seu domicílio, o que pode agravar ainda mais a evolução do quadro complicações de abscessos pancreáticos são comuns e incluem perfuração em peritônio livre, causando peritonite, erosão de artérias (hemor-ragia), fístula pancreatobroncopleural, desenvolvimento de empiema, perfuração em vísceras ocas, septicemia e insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (DANI *et al*, 2011).

O tratamento da pancreatite de forma geral é de caráter conservador, tendo em vista que se tem como objetivo apenas manejar, dor, dieta e hidratação nesse sentido, não tem nenhum medicamento para tratar a pancreatite. Nesse viés, uma das formas de tratar o paciente com pancreatite é reintroduzindo a alimentação caso o paciente pare de sentir dor abdominal e houve presença de ruídos hidroaéreos. De forma geral, é indicado a alimentação por via oral até 24 horas e pobre em gordura para não estimular secreção pancreática, pois, de acordo com pesquisas diminui o tempo de internação, o aparecimento de infecções no tecido necrótico e diminuição da mortalidade de forma geral.

Ademais, a hidratação é extremamente importante nesses casos, visto que, ela auxilia a aumentar a microcirculação no pâncreas auxiliando a recuperação de forma mais rápida, além disso, ela é utilizada para prevenção de complicações relacionadas a hipovolemia. Para hidratar o paciente é utilizado ringer lactato, visto que, se mostra superior ao soro fisiológico e em 250 a 500 ml por hora, é importante destacar que é necessário individualizar a hidratação, já que, paciente hiper hidratado pode ter aumento de mortalidade, complicações respiratórias, aumento de coleções Peri pancreáticas e da pressão intra-abdominal. Visto esses riscos, é importante observar a taxa de diurese que deve ser entre 0,5 a 1 ml\kg\hora.

Deve ser feito também, a analgesia com anti-inflamatório, analgésicos simples ou associação desses medicamentos com a morfina, visto que, não desenvolvem complicações ou piora do quadro da pancreatite. Anteriormente, era recomendado a profilaxia com antibióticos no tratamento para todos os pacientes com pancreatite, porém em 2010 uma revisão da Cochrane mostrou que não é necessário fazer antibiótico profilaticamente par a prevenção de necrose pancreática por exemplo. Nesse sentido, a utilização de antibióticos só deve ser feita em vigência de infecção real, com início de antibióticos para gram negativos e posteriormente para gram positivos.

Além de todas essas medidas descritas, é extremamente importante investigar a causa da pancreatite para solucionar de forma mais rápida possível para não ocorrer novos eventos. Nesse sentido, pacientes com pancreatite leve devem ser submetidos a colecistectomia caso a causa for litíase biliar, pois, evita novos episódios de pancreatite e outras complicações relacionadas a litíase. Já em pacientes mais graves ou com necrose retro peritoneal não se sabe dizer ao certo o período de cirurgia, porém se espera em média de 8 a 12 semanas após a alta hospitalar. A CPRE é feita também de forma precoce caso a pancreatite seja causa por coledocolitise ou colangite e de forma geral é feita dentro das 24 horas de admissão hospitalar visto que, em 3,5 % dos pacientes pode ocorrer uma nova pancreatite.

A avaliação prognostica é de suma importância para averiguar o risco de mortalidade e condutas mais severas. Para calcular essa taxa de mortalidade existem vários critérios como, critérios de Ranson, Marshall, BISAP, SOFA, APACHE-II, a escolha deles para avaliação depende bastante do local de atuação do médico. A escala de Ranson é uma das mais conhecidas e leva em consideração na admissão, Idade > 55 anos, leucometria > 16.000/mm3, glicose > 200 mg/dL, DHL > 350 UI/L e TGO > 250 UI/dL e nas primeiras 48 horas queda do hematócrito > 10%, cálcio sérico < 8 mg/dL, PaO2 < 60 mmHg, déficit de bases > 4 mEq/L, sequestro volêmico > 6 e aumento de ureia > 50 mg/dL. Uma pontuação inferior a 3 pontos é associada com mortalidade inferior a 1%, em pacientes com 3 a 4 pontos a mortalidade é de aproximadamente 15%, e em pacientes com pontuação acima de 6 a mortalidade se aproxima de 100% (VALESCO, 2020). O APACHE utiliza critérios apenas na admissão hospitalar e costuma ser bastante utilizado, visto a rápida detecção não necessitando avaliação posterior como a escala de Ranson. Dentre os critérios estão: doze parâmetros fisiológicos e inclui pontos adicionais para a idade e condições médicas subjacentes. Os parâmetros utilizados incluem a temperatura retal, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, FiO2, pH arterial, sódio sérico, potássio sérico, creatinina, hematócrito e leucócitos. Pode ser medido diariamente, o que permite demonstrar a evolução da doença. Pontuação igual ou maior do que 8 pontos preveem morta-

lidade acima de 10%. Pacientes que apresentem critérios diagnósticos para SIRS têm maior mortalidade, e caso a SIRS persista após 48 horas, a taxa de mortalidade pode ultrapassar 25% (VALESCO, 2020).

CONCLUSÃO

A pancreatite aguda é uma doença de bastante relevância para a emergência, visto que, apesar de sua baixa taxa de mortalidade de forma global a mesma pode matar. Nesse sentido, é de suma importância discutir sobre essa temática visto também a alta prevalência pelas etiologias extensas e comuns. Sendo assim, o objetivo desse capitulo é fazer uma revisão de literatura sobre a pancreatite

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GOLDMAN & GOLDMAN, Cecil. Medicina. 25. ed. Brasil: Gen Guanabara Koogan, 2018.

JAMERSON, J.L. *et al*. Medicina Interna de Harrison. 20. ed. Brasil: Amgh, 2019.

VALESCO, I.T. *et al*. Medicina de emergência: Abordagem prática. 14. ed. São Paulo: Editora Malone, 2020.

DANI, R. *et al*. Gastroenterologia essencial. 4. ed. Brasil: Guanabara Koogan, 2011.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 8

IMPORTÂNCIA DA BIÓPSIA NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PEDIATRIA

MARCELO BALI DE AGUIAR MOREIRA[1]
NÁTHALY NASCIMENTO DE ABREU[1]
GABRIELA MARTINS FAVARETTI[1]
MARAIZA SILVA GOMES[2]

[1]*Discente – Medicina da Universidade de Santo Amaro*
[2]*Docente – Medicina da Universidade Santo Amaro*

Palavras-chave: *Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; Diagnóstico; Histologia.*

INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade configuram uma ameaça crescente à saúde da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000), uma vez que a prevalência destas condições está aumentando em todo o mundo a uma taxa alarmante, afetando tanto países desenvolvidos quanto países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZA-TION, 2000). À vista disso, torna-se válido ressaltar que a obesidade consta como um importante problema de saúde na população pediátrica (MATHUR *et al.*, 2007).

Nesse sentido, nota-se uma nova adversidade no campo médico a Doença Hepática Gordurosa (DHG), a qual consiste no acúmulo de triglicerídeos no fígado de forma anormal. Nesse sentido, a DHG corresponde a um espectro de lesões que inicialmente apresentam esteatose, passam por esteatohepatite e evoluem com fibrose, em graus distintos, até cirrose (FILHO, 2011). Essa patologia pode se dividir em relação a sua etiologia, sendo alcoólica ou não alcoólica (FILHO, 2011). A principal causa de DHG ainda é a alcoólica, chamada de Doença Hepática Gordurosa Alcoólica (DHGA). No entanto, é amplamente disseminado na literatura o aumento da incidência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) (PADILHA *et al.*, 2010).

O conceito de DHGNA é caracterizado pela evidência de esteatose hepática por exames de imagem ou pela histologia achado histológico de 5% ou mais de esteatose macrovesicular nos hepatócitos em um indivíduo que não apresente outra causa secundária de acúmulo de gordura hepática, como ingestão significativa de álcool, uso de medicamentos esteatogênicos ou desordens hereditárias (NAGA *et al.*, 2012; SOUTO, 2017). A entidade engloba esteatose hepática e esteatohepatite não alcoólica (EHNA) (FILHO, 2011), em que há associação da esteatose com a inflamação hepática (SOUTO, 2017).

A complexidade dessa adversidade médica sofreu um aumento nos últimos anos, tendo em vista a ascensão da DHGNA em pacientes pediátricos, os quais apresentam diferenças relevantes na evolução histopatológica em comparação com os pacientes adultos (BEDOSSA, 2016; KLEINER & MAKHLOUF, 2015). A DHGNA em crianças e adolescentes, constitui a causa mais comum de doença hepática crônica na população pediátrica (BOZIC *et al.*, 2013; WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005; MITSINIKOS & ROHIT, 2018; CARTER-KENT *et al.*, 2009; FANG *et al.*, 2018).

O quadro clínico é semelhante ao da população adulta, com o diagnóstico realizado em crianças assintomáticas submetidas à avaliação clínico-laboratorial por outras queixas que não a suspeita de DHGNA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005). Os sinais e sintomas mais comuns são dor no quadrante superior direito ou dor abdominal difusa, aumento da circunferência abdominal, astenia, hepatomegalia encontrada no exame clínico em 33 a 55% dos pacientes e *Acanthosis nigricans* encontrada no exame clínico em 36 a 49% dos pacientes, sendo que é relatada somente em crianças com DHGNA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012; WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005). Crianças com DHGNA geralmente são obesas e possuem as características associadas à síndrome metabólica (BOZIC *et al.*, 2013; WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005). É válido salientar que a DHGNA em pacientes pediátricos não consta como uma condição benigna em todas as ocasiões, visto que algumas crianças podem progredir para fibrose hepática e até cirrose, em casos graves (BOZIC *et al.*, 2013).

Embora o exame físico, a avaliação laboratorial e os achados radiográficos forneçam indícios para a potencial presença de DHG, a biópsia do fígado permanece sendo o padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA (BOZIC *et al.*, 2013), já que consta como a única maneira confiável de diferenciar a esteatose simples da esteatohepatite (WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005). O diagnóstico de DHGNA em crianças é realizado através de avaliação laboratorial enzimas hepáticas, glicemia de jejum, lipidograma completo métodos de imagem principalmente ultrassonografia abdominal (WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005) e confirmado pela análise histopatológica do fragmento hepático do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2012).

Os pacientes adultos apresentam o tipo histológico 1, já os casos pediátricos são definidos por um tipo histológico específico designado de tipo 2 o qual é caracterizado por esteatose, inflamação prevalente da zona 1, padrão de fibrose portal-periportal dominante e falta de balonização hepatocitária (BOZIC *et al.*, 2013; KLEINER & MAKHLOUF, 2015; TAKAHASHI & FUKUSATO, 2014; WIECKOWSKA & FELDSTEIN, 2005; CARTER-KENT *et al.*, 2009; MANN *et al.*, 2018; GOLDNER & LAVINE, 2020). Uma grande proporção de pacientes pediátricos possui características de sobreposição tanto do tipo 1 quanto do tipo 2 (TAKAHASHI & FUKU-SATO, 2014; MANN *et al.*, 2018; GOLDNER & LAVINE, 2020; MANN *et al.*, 2016). Essa particularidade aumenta conforme a transição da faixa etária, sendo mais presente em pré-adolescentes e adolescentes (KLEINER & MAKHLOUF, 2015; TAKAHASHI & FUKU-SATO, 2014; MANN *et al.*, 2018; GOLDNER & LAVINE, 2020; MANN *et al.*, 2016).

O objetivo deste estudo foi evidenciar a importância da biópsia no diagnóstico da DHGNA em crianças e adolescentes, enfatizando atualizar os profissionais da área da saúde.

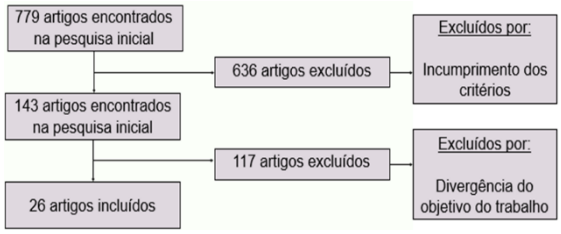
MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de abril a julho de 2021, a partir dos arquivos do PubMed e da Biblioteca Virtual em Saúde. Inicialmente, a pesquisa contou com critérios mais abrangentes, selecionando artigos científicos com base nos descritores “NAFLD”, “Pediatrics” e “Diagnosis”. Desta busca, foram encontrados 779 artigos.

Em seguida, sucedeu-se à implementação dos critérios de inclusão descritos a seguir: (1) publicações originais em texto completo; (2) análise da biópsia como método diagnóstico da DHGNA em crianças e adolescentes; (3) estudos de revisões sistemáticas, revisões, meta-análises, estudos diagnósticos e ensaios clínicos controlados randomizados; (4) artigos escritos somente nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Os critérios de exclusão foram: (1) artigos duplicados; (2) publicações disponibilizadas na forma de resumo; (3) estudos que não discutem diretamente a proposta estudada; (5) artigos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Dessa forma, foram excluídos 753 artigos e a análise final incluiu 26 publicações, que fo-ram submetidas à leitura minuciosa para a co-leta de dados.

Figura 8.1 Fluxograma apresentando o processo de pesquisa de literatura.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Biópsia

A prática clínica constitui parte importante do diagnóstico, contudo, somente a ela não é capaz de detectar e avaliar a presença de inflamação e fibrose (DRAIJER *et al.*, 2019). Por outro lado, testes de imagem ou testes séricos não possuem sensibilidade suficiente para firmar o diagnóstico de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), com isso, torna-se necessário a realização da biópsia (TRANDAFIR *et al.*, 2020). Essa estratégia diagnóstica ainda representa o método padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA, incluindo a Esteatohepatite Não Alcoólica (EHNA) (DRAIJER *et al.*, 2019; TRANDAFIR *et al.*, 2020; BRUNT *et al.*, 2021). Por meio da biópsia, é possível acessar a arquitetura do fígado, avaliar a atividade da doença e a necrose, estagiar a inflamação (CLEMENTE *et al.*, 2016) e a fibrose (MANDELIA *et al.*, 2018; DRAIJER *et al.*, 2021; MANDELIA *et al.*, 2016), e, ainda, excluir diagnósticos diferenciais (JIMENEZ-RIVERA *et al.*, 2017; MOUZAKI *et al.*, 2017; MANDELIA *et al.*, 2016), como por exemplo Doença de Wilson, hepatite autoimune e hepatite C (DRAIJER *et al.*, 2019; TRANDAFIR *et al.*, 2020; BRUNT *et al.*, 2021). Considerando o diagnóstico confirmado por biópsia, é válido salientar que este método é extremamente útil para determinar o prognóstico do paciente (BRUNT *et al.*, 2021; KOHLI *et al.*, 2016; RUDOLPH *et al.*, 2018) e estabelecer a prática clínica subsequente – intervenção farmacológica ou cirúrgica (BRUNT *et al.*, 2021).

Entretanto, nota-se um intenso debate acerca da realização da biópsia, com numerosas críticas em relação às suas possíveis complicações e ao seu caráter invasivo. No que concerne ao procedimento em si, a biópsia consta como um método invasivo, custoso e pouco disponível (DRAIJER *et al.*, 2019; NOBILI *et al.*, 2019; DI MARTINO *et al.*, 2017). Ademais, é um método com risco de complicações (DI MARTINO *et al.*, 2017; MANDELIA *et al.*, 2018; DRAIJER *et al.*, 2021), dentre as quais se destacam dor local, sangramento, perfuração e infecção (NOBILI *et al.*, 2019; DI MARTINO *et al.*, 2017; BRUNT, 2017); mais raramente, pode ocorrer hemorragia interna, vazamento de bile e até pneumotórax (NOBILI *et al.*, 2019). Em relação à amostra, esta pode ser falha (MANDELIA *et al.*, 2018; JIMENEZ-RIVERA *et al.*, 2017; MOUZAKI *et al.*, 2017), visto que representa uma porção mínima do fígado (DRAIJER *et al.*, 2019; JIMENEZ-RIVERA *et al.*, 2017). Assim, é possível haver erro de leitura devido a heterogeneidade da doença pelo órgão (DI MARTINO *et al.*, 2017; DRAIJER *et al.*, 2021; JIMENEZ-RIVERA *et al.*, 2017), e, mesmo se bem coletada, pode háver variabilidade de leitura dos patologistas (DRAIJER *et al*, 2019; NOBILI *et al.*, 2019; GOLDNER & LAVINE, 2020), principalmente no que se refere a balonização hepatocitária e inflamação (DRAIJER *et al*, 2019), isso por sua vez mostra limitações dependendo do tipo de sistema de pontuação (GOLDNER & LAVINE, 2020). No entanto, Brunt *et al.* (2021) referem ao reconhecimento da *North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) e da *Expert Committee on NAFLD* (ECON) como adequado em casos pediátricos a realização da biópsia com agulhas mais de 2 cm de comprimento e diâmetro apropriado, pois conseguem amostras que abrangem a heterogeneidade da doença pelo órgão.

No entanto, considerando as razões supracitadas, a biópsia permanece como um procedimento pouco aceito pelos pacientes, particularmente nos casos pediátricos (TRAN-DAFIR *et al.*, 2020; NOBILI *et al.*, 2019; GOLDNER &

LAVINE, 2020), o qual é subutilizado também por hesitação dos pediatras (BRUNT *et al.*, 2021), mesmo havendo os mesmos riscos tanto em adultos quanto em crianças (TRANDAFIR *et al.*, 2020). Ademais, Goldner & Lavine (2020) comentam que, em relação a estudos, a biópsia se torna de pouca valia, ainda mais repeti-la para avaliar o tratamento terapêutico, devido às questões citadas anteriormente. Vos *et al.* (2019) mencionam que, por conta dessa dificuldade, há falta de dados de história natural da doença; assim, a biópsia tem se mostrado com baixo valor prognóstico em casos pediátricos.

Em relação à biópsia, deve-se saber o tempo ideal para a sua execução (TZIFI *et al.*, 2019). Em 2012, o painel da *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) avaliou que a biópsia hepática não deve ser utilizada como procedimento de triagem em pacientes com DHGNA. Além disso, observou que a indicação de biópsia só pode ser baseada na opinião de especialistas, os quais devem levar em consideração o diagnóstico diferencial e o risco de progressão da doença hepática para cirrose (DI MARTINO *et al.*, 2017). Ainda, a ESPGHAN recomenda que a biópsia do fígado pode ser considerada na suspeita de DHGNA em pacientes pediátricos para excluir outras doenças tratáveis, em caso de suspeita clínica de doença hepática avançada e antes de iniciar intervenções farmacológicas ou cirúrgicas (MANDELIA *et al.*, 2018).

O painel da ESPGHAN resumiu as indicações para biópsia hepática: para excluir outra doença tratável, em casos de doença hepática avançada clinicamente suspeita, antes do tratamento farmacológico/cirúrgico e como parte de uma intervenção estruturada, protocolo ou ensaio de pesquisa clínica (MOUZAKI *et al.*, 2017). De modo geral, é indicada quando todas as avaliações laboratoriais forem efetuadas (TZIFI *et al.*, 2019).

Nobili *et al.*, comparam as diretrizes para a realização da biópsia *da North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NAS-PGHAN), de 2017, e da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), de 2018. A diretriz de prática da NASPGHAN recomenda a realização da biópsia em pacientes que apresentam maior risco de EHNA e de progressão da fibrose, sendo estes avaliados laboratorialmente pela elevada taxa de ALT, pela proporção entre ALT e AST maior que 1 e pela esplenomegalia e clinicamente por pan-hipopituitarismo e por diabetes tipo 2. A diretriz prática da AASLD sobre DHGNA afirma que a biópsia do fígado em crianças com suspeita de doença hepática gordurosa não alcoólica deve ser realizada somente nos pacientes em que o diagnóstico é incerto, em casos com possibilidade de múltiplos diagnósticos ou antes de iniciar a terapia com medicamentos potencialmente hepatotóxicos (RUDOLPH *et al.*, 2018). Tal diretriz avalia não somente a DHGNA, mas também considera outros diagnósticos possíveis, como hepatopatia medicamentosa (antes de começar o tratamento de EHNA) ou hepatite autoimune (quando há presença de altos títulos de anticorpos e alta globulinemia), além de quando há vários distúrbios metabólicos. É válido ressaltar que essa diretriz não aborda o que torna o diagnóstico claro na ausência de biópsia hepática (RUDOLPH *et al.*, 2018).

Doycheva *et al. (*2017), afirmam que a biópsia hepática é um método inadequado para a triagem de pacientes pediátricos com suspeita de DHGNA. Em concordância, (DRAIJER *et al.*, 2021) consideram esse procedimento inapropriado para fins de triagem ou para monitorar a progressão da doença. Nesse sentido, DI-MARTINO *et al., (*2017) analisam que a

biópsia do fígado corresponde à base em ensaios clínicos no recrutamento de pacientes e avaliação de seus desfechos. Além disso, ponderam que esse procedimento não é adequado para rastreamento, monitoramento longitudinal ou avaliação da resposta ao tratamento, principalmente na população jovem. Descrevem, ainda, que existem variações inter e intra-individuais em relação ao grau de esteatose e conteúdo de gordura no fígado, o qual geralmente é superestimado quando graduado semi-quantitativamente.

Schwimmer *et al.*, (2017) avaliam que a capacidade de determinar o risco de doença progressiva sem um procedimento intervencionista, como por exemplo a biópsia hepática, comtinua sendo um desafio clínico e de pesquisa. Jimenez-Rivera *et al.,* (2017) expõem que biópsias hepáticas são raramente realizadas em pacientes pediátricos com obesidade devido ao hábito corporal e aos riscos associados ao procedimento.

Papachristodoulou *et al.*, (2021) relatam que, embora a biópsia do fígado represente o padrão de referência para o diagnóstico de DHGNA, essa estratégia diagnóstica deve ser evitada em pacientes pediátricos. Em contrapartida, de acordo com Mouzaki *et al.,* (2017), a literatura sugere que biópsias de fígado em crianças geralmente são seguras. Nesse sentido, um pequeno estudo pediátrico não conseguiu mostrar risco aumentado de complicações relacionadas à biópsia hepática em crianças obesas (MOUZAKI *et al.*, 2017). Com isso, esses autores julgam necessário promover uma discussão com as famílias sobre os benefícios da obtenção de biópsias hepáticas, especialmente em crianças com risco aumentado de esteatohepatite não alcoólica (MOUZAKI *et al.*, 2017).

Mouzaki *et al.,* (2017) descrevem que a confirmação histológica da DHGNA é fundamental porque permite determinar as características e a gravidade da doença, assim como possibilita a confirmação da DHGNA e a avaliação da fibrose, a qual consta como o determinante mais importante do resultado a longo prazo, que segundo Selvakumar *et al.,* (2017) por ser dado prognóstico mais relacionado a mortalidade do fígado e dos pacientes. A publicação de Mouzaki *et al.,* (2017) assinalou que 14% dos médicos utilizaram biópsias hepáticas para confirmar o diagnóstico de DHGNA; destes, 21% concordaram que esse procedimento é necessário para o diagnóstico de DHGNA, uma vez que sem a obtenção da biópsia, o diagnóstico passa a ser considerado como "DHGNA presumida". Ainda, esse trabalho revelou que biópsias hepáticas não são usadas rotineiramente por hepatologistas pediátricos no Canadá para confirmar o diagnóstico de DHGNA (MOUZAKI *et al.*, 2017). Isso pode ser em parte devido a diretrizes publicadas que, até recentemente, recomendavam a realização de biópsias em pacientes pediátricos com "DHGNA presumida" apenas se o diagnóstico fosse incerto ou quando se considerasse o uso de medicamentos hepatotóxicos ou destinados ao tratamento de EHNA. Entretanto, apenas 21% dos hepatologistas obtêm uma biópsia hepática nates de iniciar medicamentos hepatotóxicos em crianças obesas com suposta DHGNA e somente 14%, antes de iniciar medicamentos para tratar EHNA.

Clemente *et al.*,(2016) classificam a biópsia hepática como método padrão ouro "imperfeito" no diagnóstico de DHGNA em pacientes pediátricos. De acordo com esse estudo na faixa etária mais frequente de apresentação pediátrica crianças com idade superior a 10 anos uma biópsia do fígado deve ser ponderada caso a hipertransaminasemia ou a hiperecogenicidade da ultrassonografia persistir após as tentativas de diminuição de peso e mudanças no estilo de vida num intervalo de 3 a 6 meses, e se a ava-

liação laboratorial permanecer inconclusiva (CLEMENTE *et al.*, 2016). Ressalta, ainda, que uma biópsia hepática deve ser obtida ainda mais cedo em pacientes com história familiar de EHNA, hepatoesplenomegalia, comorbidades, processos expansivos hipotalâmicos, hipertransaminasemia acentuada ou marcadores séricos de fibrose elevados. Em concordância com (DI MARTINO *et al.* 2017), (CLEMENTE *et al.*, 2016) descreve que a histologia hepática continua sendo a base para os ensaios clínicos, sendo que as biópsias são utilizadas tanto para inscrição quanto para determinar o resultado dos ensaios clínicos.

Schwimmer, (2016), assim como Mouzaki *et al.*, (2017), estabelecem que a biópsia hepática é segura em pacientes pediátricos com suspeita de DHGNA. Isso porque há mais de 2.000 crianças com DHGNA confirmada por biópsia descritas na literatura, e não há relatos de eventos adversos graves associados ao procedimento de biópsia (SCHWIMMER, 2016). Contudo, é importante que os benefícios da biópsia do fígado sejam comparados com os riscos potenciais, a fim de obter uma análise efetiva de cada caso (SCHWIMMER, 2016). Além disso, também afirma que esse procedimento fornece dados clinicamente significativos para crianças com elevação crônica da química hepática. Por fim, a publicação de Schwimmer, (2016) assinala que nenhuma outra modalidade diagnóstica demonstrou acurácia suficiente para ser apropriada para uso clínico no lugar da biópsia. Caso seja optado pela não realização da biópsia, ao invés de declarar um diagnóstico de DHGNA, uma criança deve ser considerada com suspeita de DHGNA, tal como expõe (MOUZAKI *et al.*, 2017).

Kohli *et al.*, (2016), em concordância com Di Martino, *et al.* (2017) e Clemente *et al.*, (2016), define que as biópsias hepáticas são fundamentais como pontos de entrada e desfechos primários em estudos de pesquisa clínica sobre DHGNA e EHNA. Em sua publicação, revela que dados de segurança recentes de diversas coortes, incluindo um número significativo de pacientes obesos com DHGNA, mostram que a biópsia do fígado percutânea é um procedimento seguro, seja realizada com ou sem orientação de ultrassom. Com isso, recomenda-se que essa estratégia diagnóstica seja utilizada tanto clinicamente quanto como uma ferramenta de pesquisa na área de DHGNA pediátrica (KOHLI *et al.*, 2016). Enquanto Di Martino *et al.*, (2017) e Draijer *et al.*, (2021) relatam que a biópsia não é adequada para monitoramento da doença, (KOHLI *et al.*, 2016) afirmam que a biópsia hepática permanece sendo a base para o monitoramento da DHGNA. Por fim, expõem a necessidade crítica de reduzir a dependência da biópsia hepática no diagnóstico, no estadiamento e no monitoramento da progressão da DHGNA (KOHLI *et al.*, 2016).

Análise Histológica

Considerando o que fora supracitado, o diagnóstico de DHGNA pode ser de difícil obtenção. Assim sendo, foram propostos sistemas para padronizar a análise histológica e, desse modo, o diagnóstico. O primeiro sistema foi proposto em 1999 por Brunt *et al.*, (1999) e classifica a doença em leve, moderada ou grave, dependendo da análise de 4 componentes: esteatose, balonização, inflamação lobular e inflamação portal. Além disso, esse sistema permite o estadiamento da fibrose de 0 a 48. (Brown & Kleiner, 2016) firmaram que essa forma de avaliação de DHGNA não é válida em casos que não sejam EHNA e em casos pediátricos que não apresentassem a histologia típica de casos adultos, como mostrada pela maioria, assim impossibilitando sua aplicação.

Em sua publicação, mostraram que, em 2002, foi realizado um estudo para desenvolver um sistema que avaliasse todo o amplo espectro de achados e mudanças histológicas presentes tanto em casos pediátricos como em adultos (BROWN & KLEINER, 2016). Esse sistema proposto por *NASH Clinical Research Network* (NASH CRN), o qual objetivou estudar a história natural da doença e resposta terapêutica, passou a ser denominado *NAFLD Activity Score* (NAS) (BRUNT *et al.*, 2021; BROWN & KLEINER, 2016). O sistema NAS utiliza três fatores e os quantifica: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-3) e balonização hepatocitária (0- 2) (BROWN & KLEINER, 2016). Dessa forma, depois da avaliação histológica, há uma soma quantitativa que varia de 0 a 8. (Brown & Kleiner, 2016) adicionam que esse sistema foi validado recentemente e é utilizado em pesquisas.

Por outro lado, Vos *et al.,* (2019) demonstram uma contradição em relação aos casos pediátricos. Isso porque o padrão tipo 2 comumente achado em crianças e adolescentes mais novos apresenta pouco ou nenhum achado de balonização, além da inflamação predominar a zona portal, e, mesmo os que possuem na zona lobular, apresentam em menor quantidade em relação aos adultos. Dessa maneira, considerando a pontuação, o que poderia ser considerado algo mais leve seria, na verdade, mais grave em pediátricos, devido a falta de 2 pontos que seriam dados à balonização. Os autores exemplificam que, para ajustar tal processo, 1 ponto deveria ser retirado dos outros dois componentes ou 2 pontos de somente um dos componentes. Contudo, ainda não seria suficiente para os casos de crianças com inflamação portal ou pouca inflamação lobular (VOS *et al.*, 2019). Assim, Vos *et al.,* (2019) afirmam a necessidade de mais estudos para entender a real utilidade do NAS em pacientes pediátricos e até mesmo a adaptação do sistema para esses casos.

Brunt *et al.,* (2021) finalizam relatando que esse sistema não é recomendado para diagnóstico. Os autores comentam que há correlações entre o aumento do NAS e a progressão da fibrose ao longo do tempo a partir de estudos populacionais, e que a melhora do NAS correlaciona-se com a melhora da fibrose, apesar do sistema não a avaliar (BRUNT *et al.*, 2021). O mesmo centro desenvolveu um sistema para avaliação individual da fibrose – *NASH Clinical Research Network fibrosis staging system*, o qual os autores julgam como o mais validado (BRUNT *et al.*, 2021). A pontuação varia de 0 a 4, sendo que o estágio 1 é dividido em três subestágios, a depender do local, incluindo periportal (mais presente em crianças) e o estágio 4 correspondendo à cirrose (BRUNT *et al.*, 2021; BROWN & KLEINER, 2016). (BRUNT *et al.,* 2021) descrevem esse sistema como imperfeito por mostrar o grau da fibrose até o momento e não revelar o prognóstico. No entanto, também expõem outro sistema desenvolvido pela *European Consortium for the Study of Fatty Liver Disease chamada de Steatosis, Activity, Fibrosis* (SAF), o qual separa a quantificação da esteatose da quantificação da atividade da doença, e se caracteriza pela relação e quantificação da inflamação e balonização (BRUNT *et al.*, 2021). A esteatose é avaliada até 3, enquanto os outros, até 2. Já a fibrose é avaliada da mesma maneira do *NASH CRN Fibrosis Staging System*. Entretanto, os autores reforçam que, apesar disso, sendo diferente a avaliação das outras características, não se deve presumir que os dois sistemas são "intercambiáveis" (BRUNT *et al.*, 2021).

Tzifi *et al.,* (2019) comentam que alguns sistemas como o Brunt *et al.,* (2021). e o NAS não consideram algumas características que se encontram alteradas na população pediátrica,

tal como a inflamação portal. Assim, apresentam um sistema chamado *Pediatric NAFLD Histological Score* (PNHS), proposto recentemente, que tem mostrado boa assertividade para identificar a presença de EHNA na população pediátrica.

Métodos Não Invasivos

Alguns autores consideram urgente o desenvolvimento e a comprovação de métodos não invasivos para o diagnóstico da DHGNA e EHNA (TRANDAFIR *et al.*, 2020; NOBILI *et al.*, 2019; MANDELIA *et al.*, 2018), ou até mesmo de testes invasivos, porém de caráter invasivo inferior ao da biópsia, para fins de triagem e de classificação de risco para, assim, realizar a biópsia (NOBILI *et al.*, 2019). No entanto, os testes de imagem ou séricos ainda não possuem sensibilidade suficiente para serem utilizados (TZIFI *et al.*, 2019). Por essas razões, estão sendo estudados métodos não invasivos, como os biomarcadores, os quais afirmam que substituirão a biópsia (NOBILI *et al.*, 2019; TZIFI *et al.*, 2019) e conseguirão, além de diagnosticar e estagiar a EHNA, acessar também a fibrose (TZIFI *et al.*, 2019). Os biomarcadores são relacionados principalmente a apoptose, estresse oxidativo, inflamação e fibrose hepática. Como exemplo, (TZIFI *et al.*, 2019) destacam a Citoqueratina-18, altamente expressa em adultos e crianças com DHGNA, porém também manifestada em outras doenças, tendo, assim, resultados variados.

É cada vez mais comum o uso de outros métodos diagnósticos em estudos, além do uso associado destes na prática clínica. Apesar dessas ferramentas diagnósticas serem aprovadas para uso, ainda não são recomendadas para confirmar o diagnóstico de DHGNA. Assim sendo, propõe-se que estudos com biópsia também utilizem testes não invasivos, a fim de auxiliar na sua validação (VOS *et al.*, 2019). Goldner e Lavine, (2020) caracterizam a dificuldade da triagem por métodos não invasivos como formidável, dada a necessidade dos estudos e monitoramento da resposta terapêutica. Os autores concluem que os métodos não invasivos como biomarcadores e testes de imagem serão essenciais para pesquisas futuras e monitoramento da resposta terapêutica em substituição a biópsia (GOLDNER & LAVINE, 2020). Draijer *et al.* (2019) comentam que, apesar disso, os novos métodos diagnósticos devem ser utilizados com cautela na população pediátrica, devido à falta de validação nesses casos.

Em contrapartida, é importante notar a necessidade da ausência de outras doenças no uso desses métodos, pois há a possibilidade de comduzirem a resultados laboratoriais enganosos. Nesse cenário, mostra-se o exemplo do nível de transaminases, o qual, quando alto, geralmente se relaciona com as doenças hepáticas mais severas; no entanto, em adultos, cerca de 30 a 60% de pacientes com EHNA comprovada por biópsia apresentam valores normais de ALT. (FLEET *et al.*, 2017) salientam a importância da biópsia para excluir doenças que causam aumento da ALT. Ainda, é possível citar outro exemplo a esteatose a qual pode ser identificada em altas quantidades por testes de imagem, mas a sensibilidade reduz quando a esteatose é inferior a 50% (TRANDAFIR *et al.*, 2020).

Doycheva *et al.*, (2017) descrevem que há uma necessidade não atendida de testes não invasivos confiáveis que sejam capazes de avaliar a gravidade da doença na DHGNA em pacientes pediátricos. Nesse contexto, Di Martino *et al.*, (2017) salientam que o diagnóstico não invasivo e a quantificação da esteatose hepática são importantes para superar os limites da biópsia hepática, a fim de acompanhar os pacientes durante sua terapia e estabelecer um padrão de referência que possa ser utilizado em ensaios clínicos e estudos longitudinais. Os autores jul-

gam que a imagem oferece vários métodos capazes de fornecer análises não invasivas da esteatose hepática (DI MARTINO *et al.*, 2017). Paralelamente, Papa-Christodoulou *et al.*, (2021) pressupõem que o diagnóstico por imagem deva ser uma ferramenta de primeira linha para o estadiamento e monitoramento da DHGNA e da EHNA em pacientes pediátricos, para que as intervenções apropriadas possam ser implantadas em tempo hábil.

Ademais, Mandelia *et al.*, (2018), considerando a alta prevalência de DHGNA em crianças, discutem a necessidade de encontrar alternativas seguras e econômicas para a biópsia de fígado no que tange ao estadiamento da fibrose. Assim, os autores consideram essencial o desenvolvimento de mais pesquisas para validar a utilidade de testes em crianças que permitam a determinação da gravidade da DHGNA e a avaliação da resposta a novos agentes terapêuticos (MANDELIA *et al.*, 2018). Em concordância com Mandelia *et al.*, (2018), Draijer *et al.*, (2021) relata a necessidade de métodos não invasivos para o estadiamento preciso da fibrose hepática em pacientes pediátricos, tendo em vista as desvantagens da biópsia hepática. Comtudo, os autores expõem que, devido à falta de validação, a precisão e a utilidade clínica dos testes de fibrose não invasivos em crianças com DHGNA permanecem incertas (DRAIJER *et al.*, 2021). Com isso, (DRAIJER *et al.*, 2021) recomendam o desenvolvimento de estudos capazes de validar os testes mais promissores e de determinar sua precisão em diferentes configurações clínicas.

Ciocca *et al.*, (2016), tendo em vista a alta prevalência da DHGNA em pacientes pediátricos, bem como as limitações e dificuldades associadas à biópsia hepática, consideram fundamental o desenvolvimento de modalidades diagnósticas não invasivas. Nesse sentido, diversos biomarcadores foram estudados, no entanto, nenhum foi preciso o suficiente até aquele momento (CIOCCA *et al.*, 2016). Da mesma forma, (Kohli *et al.*,2016) julgam necessário o desenvolvimento e a validação de biomarcadores não invasivos, dada a grande proporção da doença na população pediátrica, a fim de reduzir a necessidade de realização de biópsias hepáticas de rotina. Os autores ainda ressaltam que a necessidade de encontrar um substituto adequado para a biópsia hepática como uma ferramenta de avaliação deve permanecer como uma prioridade de pesquisa (KOHLI *et al.*, 2016).

Com relação às estratégias diagnósticas não invasivas, o estudo de (GARCOVICH *et al.*, 2017) mostrou que a elastografia *Shear Wave* (SWE) consta como uma técnica não invasiva precisa e reproduzível para a detecção eficiente de fibrose hepática significativa e, com menos precisão, de fibrose hepática leve em crianças com EHNA. De acordo com os autores, isso fornece um pano de fundo encorajador para uma validação posterior desta ferramenta simples e rápida para a estratificação de pacientes pediátricos com DHGNA (GARCOVICH *et al.*, 2017). Em paralelo, Schwimmer, (2016) considera que os marcadores não invasivos de base sanguínea e de imagem para DHGNA e EHNA em crianças constituem uma área de pesquisa ativa, contudo, ainda precisam fornecer uma ferramenta validada para uso clínico.

Nobili *et al.*, (2019) descrevem dois problemas nos métodos não invasivos: a falta de sensibilidade e especificidade para a diferenciação da esteatose para esteatohepatite, e a falta de precisão para a identificação da fibrose, o que dificulta o estadiamento correto. Apesar das questões mencionadas, os autores acreditam que, no futuro, devido aos novos testes clínicos e estudos longitudinais, será possível uma melhor avaliação prognóstica e terapêutica, as quais proporcionarão até mesmo a cura da

EHNA e a reversão da fibrose (NOBILI *et al.*, 2019).

Dessa forma, foram analisadas 26 publicações que versaram sobre a relevância da biópsia como ferramenta diagnóstica da DHGNA em pacientes pediátricos. Dessas, 20 (76,92%) consideraram a biópsia hepática como o padrão-ouro para avaliar a gravidade da DHGNA e para determinar o estadiamento da fibrose em crianças e adolescentes, sendo que somente 2 destes artigos (10%) afirmaram se tratar de um procedimento seguro em crianças, enquanto 16 (80%) apontaram a biópsia como um método de caráter invasivo com potencial risco de complicações. No total, apenas 13 (50%) estudos assinalaram a necessidade de desenvolvimento de modalidades diagnósticas não invasivas, dos quais 5 (38,46%) ressaltaram que a biópsia hepática será substituída por métodos não invasivos.

CONCLUSÃO

A biópsia hepática ainda configura o método padrão de referência para o diagnóstico da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em crianças e adolescentes, conforme determina a maioria das publicações, entretanto, seu uso parece ser limitado nos casos pediátricos, uma vez que consta como um método invasivo, custoso, pouco disponível e com risco de complicações. Nesse sentido, alguns estudos identificaram ferramentas não invasivas com potencial de, futuramente, substituir a biópsia hepática, como, por exemplo, os biomarcadores e a Elastografia *Shear Wave*. Entretanto, constam como métodos com efeitos ainda não confirmados. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos para que seja possível a validação de procedimentos não invasivos para o diagnóstico preciso desta entidade clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEDOSSA, P. Histological Assessment of NAFLD. Digestive Diseases and Sciences, v. 65 p. 1348, 2016.

BOZIC, M.A. *et al.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Nutrition in Clinical Practice, v. 28, p. 448 2013.

BROWN, G.T. & KLEINER, D.E. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Metabolism: clinical and experimental, v. 65, p. 1080, 2016.

BRUNT, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the ongoing role of liver biopsy evaluation. Hepatology communications, v. 1, p. 370, 2017.

BRUNT, E.M. *et al.* Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases, v. 73, p. 2028, 2021.

CARTER, K.C. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. Hepatology, v. 50, p.1113, 2009.

CHALASANI, N. *et al.* The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic FattyLiver Disease: Practice Guideline by the AmericanAssociation for the Study of Liver Diseases, AmericanCollege of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology, v. 55, p.2005, 2012.

CIOCCA, M. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children. Archivos argentinos de pediatría, v. 114, p. 563, 2016.

CLEMENTE, M.G. *et al.* Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. World journal of gastroenterology, v. 22, p. 8078, 2016.

DI MARTINO, M. *et al.* Imaging Features of NonAlcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. Children, v. 4, p. 73, 2017.

DOYCHEVA, I. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases, v. 65, p. 2100, 2017.

DRAIJER, L.G. *et al.* Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, v. 41, p. 2087, 2021.

DRAIJER, L.G. *et al.* Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, v. 13, p. 447, 2019a.

FANG, Y. *et al.* Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. World Journal of Gastroenterology, v. 24, p. 2974, 2018.

FILHO, G. B. Bogliolo patologia geral. 8th ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN LTDA; 2011.

FLEET, S.E. *et al.* Current Concepts in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology clinics of North America, v. 46, p. 217, 2017.

GARCOVICH, M. *et al.* Liver Stiffness in Pediatric Patients with Fatty Liver Disease: Diagnostic Accuracy and Reproducibility of Shear-Wave Elastography. Radiology, v. 283, p. 820, 2017.

GOLDNER, D. & LAVINE, J. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. Gastroenterology, v. 158, p. 1967, 2020.

GOVERNO DO ESTADO DE GOIÁS. Obesidade infantil desafia pais e gestores. 2019. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/noticias/81-obesidade-infantil-desafia-pais-e-gestores.

JIMENEZ-RIVERA, C. *et al.* Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver in children and youth with obesity. BMC pediatrics, v. 17, p. 1, 2017.

KLEINER D.E. & MAKHLOUF H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. Clinics in Liver disease, v. 20, p. 293, 2015.

KOHLI, R. *et al.* Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). The Journal of pediatrics, v. 172, p. 1, 2016.

MANDELIA, C. *et al.* Plasma Cytokeratin-18 Level As a Novel Biomarker
for Liver Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 63, p. 181, 2016.

MANDELIA, C. *et al.* The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Biomarkers in medicine, v. 12, p. 265, 2018.

MANN, J.P. *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. Seminars in Liver Disease, v.38, p. 1, 2018.

MANN, J.P. *et al.* Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, v. 63, p.745, 2016.

MATHUR, P. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. Indian Journal of Pediatrics, v. 67, p. 401, 2007.

MITSINIKOS, T. & KOHLI, R. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Clinical Liver Disease: a multimedia review journal, v.11 p. 95, 2018.

MOUZAKI, M. *et al.* Management of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Academic Hepatologists in Canada: A Nationwide Survey. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 65, p. 380, 2017.

NOBILI, V. *et al.* NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology, v. 16, p. 517, 2019.

PADILHA, P. C. *et al.* Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes obesos: uma revisão sistemática. Revista Paulista de Pediatria, v. 28, p. 287, 2010.

PAPACHRISTODOULOU, A. *et al.* Diagnosis and Staging of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Classical Ultrasound the Answer? Pediatric reports, v. 13, p. 312, 2021.

RUDOLPH, B. *et al.* Methods to improve the noninvasive diagnosis and assessment of disease severity in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Study design. Contemporary clinical trials, v. 75, p. 1, 2018.

SCHWIMMER, J.B. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases, v. 63, p. 1718, 2016.

SCHWIMMER, J.B. *et al.* Magnetic resonance elastography measured shear stiffness as a biomarker of fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases, v. 66, p. 1474, 2017.

SELVAKUMAR, P.K.C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. Pediatric clinics of North America, v. 64, p. 659, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOÇOGIA. Doença hepática gordurosa não alcoólica. 2012. Disponível em: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotematico_hepato.pdf.2012.

SOUTO, K.E.P. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica: correlação entre os achados histopatológicos das biópsias hepáticas intraoperatórias e estado glicêmico basal. Dissertação (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2017.

TRANDAFIR, L.M. *et al.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease - a changing diagnostic paradigm. Romanian journal of morphology and embryology, v. 61, p. 1023, 2020.

TZIFI, F. *et al.* Non-alcoholic fatty liver infiltration in children: an underdiagnosed evolving disease. Hormones: international journal of endocrinology and metabolism, v. 18, p. 255, 2019.

VOS, M.B. *et al.* Factors to Consider in Development of Drugs for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology, v. 157, p. 1448, 2019.

WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Genebra: OMS, 2000. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330, 2000.

WIECKOWSKA, A. & FELDSTEIN, A.E. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. Current Opinion in Pediatrics, v. 17, p. 636, 2005.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 9

REVISÃO SISTEMÁTICA: GASTRITE ATRÓFICA AUTOIMUNE

CAROLINA CARDOSO COELHO[1]
CAROLINA OHANA E SILVA ALMEIDA[1]
MARIA LUIZA BARUQUI LIMA[1]
CHRISTIANE SOARES PONCINELLI[2]

[1]Discente – Medicina na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
[2]Docente – Gastroenterologista e Endoscopista na Clínica Biogastro – Núcleo de Gastroenterologia e Videoendoscopia em Belo Horizonte, Minas Gerais

Palavras-chave: *Gastrite atrófica; Endoscopia; Doenças autoimunes*

INTRODUÇÃO

A gastrite atrófica autoimune é uma doença inflamatória crônica, órgão-específica que afeta a mucosa do corpo e fundo gástricos e tem prevalência de 2% na população, enquanto a anemia perniciosa, uma de suas principais consequências, possui prevalência de 0,15 a 1%, aumentando com a idade (MASSIRONI *et al.*, 2019). É uma patologia mais comum na mulher de meia idade, com proporção de 3 pacientes do sexo feminino diagnosticadas a cada 1 paciente do sexo masculino, porém, essa incidência se torna mais equivalente entre homens e umlheres com idade superior a 60 anos. Ademais, é importante destacar que a incidência em pessoas mais jovens, entre 35 e 45 anos, vem sendo cada vez mais observada. (SONG *et al.*, 2015; NEUMANN *et al.*, 2013). A associação dessa gastrite crônica com outras doenças autoimunes é de 3 a 5 vezes maior quando comparada à população geral, podendo destacar a Tireoidite de Hashimoto, Diabetes Mellitus, Vitiligo e Doença de Addison (MASSIRONI *et al.*, 2019). Mediante o exposto, a atrofia da mucosa gástrica tem se tornado uma patologia gastrointestinal importante, devido à sua relação com lesões que podem ser risco para o desenvolvimento de um câncer gástrico. Desde a década de 1970 foram observadas as primeiras associações entre esses dois quadros, o que coincidiu com o uso da endoscopia digestiva alta (EDA) como método de visão direta e de alto valor diagnóstico das lesões gastroduodenais que, posteriormente, foi complementada pela análise histopatológica dos fragmentos da mucosa retirados durante o procedimento, o que contribui, cada vez mais, para um diagnóstico precoce e um melhor prognóstico para os pacientes (BARBOSA *et al.*, 2016).

Sendo assim, o objetivo deste capítulo é realizar uma revisão sistemática sobre a gastrite atrófica autoimune, abordando os principais tópicos para se compreender essa patologia, como fisiopatologia, quadro clínico, métodos diagnósticos, complicações e tratamentos, destacando a importância da endoscopia digestiva alta como método padrão-ouro para investigar o quadro, bem como evitar complicações mais severas, sempre buscando preservar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de Março a Maio de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: SciELO, Pubmed, Lilacs e UpToDate. Foram utilizados os descritores: gastrite atrófica, endoscopia, doenças autoimunes, fator intrínseco. Desta busca foram encontrados 35 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1996 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico endoscópico e histopatológico, complicações e vigilância e tratamento.

DISCUSSÃO

Como a gastrite atrófica autoimune está cada vez mais incidente na população jovem e

possui importante relação com o câncer gástrico e outras doenças autoimunes, faz-se necessária a abordagem dos principais tópicos relacionados à essa patologia, bem como elucidar sobre a sua vigilância.

Fisiopatologia

A mucosa oxíntica, presente no fundo e no corpo gástrico, é a região mais extensa e rica em células parietais responsáveis pela secreção de ácido, sendo composta pelo epitélio superficial, células mucosas, principais, parietais e endocrinas. Esses componentes possuem uma alta quantidade de mitocôndrias e canalículos secretores, que são responsáveis pela produção do fator intrínseco e dos íons H+ e as células parietais se distribuem ao longo da espessura de toda a mucosa do corpo e fundo do estômago. O controle da secreção ácida gástrica é feito por três mecanismos principais: acetilcolina, elevação do pH associado à presença de conteúdo proteico alimentar no lúmen do estômago e a liberação de histamina pelas células ECL (célula *Enterochromaffin-like*). (KAKEHASI, 2008).

Com relação à gastrite atrófica autoimune, é uma patologia que apresenta etiologia multifatorial, constando fatores imunológicos, geneticos e, possivelmente, ambientais. Acredita-se que a fisiopatologia principal está relacionada aos anticorpos que agem contra as células parietais do estômago, visto que seus focos antigênicos são as subunidades alfa e beta da bomba de prótons que pertencem a enzima H+/K+-ATPase, presente na membrana apical. Outros anticorpos, também relacionados à gastrite autoimune, são os que agem contra o fator intrínseco e bloqueiam o sítio de combinação da vitamina B12, porém, esse mecanismo ocorre com uma menor frequência na população. Como resultado, ocorre atrofia progressiva do componente glandular da mucosa gástrica oxíntica, com consequente acloridria, hipergastrinemia e deficiência de fator intrínseco e pepsinogênio I. (KAKEHASI, 2008).

Apesar dos fatores ambientais não estarem relacionados de maneira consistente à gastrite autoimune, evidências demonstram que a H.pylori possa exercer uma indução e manutenção do desenvolvimento da patologia, devido a equivalência molecular entre a bactéria e a bomba de prótons, Com isso, foram identificadas nove diferentes proteínas presentes no microrganismo que reagem com os epítopos da bomba já instalados nos linfócitos T reativos, o que contribui para a destruição das células parietais através da liberação de IFN-γ (KAKEHASI, 2008).

Quadro Clínico

A gastrite atrófica autoimune, independentemente de sua etiologia, não causa sintomas até que o grau de atrofia impacte a absorção da vitamina B12, além de outras substâncias como ferro e ácido fólico (NEUMANN *et al.*, 2013). Os pacientes portadores dessa patologia podem ser assintomáticos ou com sintomas gastrointestinais inespecíficos como dor torácica, dor abdominal, disfagia, dispepsia, náusea e vômitos. Entretanto, podem ocorrer além de manifestações gastrointestinais, hematológicas e neurológicas, como mostra a **Tabela 9.1.**

A anemia perniciosa é uma complicação comum da gastrite atrófica autoimune e ocorre como consequência da deficiência de fator intrínseco produzido pelo estômago, fato que impossibilita a absorção fisiológica da vitamina B12. Por esse motivo, os pacientes apresentam queixas habituais de fadiga, fraqueza, sintomas gastrointestinais como diarreia, língua lisa, ardor lingual e distúrbios esfincterianos. Formigamento e adormecimento de pés e mãos são queixas frequentes. Além disso, podem apresentar icterícia, palidez, espleno e hepatomega-

lia acentuados, mas não é comum emagrecimento e a maioria dos pacientes apresentam-se bem nutridos. No entanto, as manifestações clínicas da má absorção de vitamina B12 são polimórficas e de gravidade mutável podendo ser brandas como macrocitose isolada, uma simples fadiga e se manifestar em fenômenos como neuropatia sensorial, anemia hemolítica e pancitopenia (VANÍCOLA, 2019).

Tabela 9.1 Tabela demonstrando exemplos de manifestações hematológicas, gastrointestinais e neurológicas da gastrite atrófica autoimune.

Hematológicas	Gastrointestinais	Neurológicas
Anemia macrocítica	Dispepsia tipo dismotilidade	Neuropatia periférica
Macrocitose sem anemia	Sintomas de refluxo gastrointestinal	Mielopatia
Anemia ferropriva	Retardo do esvaziamento gástrico	Neuropatia óptica
Anemia hemolítica Coombs negativa		Disfunção autonômica
Anemia sideroblástica		Depressão
Pancitopenia		Mania
Pseudo-leucemia		Distúrbio obsessivo-compulsivo
Microangiopatia pseudotrombótica		Psicose
Trombose relacionada à hiperhomocisteinemia		Distúrbio cognitivo

Fonte: *Adaptado de MASSIRONI, et al., 2019.*

Diagnóstico endoscópico e histopatológico

O diagnóstico precoce em fase não atrófica constitui um desafio, uma vez que se caracteriza por um longo período pré-clínico, quando podem estar presentes somente os marcadores imunológicos (autoanticorpos). O ideal é comfirmar o diagnóstico a partir da combinação de dados clínicos, sorológicos e histopatológicos (LENTI *et al.*, 2017).

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é um procedimento utilizado para visualizar o trato gastrointestinal superior através de um tubo longo e flexível equipado com uma pequena câmera na extremidade, que transmite as imagens de forma ampliada para um monitor. Pode ser tanto um método diagnóstico, quanto terapêutico, sendo possível realizar biópsias, polipectomias, técnicas de mucosectomia ou dissecção endoscópica, exames de anatomia patológica, injeção de fármacos, aplicação de clips, dentre outros métodos. Sua indicação é principalmente para investigação de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dor ou desconforto abdominal, refluxo, dificuldade de deglutição e hemorragia digestiva. Além disso, é padrão-ouro para o diagnóstico de diversas patologias que acometem o trato gastrointestinal superior e, dentre elas, a gastrite atrófica. (SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2019).

Para a gastrite atrófica autoimune, a endoscopia está indicada na coleta de biópsias para estabelecer o diagnóstico histopatológico. Nas fases iniciais, podem não ser encontradas alterações, sendo que em estágios avançados é observada a perda do padrão rugoso do estômago, permitindo até mesmo a visibilidade dos vasos

submucosos em caso de atrofia extensa, **Figura 9.1**, assim como pseudopólipos e pólipos hiperplásicos ou adenomatosos. A imagem endoscópica clássica é a de atrofia do corpo e fundo gástrico, com alteração mínima da mucosa natral e com o uso da endoscopia de alta resolução, a visualização da rede capilar subepitelial pode ser observada tanto na gastrite atrófica associada à H. pylori quanto na autoimune. Recentes avanços na endoscopia, como NBI (Narrow-band imaging), magnificação de imagem, autofluorescência e microscopia focal permitem maior suspeição do diagnóstico de gastrite atrófica autoimune. Entretanto a obtenção de biópsias de acordo com o protocolo de Sydney, devem ser coletados cinco fragmentos: dois do corpo, dois do antro e um da incisura angular do estômago, além de amostras de lesões como úlceras, pólipos e nódulos, são necessários para o diagnóstico definitivo (PARK *et al.*, 2013; DIXON *et al.*, 1996).

Figura 9.1 Imagem da endoscopia digestiva alta de paciente do sexo feminino, 77 anos, com quadro de gastrite atrófica

Legenda: Aparência endoscópica típica da gastrite atrófica, bastante características de doença crônica, como aparência pálida dá mucosa (B), perda das pregas rugosas gástricas (A e B) e proeminência de vasos sanguíneos submucosos (C), devido ao afinamento do epitélio gástrico atrofiado. No laudo anátomo-patológico da biópsia realizada, foram observados fragmentos de mucosa gástrica de padrão antral apresentando discreto infiltrado inflamatório com predominância de mononucleares, com preservação das glândulas. A pesquisa de H. pylori foi negativa. Os fragmentos de mucosa gástrica oxíntica também apresentou infiltrado inflamatório de mononucleares, com agregados linfoides, presença de metaplasia intestinal completa, com alterações epiteliais reacionais e moderada redução glandular, ausência de alterações displásicas. A conclusão do exame em questão foi gastrite antral e da transição antro-corpo crônica discreta e gastrite oxíntica crônica com atividade discreta e atrofia moderada, associada a metaplasia intestinal completa. Sistema OLGA/OLGIM estádios II/I. **Fonte:** caso clínico e imagens cedidos pela Dra. Christiane Poncinelli.

Os sistemas OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*), **Figura 9.2** e OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*), **Figura 9.3** são utilizados para estratificar os pacientes de acordo com o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Com relação às biópsias, o sistema OLGA propõe a realização de, pelo menos, cinco biópsias: na grande e pequena curvaturas do antro distal (A1 e A2), na pequena curvatura da incisura angular (A3) e na parede anterior e posterior do corpo proximal (C1 e C2). Diante disso, pode-se encontrar os seguintes cenários: sem achado de atrofia, mas deve-se ficar atento ao achado histológico indeterminado, uma vez que pode ocorrer em infecções ativas para H.pylori, estando, assim, o tratamento indicado e novas biópsias posteriores (OLGA 0); estágio de atrofia mais baixo, detectado em biópsias, que pode estar associado a infecções por H.pylori ou uso de inibidores de bomba de prótons (OLGA I); combinação de achado de atrofia em diferentes locais de biópsias, sendo a mais comum em região mucosecretora, considerado baixo risco de evolução para câncer gástrico (OLGA II); moderada atrofia nos dois compartimentos anatômicos, mais comumente associado à metaplasia intestinal e pode estar asso-

ciado à neoplasia não invasiva ou até avançada. Quando ocorre com atrofia grau 0 na área umcosecretora, em geral está associado à gastrite atrófica autoimune de corpo (OLGA III); emcontrada atrofia em todos os segmentos do estômago, sendo raramente encontrado em baixa incidência de câncer gástrico (OLGA IV). Recomenda-se que os programas de vigilância devem ser reservados aos pacientes incluídos nos grupos OLGA III e IV (SAUNITI, 2017).

As alterações histopatológicas, **Figura 9.4**, da gastrite autoimune são encontradas, principalmente, através da microscopia do corpo/fundo do estômago, caracterizadas por infiltrado mononuclear de linfócitos na mucosa e submucosa, depleção e degeneração das células principais e parietais e atrofia glandular. Esse fato gera uma substituição destes componentes por células do tipo intestinal (metaplasia intestinal) e mucosas, além de hiperplasia das células endócrinas da mucosa gástrica. (RODRIGUES, 2007). O processo patológico evolui de forma progressiva, podendo ser dividido em três estágios: precoce, florido e final. Na primeira fase, o infiltrado mononuclear é compôsto por células plasmáticas e linfócitos T ocupando toda a extensão da lâmina própria da umcosa, as células parietais remanescentes mostram um citoplasma abundante, devido à pseudo-hipertrofia reacional causada pela hipergastrinemia, além de estar presente a metaplasia pseudo-antral. Na fase florida, o infiltrado mononuclear está distribuído difusamente e de modo mais compacto, com ilhotas isoladas de glândulas, poucas células principais e parietais visíveis, uma vez que foram substituídas com a metaplasia intestinal. Na fase final, a espessura da mucosa é bastante reduzida, permitindo encontrar pólipos hiperplásicos, menor quantidade de infiltrado inflamatório e as células parietais e principais podem estar até mesmo ausentes (KAKEHASI 2008).

Figura 9.2 imagem de tabela que mostra a classificação do sistema OLGA

Atrophy score		Corpus			
		No atrophy (score 0)	Mild atrophy (score 1)	Moderate atrophy (score 2)	Severe atrophy (score 3)
Antrum	No atrophy (score 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild atrophy (score 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate atrophy (score 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe atrophy (score 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

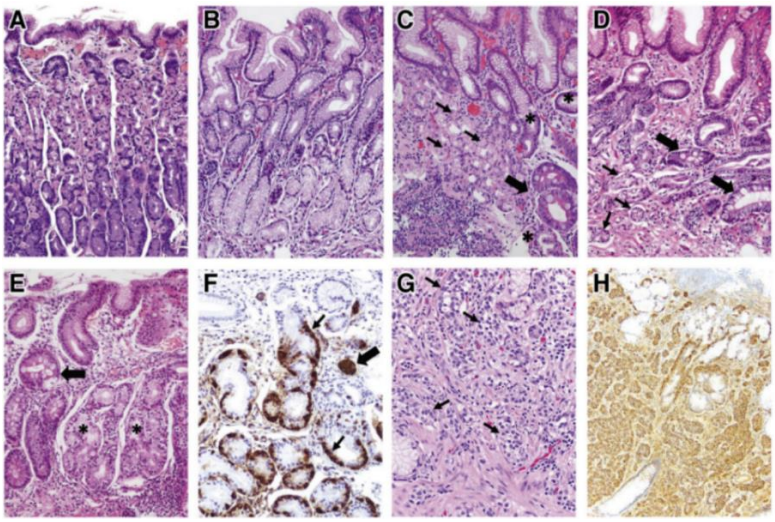
Legenda: tabela ilustrativa do sistema OLGA, que classifica o risco do paciente desenvolver câncer gástrico a partir do estágio em que se encontra a atrofia gástrica, visualizada por meio da endoscopia digestiva alta. **Fonte:** (SAUNITI, 2017).

Figura 9.3 imagem de tabela que mostra a classificação do sistema OLGIM

IM score		Corpus			
		No IM (score 0)	Mild IM (score 1)	Moderate IM (score 2)	Severe IM (score 3)
Antrum	No IM (score 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild IM (score 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate IM (score 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe IM (score 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Legenda: tabela ilustrativa do sistema OLGIM, que classifica o risco do paciente desenvolver câncer gástrico a partir da presença de infiltrado mononuclear, visualizado no exame histopatológico. **Fonte:** (SAUNITI, 2017).

Figura 9.4 imagem de lâminas histopatológicas de fragmentos do estômago



Legenda: Mucosa oxíntica gástrica normal, caracterizada por fovéolas curtas e glândulas retas e bem compactadas, revestidas por células parietais (rosa) e por células principais (roxas) (A). Mucosa do antro normal, com fovéolas e glândulas frouxas, revestidas principalmente por células secretoras de muco (B). Corpo da mucosa com inflamação crônica, perda moderada das glândulas oxínticas, metaplasia pseudopilórica (asteriscos) e infiltrado mononuclear (seta grossa). As células parietais (setas finas) formam glândulas curtas e desorganizadas (C). Mucosa antral com glândulas encolhidas (setas finas) e focos de infiltrado mononuclear (setas grossas) circundados por tecido fibromuscular (D). Ausência completa das células parietais e principais, que foram substituídas pelas metaplasias pseudopilórica (asteriscos) e intestinal (seta), além de indicação de inflamação crônica (E). Cromogranina A destacando as células ECL hiperplásicas linear (setas finas) e micronodular (seta grossa). Tumor neuroendócrino composto por células bem diferenciadas com núcleos redondos monomórficos (setas) infiltrando a lâmina própria (G). Coloração das células com cromogranina A para diferenciação neuroendócrina (H). **Fonte:** SHAH et al., 2021

Complicações

Devido ao seu difícil diagnóstico precoce, muitas vezes, o quadro da gastrite atrófica autoimune pode evoluir para complicações, piorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Dentre as principais, pode-se citar a anemia perniciosa e o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, mas, ainda assim, há relação com outras manifestações autoimunes.

A anemia perniciosa é a principal consequência evolutiva da gastrite autoimune e, atualmente, prefere-se denominar Doença de Biermer, posto que o diagnóstico pode ser feito na ausência de anemia ou dentro do contexto de outras manifestações autoimunes. A redução da massa glandular da mucosa oxíntica leva à deficiência do fator intrínseco que, a longo prazo, tem como resultado a eritropoese megaloblástica. O período de latência para que isso ocorra é de 20 a 30 anos, pois a reserva hepática de vitamina B12 pode demorar até 10 anos para ser totalmente depletada caso nada esteja sendo absorvido. Com isso, estima-se que 10% dos pacientes com gastrite autoimune desenvolvam a anemia perniciosa ao longo da vida. Como existem outras causas de deficiência da vitamina B12, o diagnóstico definitivo é por meio da presença de maturação ineficaz na medula óssea causada principalmente pela ausência do fator intrínseco. A cobalamina atua diretamente na bainha de mielina, por isso, no quadro clínico, sintomas neurossensoriais como parestesia, arreflexia tendinosa, distúrbios de sensibilidade profunda e ataxia podem ser observados. Em casos mais graves, podem ser observadas queixas psíquicas, como distúrbio de memória

e depressão, que se evoluem para um quadro demencial, pode ser até mesmo irreversível. Ademais, a anemia perniciosa associa-se com outras doenças autoimunes e com a diminuição da densidade mineral óssea, ao aumento do risco de fraturas ósseas, além de ser importante fator de risco para o adenocarcinoma gástrico, logo, pacientes diagnosticados devem ser submetidos à avaliação endoscópica periódicamente (KAKEHASI, 2008).

A atrofia da mucosa gástrica pode ser definida como a perda de tecido glandular especializado e tem recebido cada vez mais atenção devido à relação etiológica consistente com o câncer gástrico do tipo intestinal. A diminuição das células parietais na mucosa do corpo do estômago está relacionada ao estado de hiposecreção ácida e de fatores de sinalização de crescimento e diferenciação, o que favorece a proliferação de células relacionadas ao desenvolvimento da neoplasia. Como a atrofia é um fator de risco para esse quadro, o estudo da população de células parietais por métodos objetivos de mensuração pode ser uma importante ferramenta no auxílio de uma avaliação mais detalhada da perda do componente glandular do estômago (KAKE-HASI, 2008). Além disso, a hiperplasia não controlada das células ECL, resultado da hipocloridria causada pela gastrite atrófica autoimune, pode progredir para os tumores carcinoides gástricos tipo I e, outros fatores como mutações nos genes MEN1 ou REG, que fazem feedback negativo para a secreção de gastrina, podem contribuir no surgimento desses tumores. O diagnóstico pode ser confirmado por endoscopia digestiva alta e histologia, que mostra gastrite atrófica predominante no corpo e hiperplasia de células ECL. Um diagnóstico diferencial é o gastrinoma, que pode ser avaliado por meio de tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e teste de estimulação de secretina. Os tumores carcinoides gástricos tipos I são geralmente assintomáticos, com taxa de sobrevida de 95% em 5 anos e de 74% em 10 anos. Com relação ao adenocarcinoma gástrico, estudos mostram que pacientes com anemia perniciosa possuem 3 vezes maior risco de carcinomas e 13 vezes maior de carcinoides gástricos. Os fatores de risco significativos em pacientes com gastrite atrófica autoimune incluem anemia perniciosa, gravidade da atrofia, metaplasia intestinal, duração da doença e idade superior a 50 anos (PARK *et al*., 2013).

Por conseguinte, a gastrite atrófica autoimune é muito associada a casos de outras manifestações autoimunes, como hipotireoidismo, diabetes mellitus tipo I, tireoidites, Doença de Addison, púrpura trombocitopênica idiopática, Síndrome de Sjogren, vitiligo, dermatite herpetiforme, hipoparatireoidismo primário e *miastenia gravis* (RODRIGUES, 2007). O diabetes tipo I resulta da destruição autoimune das células beta-pancreáticas, mas estudos já demonstraram que os autoanticorpos contra a célula parietal podem ser encontrados em 15-20% dos pacientes. Dentre esses indivíduos, um terço pode desenvolver gastrite autoimune, sendo a anemia perniciosa 10 vezes mais comum ao comparar com indivíduos saudáveis, além disso, os tumores carcinoides induzidos pela hipergastrinemia crônica podem se desenvolver em 4 a 9% dos diabéticos tipo I (RODRIGUES, 2007).

Por fim, outra possível complicação é o Tumor Neuroendócrino Gástrico (NET's), sendo que os associados à gastrite atrófica representam aproximadamente 80% a 90% de todos os NET's gástricos e são, em sua maioria, categorizados como tipo 1. Pequenos NET's são geralmente assintomáticos e frequentemente diagnosticados acidentalmente. Estes geralmente aparecem como nódulos pequenos a minúsculos <10 mm e são mais frequentemente

encontrados no corpo ou fundo gástrico, são tipicamente bem diferenciados e com um curso indolente. Endoscopicamente, apresentam-se como lesões polipoides de coloração levemente amarelada ou vermelha e o prognóstico é determinado pelo tamanho, profundidade da invasão e atividade mitótica do tumor. A taxa de metástase é menor que 10% nos de 2 cm, mas aproxima-se de 20% em maiores 2 cm, sendo que os menores de 1 cm são geralmente passíveis de tratamento para ressecção endoscópica. O intervalo ideal para endoscopia para acompanhamento não foi bem definido, mas deve-se considerar a endoscopia de vigilância a cada 1–2 anos, dependendo da carga dos NET's. Para os maiores de 1-2 cm, os profissionais devem considerar a ultrassonografia endoscópica para avaliar a profundidade da invasão do tumor e a presença de metástase para ajudar a orientar o manejo adicional. A cirurgia da ressecção é apropriada para os maiores de 2 cm, com invasão além da submucosa, ou com evidência de linfonodo metástase (SHAH *et al.*, 2021).

Vigilância e Tratamento

Diante do que foi exposto, no geral, apenas uma pequena minoria de pacientes com gastrite atrófica terá complicações neoplásicas. Ainda não possuem estudos prospectivos, randomizados e controlados para apoiar os benefícios da realização de endoscopia de vigilância de rotina para pacientes com gastrite atrófica, porém, múltiplos estudos observacionais demonstram consistentemente uma forte associação entre gastrite atrófica grave (baseada na histologia, distribuição anatômica, ou estágios OLGA/ OLGIM III/IV) e risco aumentado de adenocarcinoma gástrico, o que fornece a justificativa para a vigilância endoscópica nesses pacientes visando aumentar a probabilidade de detecção de câncer gástrico em estágio inicial quando a ressecção com intenção curativa é possível. (SHAH *et al.*, 2021).

Além do risco de estratificação para neoplasia gástrica, a vigilância endoscópica em pacientes com gastrite atrófica também deve considerar comorbidades, bem como valores e prioridades do paciente. Os profissionais de saúde devem considerar a realização de vigilância endoscópica a cada 3 anos em pacientes com quadro avançado. No entanto, deve-se reconhecer que os intervalos ideais ainda precisam ser determinados, considerando avaliação de risco individual. Os fatores de risco que devem ser considerados para guiar os intervalos de vigilância incluem: a qualidade da endoscopia de base, história familiar de câncer gástrico, imigração, história de regiões geográficas com alta incidência de câncer, infecção persistente por H pylori, história de tabagismo e fatores dietéticos, entre outros. As diretrizes atuais da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal defendem a realização de emdoscopia de vigilância em 3-5 anos em pacientes com gastrite atrófica autoimune. (SHAH *et al*., 2021).

Por fim, o tratamento da gastrite atrófica autoimune e da anemia perniciosa depende das manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem. A suplementação com ferro, ácido fólico e cobalamina é recomendada nos estágios iniciais, antes da progressão para a anemia. A suplementação oral de vitamina B12 está indicada sabendo-se que apenas 1% é absorvida por difusão passiva no intestino delgado, com isso, são recomendadas altas doses, de 500-1000 microgramas por via oral, diariamente, nos casos de atrofia discreta. Quando a anemia perniciosa está estabelecida, recomenda-se a administração de 1000 microgramas de cobalamina por via intramuscular diariamente ou em dias alternados durante uma semana, seguida da administração semanal por um a dois meses e,

posteriormente, administração mensal pelo resto da vida. Os pacientes que apresentarem manifestação neurológica devem receber vitamina B12 parenteral. Outros micronutrientes como folato e vitamina D devem ser regularmente dosados e suplementados quando deficientes. Como a gastrite atrófica autoimune está frequentemente associada a outras condições autoimunes, o diagnóstico adequado e seu tratamento, especialmente da tireoidite autoimune e da diabetes mellitus tipo I devem ser considerados. Em virtude do risco de coinfecção pela H. pylori, a pesquisa e erradicação da bactéria pode levar à redução dos níveis de anticorpos associados à gastrite atrófica autoimune, sendo efetiva em fases precoces. (MASSIRONI *et al.*, 2015; MINALYAN *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Após o estudo é possível concluir que a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é um procedimento de suma importância para o diagnóstico e vigilância dos pacientes portadores da gastrite atrófica autoimune, uma vez que este exame fornece a visualização direta do trato gastrointestinal superior, permitindo a identificação do padrão da mucosa do estômago, de lesões, pólipos, permitindo a realização de biópsias e, além disso, pode ser utilizada de maneira terapêutica. Por conseguinte, conclui-se que a realização da EDA deve ser foco nos pacientes com gastrite atrófica autoimune, visto que o diagnóstico padrão-ouro é feito pela avaliação histológica de biópsias gástricas adquiridas pelo exame.

Ademais, o quadro de gastrite atrófica autoimune é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico e, o exame da EDA permite a estratificação de risco por meio dos sistemas OLGA (*Operative Link for Gatritis Assessment*) e OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*), fato que contribui para um diagnóstico cada vez mais precoce e, consequentemente, melhor prognóstico, ressaltando a importância da vigilância endoscópica nos pacientes com a doença. Vale ressaltar o Tumor Neuroendócrino Gástrico, neoplasia altamente associada à gastrite atrófica e são, na maioria dos casos, assintomáticos, pequenos e diagnosticados acidentalmente por meio do exame endoscópico acompanhado da histologia.

Sendo assim, ainda são necessários estudos prospectivos, randomizados e controlados que possam auxiliar na determinação do tempo médio para a realização da vigilância endoscópica na população em geral, além de considerar o risco individual e ser aplicada de maneira correta, fornecendo uma melhor qualidade de vida e saúde para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, J.A.A. *et al.* Histopathological features of mucosa atrophy in atrophic body gastritis: Características histopatológicas da atrofia da mucosa na gastrite atrófica do corpo. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 52, n. 1, p. 50, 2016.

DIXON, M.F. *et al.* Classification and grading of gastritis, the updated Sydney system. International workshop on the histopathology of Gastritis, v. 20, p. 1161, 1996.

KAKEHASI, A.M. Gastrite autoimune e gastrite associada à infecção pelo helicobacter pylori: estudo histológico e imuno-histoquímico da mucosa gástrica oxintica e correlação com a densidade mineral óssea. 2008.

LENTI, M.V. *et al.* The challenging diagnosis of autoimmune atrophic gastritis. Scand J Gastroenterol, v. 52, p. 471, 2017.

MASSIRONI, S. *et al.* The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. Autoimmunity reviews, p. 215, 2019.

MINALVAN, A. *et al.* Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. Clinical and Experimental Gastroenterology, V. 10, 2017.

NEUMANN, W.L. *et al.* Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol, v. 10, p. 529, 2013.

PARK, J.Y. *et al.* Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. Gastrointest Endosc, v. 77, p. 284, 2013.

RODRIGUES, C.B. Gastrite atrófica do corpo: estudo das alterações histopatológicas da mucosa gástrica e relação com autoimunidade e níveis séricos de gastrina [dissertação mestrado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2007.

SAUNITI, G. Estadiamento OLGA para Atrofia Gástrica. Endoscopia Terapêutica, 2017. Disponível em: <https://endoscopiaterapeutica.com.br/assuntosgerais/estadiamento-olga-para-gastrite-atrofica/> Acesso em: 15 mai. 2022.

SHAH, S.C. *et al.* AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. American Gastroenterology Association (AGA), v. 161, n. 4, p. 132, 2021.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOSCOPIA. Endoscopia digestiva alta com ou sem sedação (incluindo eventuais biópsias e polipectomia) – Informação, 2019. Disponível em: <https://www.sped.pt/images/Consentimentos/EDA-documento-informativo.pdf.> Acesso em: 15 mai. 2022.

SONG, H. *et al.* Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. Clin Gastroenterol Hepatol, v. 13, 2015.

VANÍCOLA, D. Aspectos atuais sobre a anemia perniciosa, 2019.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 10

A IMPORTÂNCIA DA DOR ABDOMINAL NA INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

MATHIAS LUCA MELO ALVES[1]
NATÁLIA GUIMARÃES MOREIRA[1]
LUCIANA BARRETTO LIMA GUSMÃO[1]
FLÁVIA LUSTOSA MEIRELES[1]
MIGUEL SILVA MORAES DE OLIVEIRA[1]
GABRIELA PERES DE OLIVEIRA KRAUSS[1]
HORLEY SOARES BRITTO NETO[1]
JOSÉ ROBERTO FONTES JÚNIOR[1]
PEDRO HENRIQUE SANTOS DE JESUS[1]
MALANNY SANTOS ARAÚJO[1]
MARIA LUIZA RIBEIRO DOURADO[1]

[1]Discentes - Medicina da Universidade Tiradentes de Sergipe

Palavras-chave: *Síndrome do Intestino Irritável; Dor Abdominal; Qualidade de Vida*

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é um transtorno intestinal funcional caracterizado por alteração na dinâmica do intestino, associado à dor e/ou desconforto abdominal (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, *et al* 2015 *apud* BARBOSA, E. F, *et al***.** 2021). Essa síndrome é tardiamente diagnosticada quando paciente apresenta sintomas de desconforto ou dor abdominal associada à melhora ou piora com a evacuação, distensão e sensação de inflamação abdominal, urgência e tenesmo, e nega outros gerais como febre, anorexia, sangramento digestivo e outros sinais que possam sugerir doença orgânica.

É importante salientar que além dos sintomas gastrointestinais, os pacientes com SII geralmente experimentam uma ampla gama de outros problemas como baixa qualidade de vida e dificuldades na realização de atividades da vida diária como absenteísmo no trabalho (FERNANDES, *et al* 2020).

Ademais, entender a fisiopatologia da síndrome do intestino irritável (SII) é adverso já que não são encontradas evidências de fatores inflamatórios, anatômicos, metabólicos ou neoplásicos que possam explicar os sintomas. Contudo, o distúrbio psicológico está associado em até 80% dos pacientes com SII, mostrando assim, que o fator psicológico e emocional interfere diretamente na intensidade da sintomatologia da SII.

Portanto, o tratamento da SII é baseado nos sintomas e na associação com transtornos psicossociais, como: mudanças no estilo de vida, alterações na dieta, tratamentos medicamentosos, tratamentos psicológicos e utilização de probióticos.

Como a síndrome do intestino irritável se apresenta, inicialmente, de forma silenciosa e tardia, pacientes que apresentam dores abdominais persistentes e associadas, muitas vezes, por questões psicológicas, devem ter uma atenção redobrada nos ambulatórios uma vez que sua incidência no Brasil é de, aproximadamente, 10% a 15%, com redução dessa proporção após 60 anos (NADAI R, *et al*., 2017 *apud* FERNANDES, *et al* 2020).

Diante de tudo exposto, o objetivo deste estudo é mostrar a importância da dor abdominal na investigação da síndrome do intestino irritável, a conjunto de uma boa anamnese e exame físico, se atentando aos diagnósticos diferenciais para que dessa forma realize um tratamento precoce e eficaz para a síndrome.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório realizado no período de fevereiro a maio de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: “Síndrome do Intestino Irritável”; “Dor Abdominal” e “Investigação”. Dessa busca foram encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2012 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, monografias, trabalhos de conclusão de curso e capítulos de livro.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos com base na organização mundial da saúde, protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome do intestino irritável.

DISCUSSÃO

A Síndrome do intestino irritável (doravante SII) é um transtorno intestinal funcional caracterizado por alteração no hábito intestinal, associado à dor e/ou desconforto abdominal. É frequente que se acompanhe de distensão abdominal, fadiga e alteração do hábito intestinal (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

A disfunção, mesmo tendo evolução benigna, pode acarretar a um prejuízo significativo na qualidade de vida das pessoas, limitando suas atividades sociais, as oportunidades educacionais e a produtividade no trabalho. Verifica-se a incidência em qualquer faixa etária, especialmente em adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade, preferencialmente em mulheres. Estima-se que a Síndrome do Intestino Irritável constitui o distúrbio funcional mais frequente em todo o mundo, afetando entre 10 a 20% da população ocidental (BARBOSA, E. F *et al;* 2021).

A prevalência de SII em adolescentes varia amplamente de acordo com o critério utilizado para diagnóstico e com a região geográfica. Na Índia, foi estimada em 1,3% na faixa etária entre 10 a 17 anos (BHATIA *et al*, 2016). No Japão, foi estimada em 6,1%, em crianças entre 10 a 15 anos 10, no Panamá, escolares entre 8 e 14 anos apresentaram uma prevalência estimada de 5,6%, na Turquia de 10,8% entre pré-universitários (BAYSOY *et al*, 2014).

Ainda que sua fisiopatologia não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que é multifatorial. Alterações da hipersensibilidade visceral, da motilidade gastrointestinal, do supercrescimento bacteriano e de infecções estão envolvidas em sua patogênese. Além disso, o modelo biopsicossocial também é envolvido atualmente (SOARES, 2019).

Ressalta-se que alterações motoras gastrointestinais como diarreia, constipação ou o padrão misto são observadas em alguns pacientes. Nesse sentido, um dos pilares do tratamento da SII é a estimulação da motilidade que diminui a retenção de gases e melhora os sintomas

Junto a isso, processos infecciosos ativam o sistema imunológico com liberação de linfócitos, mastócitos e citocinas pró- inflamatórias, aumentando o risco da SII pós- infecciosa quando se tem infecções bacterianas, protozoária, helmínticas e infecções virais. Uma vez que, esses microrganismos alteram o microbioma intestinal.

Por conseguinte, o distúrbio psicológico está associado em até 80% dos pacientes com SII, especialmente em pacientes que buscam atendimento médico e independentemente do status de procura de cuidados, a SII está associada com aflição psiquiátrica, sono perturbação, "vulnerabilidade afetiva" e "excesso de ajuste" ao meio ambiente (LACY, *et al*; 2019). A maioria dos pacientes, em decorrência dos efeitos dos fatores psicológicos sobre os limiares da dor, apresentam sintomas exagerados de resposta à distensão visceral e essa anormalidade persiste mesmo após a exclusão dos fatores psicológicos (LACY, *et al*; 2019).

Os mecanismos responsáveis pela hipersensibilidade visceral ainda estão sendo investigados, tendo sido proposto que essas respostas exageradas podem ser divididas em: 1) sensibilidade aumentada dos órgãos-alvos com recrutamento de nociceptores “silenciosos”; 2) hiperexcitabilidade espinhal com ativação de óxido nítrico e, possivelmente, de outros neurotransmissores; 3) modulação endógena (cortical e do centro cerebral) da transmissão nociceptiva caudal; e 4) possível instalação de hiperalgesia com o passar do tempo, devido ao desenvolvimento de neuroplasticidade, resultando em alterações permanentes ou semipermanentes

nas respostas neurais à estimulação visceral crônica ou recorrente (JIAN-KUI, W & LIU MM J; 2018).

Recentemente, a hipersensibilidade visceral foi considerada como um dos indicadores específicos da SII e pode, até certo ponto, induzir sintomas, incluindo defecação urgente, flatulência e dor abdominal descritos anteriormente. Entretanto, ao contrário da sensibilidade intestinal exacerbada, os pacientes com SII não exibem uma sensibilidade aumentada em outros locais do corpo, evidenciando assim que os distúrbios da via aferente na SII parecem ser seletivos para a inervação visceral, com preservação das vias somáticas (ZHAO JM, *et al*, 2017). Nos pacientes com SII-D as células enterocromafins que contém serotonina (5-HT) encontram-se aumentadas quando comparadas a indivíduos sadios. Sabendo-se que a 5-HT desempenha papel importante na regulação da motilidade intestinal e da percepção visceral, sua mobilidade aumentada pode contribuir para os sintomas pós-prandiais desses pacientes (ZHAO JM, *et al*, 2017).

A dor abdominal é um dos principais sintomas da Síndrome do Intestino Irritável, sendo um dos critérios de diagnóstico para essa doença, podendo ser associada a alteração do hábito intestinal. É geralmente descrita como uma sensação de cólica com intensidade variável e exacerbações periódicas. A localização e o caráter da dor podem variar amplamente e a gravidade pode variar de leve a grave (LONGSTRETH GF, *et al* 2016). Nos casos de constipação, a dor se explica pela retenção de gases devido a pouca motilidade intestinal. Nos casos de diarreia, a cólica é causada pelo excesso dos movimentos peristálticos.

Além disso, Transtornos Mentais Comuns, como depressão e ansiedade aumentam a percepção da dor. Diante disso, a dor é recorrente, em cólica, difusa, que pode melhorar ou piorar com a defecação, acompanhando alterações do hábito intestinal. Ressalta-se que, o início dos sintomas há pelo menos 6 meses e ter estado presente nos últimos 3 meses. É importante salientar que sinais de alarme devem estar ausentes.

A síndrome do intestino irritável (SII) deve ser suspeitada em pacientes com dor abdominal crônica e hábitos intestinais alterados (constipação e/ou diarreia). Um diagnóstico clínico de SII requer o cumprimento de critérios diagnósticos baseados em sintomas e uma avaliação limitada para excluir doença orgânica subjacente (LOVELL RM & FORD AC, 2012).

Na ausência de um marcador biológico de doença, vários critérios baseados em sintomas foram propostos para padronizar o diagnóstico de SII. O mais utilizado entre eles são os critérios de Roma IV (MEARIM F, *et al* 2016).

De acordo com os critérios de Roma IV, a SII é definida como dor abdominal recorrente em média, pelo menos um dia por semana nos últimos três meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: relacionado à defecação, associado a uma mudança na frequência das fezes e associado a uma mudança na forma das fezes (aparência) (SMALLEY W, *et al* 2019).

A SII, pode ser classificada de acordo com os sintomas, em SII com predomínio da disfunção intestinal, SII com dor predominante e SII com distensão abdominal predominante. Além disso, o distúrbio pode ser classificado também de acordo com os fatores precipitantes, como pós-infecção (SII-PI), induzida por alimentos (induzida pelas refeições) e relacionada ao estresse. (SPERBER AD, *et al*., 2016; VORK L, *et al*., 2018).

RESULTADOS

Constatou-se que a dor esteve presente como sintoma decisivo para o diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável (SII), visto que muitas vezes se encontrava como primeira ma-

nifestação clínica e com características específicas ao longo do tempo. Além disso, constatou-se como podendo está associada outras comorbidades como cefaléia, enxaqueca, transtornos de ansiedade, depressão, distúrbios do sono, fadiga, outras alterações gastrointestinais e até distúrbios cognitivos.

Assim, a importância de reconhecer e tratar a dor desde o início da doença é essencial para garantir qualidade de vida ao paciente e prevenir possíveis agravos. Dessa forma, a estratégia multiprofissional tem proporcionado diferentes formas de tratar a doença, seja com a adoção de terapias medicamentosas e não medicamentosas (exercício físico, dieta adequada e acompanhamento psicológico), mostraram-se essenciais para diminuir o estímulo álgico.

Logo, é necessário considerar a SII como uma doença que merece a devido cuidado biopsicossocialmente visando garantir qualidade de vida ao doente.

CONCLUSÃO

Dessa forma, sendo a síndrome do intestino irritável um distúrbio sem causa específica e o seu diagnóstico é dado pela exclusão e por uma anamnese bem orientada, um paciente que apresenta dor em foco abdominal se torna um paciente onde se desenvolve um olhar diferenciado tanto para diagnosticar quanto para excluir uma possível SII.

Além disso, o paciente deve ser abordado em uma visão biopsicossocial, onde a investigação desde fatores genéticos, estresse e fatores psicológicos vão fazer total diferença na forma como o tratamento será individualizado para esse indivíduo.

Dessa maneira, proporcionar o alívio da dor a esses indivíduos gera como consequência uma melhora na qualidade de vida, um aumento da esperança, uma melhora no prognóstico e sobretudo alimenta a força para esse paciente continuar lutando contra essa doença, tudo isso proporcionado pelo manejo correto e adequado para cada tipo de paciente visando a melhora do seu quadro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BARBOSA, E.F. *et al.* PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL EM ADOLESCENTES DE PALMAS/TOCANTINS. Multidebates, v. 5, n. 2, p. 250, 2021.

BATHIA, V; *et al.* Prevalence of functional gastrointestinal disorders among adolescents in delhi based on rome III critéria: a sholl-based survey. Indian J Gastroendeterol, n.105, p.232, 2016.

BAYSOY, G; *et al.* Prevalence of irritable bowel syndrome in adolescents in turkey: effects of gender, lifestyle and psychological factors. Turk J Pediart, n.56. p. 604, 2014.

FERNANDES, M.C.S, *et al.* Síndrome do intestino irritável: diagnóstico e tratamento. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 12, n. 5, p. e2964, 2020.

JIAN-KUI, W & LIU M.M.J. Neuromuscular electrical stimulation as an adjunctive therapy to drotaverine hydrochloride for treating patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Medicine (Baltimore) v.97 (29): e11478. 2018.

LACY B.E.C; *et al.* Gastroenterology v150: 1393. 2016.

LONGSTRETH, G.F. *et al.* Distúrbios funcionais do intestino. Gastroenterologia, 2016.

LOVELL R.M. & FORD A.C. Prevalência de sintomas do tipo refluxo gastroesofágico em indivíduos com síndrome do intestino irritável na comunidade: uma meta-análise. Am J Gastroenterol, 2012.

SILVA, M.T. *et al.* Diagnóstico e tratamento da síndrome do intestino irritável: revisão sistemática. Pará Research Medical Journal, v. 4, p. 0, 2020.

SMALLEY W. *et al.* Diretrizes de Prática Clínica da AGA sobre a Avaliação Laboratorial de Diarreia Funcional e Síndrome do Intestino Irritável Predominante em Diarreia em Adultos (SII-D). Gastroenterologia, 2019.

SPERBER AD. *et al.* The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. Jun;66(6):1075. Epub, 2016.

SOARES, R.L.S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. World J Gastroenterol v20 (34): 12144, 2019.

VORK, L. *et al.* III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: A comparison of clinical characteristics in a large cohort study. Neurogastroenterol Motil. 2018 Feb;30(2). PMID: 28804974.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. Síndrome do intestino irritável: uma perspectiva mundial, 2015.

ZHAO, J.M. *et al.* Comparison of the analgesic effects between electro-acupuncture and moxibustion with visceral hypersensitivity rats in irritable bowel syndrome. World Journal of Gastroenterology, v. 23, n. 16, p. 2928, 2017.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 11

DIARREIA INDUZIDA POR USO CRÔNICO DE INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP's)

PEDRO WAICHERT RAMOS[1]
BÁRBARA BEATRIZ AMARAL RODRIGUES[1]
LARA ALICE RENZELMAN GOESE[1]
MARINA BITTENCOURT NARCISO[1]
JÚLIA LEITÃO QUEIRÓZ[1]
ISABELLA FAVORETTI NICHIO [1]
BRUNO SEIBERT PINHEIRO[1]
ANTONELLA ZANOTTI LOCATELLI[1]
LUÍSA RIBEIRO CASSUNDÉ[1]
LAYSA MATOSO MONTES[1]

[1]*Discente – Medicina na Empresa Brasileira de Ensino Pesquisa e Extensão S/A - Multivix*

Palavras-chave: *Inibidor da bomba de prótons; Uso contínuo; Sintomas refratários*

INTRODUÇÃO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP´s) são drogas utilizadas de maneira crônica pela população, relacionadas ao ácido clorídrico, sendo muito utilizadas para situações clínicas como doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), esôfago de Barret e úlceras induzidas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) (HOEFLER *et al*., 2009). Tais fármacos inibidores são liberados dos grânulos no duodeno e ganham a circulação sanguínea, chegam até as células parietais e difundem-se para os canalículos secretores, retiradas após se ionizarem, em meio ácido aonde formam um ácido sulfênico e uma sulfenamida, aonde duas moléculas de sulfenamida se ligam á bomba de prótons inibindo totalmente e, irreversivelmente a atividade da enzima H+/K+-ATPase na superfície da célula parietal (VIEIRA *et al*., 2018)

Nesse sentido, vale ressaltar que os IBP's são amplamente comercializados no Brasil pelos representantes da classe: Omeoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rebeprazol, Esomeprazol e Dexlansoprazol, tendo seu uso indiscriminado por fatores como a não necessidade de receituário médico para a compra, automedicação e indicações médicas equivocadas. Dessa forma, se tornou uma classe medicamentosa altamente disseminada e utilizada ao redor do mundo.

Além disso, os IBP's apresentam boa eficiência em numerosas situações clínicas, com sua farmacoterapia administrada em dose única diária, que afetam a secreção gástrica durante 24-48 horas. Porém, seus usos contínuos apresentam algumas associações com complicações relatadas, como as alterações disabsortivas, pneumonia adquirida na comunidade (PAC), redução da absorção de cálcio, redução da função leucocitária, hipergastrinemia e nefrite intersticial (HOEFLER *et al*., 2009), sendo necessário, assim, acompanhamento dos pacientes submetidos a esse tratamento.

O objetivo desse estudo foi, por meio de revisões bibliográficas, reforçar o entendimento aos efeitos colaterais do uso prolongado dos IBP's, corroborando para o melhor cuidado ao manejo dos pacientes em uso dessa medicação e alertando sobre os possíveis malefícios do seu uso crônico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de abril a maio de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo, além de estudos feitos em revistas cientificas disponibilizadas em acessos complementares. Foram utilizados os descritores: "Inibidor da bomba de prótons", "Sintomas Refratários", "Uso contínuo" e "Complicações". Desta busca foram encontrados 24 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol publicados no período de 2009 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos dos tipos retrospectivo e meta-análise que consiste em revisões de literaturas disponibilizadas na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. As contribuições e os resultados foram apresentados em forma descritiva e em forma de **Tabela (11.1)** organizada em tópicos a partir dos artigos, revistas científicas selecionadas, na qual foram pontuadas as principais evidências relacionadas à epidemiologia, aos efeitos adversos a partir do uso empírico, indiscriminado e crônico dos inibido-

res de bomba de prótons, achados patológicos, como também sua prevalência e disfunções significativas.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Diante dessa pesquisa bibliográfica realizada, 8 artigos foram selecionados para compor essa revisão e os resultados relevantes encontrados estão dispostos na **Tabela 11.1.**

Tabela 11.1 Resultados dos estudos incluídos, classificados de acordo com o título do artigo, autoria, ano de publicação, periódico e as principais contribuições.

Título do artigo	Autores	Periódico, ano de publicação	• Contribuições
Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de prótons?	Martins, R. F.; *et al.*	Revista GED. 2014; 33(4), 134-137.	• Prevalência de mulheres desenvolvendo pólipos gástricos; • Pólipos gástricos de glândulas fúndicas se desenvolvem mais nos pacientes em uso crônico de IBP's; • Não foi encontrado significância na associação entre o uso crônico de IBP's e hipergastrinemia; • A erradicação do *Helicobacter pylori* favorece o desenvolvimento dos pólipos gástricos de glândulas fúndicas;
Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes em uso crônico de inibidores da bomba de prótons.	vian de Souza MENEGASSI, Leticia Elizabeth Augustin CZECZKO, Larissa Santin Garcia CZECZKO, Sergio Ossamu IOSHII, Julio Cesar PISANI, Odery RAMOS JUNIOR	ABCD Arq Bras Cir Dig 2010;23(3):145-149	• Estudo realizado em 22 pacientes em uso crônico de IBP´s por no mínimo 12 meses. • Aparecimento de achados proliferativos microscópicos e macroscópicos da mucosa oxíntica em 27,3% indivíduos com uso crônico de IBP´s. • Prevalência no sexo masculino com a idade ≥ 60 anos em uso crônico de IBP´s por ≥12 meses.
Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal.	Carine Franco Morschel, Denise Mafra, José Carlos Carraro Eduardo	Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2018;40(3):301-306	• IBP's como medicamento de primeira escolha contra a secreção de ácido gástrico, sendo uma das classes medicamentosas mais prescritas no mundo • Progressão da nefrite intersticial aguda, causada pelo uso de IBP's
Segurança do uso contínuo dos inibidores da bomba de prótons.	Rogério Roefler e Betânia Ferreira Leite	Boletim Farmacoterapia, Ano XIV, 2009.	• Os IBP's, em sua grande maioria, são bem tolerados em uso contínuo. • As afecções mais encontradas em pacientes em uso contínuo e prolongado são: cefaleia, diarreia, distúrbios gastrointestinais, flatulência e constipação. • Além dessas, estudos mostraram efeitos que precisam ser acompanhados, como: hipergastrinemia, câncer

			gástrico, enterites bacterianas e deficiência de vitaminas e minerais. • Ainda são encontradas de forma rara: nefrite aguda, hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, pancreatite e síndrome de Stevens-Johnson.
Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e seus efeitos a longo prazo.	VIEIRA, Mariana Tomain; BORJA, Amélia	Revista Acadêmica Oswaldo Cruz. n. 17 janeiro-março 2018.	• Os inibidores da bomba de prótons são muito bem tolerados, mesmo em altas doses, o que aumenta o uso indiscriminado por automedicação. • Ainda não é possível confirmar uma associação entre a toma crônica de IBP e o desenvolvimento de neoplasia gástrica. Contudo, existem alterações histológicas e serológicas importantes que não podem ser ignoradas. • A Pneumonia Adquirida na Comunidade em pacientes em uso de IBP possui vários processos patogênicos capazes de explicar a incidência dessa doença.
Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farmacoeconômica.	BRAGA, Muriele Picoli; DA SILVA, Cristiane de Bona; ADAMS, Andréa Inês Horn	Revista Saúde (Santa Maria) Vol. 37, n. 2, jul./dez. 2011	• Os diferentes IBP's possuem eficácia semelhante na cicatrização da úlcera péptica gastroduodenal. • O estudo comparou o custo da terapia entre as opções de IBP's disponíveis no Brasil: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol. O lansoprazol mostrou-se com melhor custo-benefício, e o rabeprazol com o menor custo-benefício. • Geralmente os IBP's são bem tolerados, e os efeitos colaterais mais comuns são dor de cabeça, dor abdominal, náusea e diarreia. Os efeitos secundários incluem erupção cutânea, prurido e constipação e a incidência global é inferior a 5%. Outros efeitos também são descritos: tumores carcinoides, osteoporose, mas os estudos não são conclusivos.
Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na atenção primária.	Denis Conci Braga, Silvia Mônica Bortolina, Camila Kieber Stroher, Mariana Cassol, Suelen Bordignon, Thays Byczkovski	Revista GED. 2014: 33(4): 125-128	• Estudo retrospectivo, com delineamento transversal, realizado na UBS de Estratégia da Família em Água Doce (SC). • Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são a melhor forma de tratamento de doenças gástricas, dentre eles o omeprazol quando usado por mais de cinco anos, se configura de maneira segura. • Os IBP's são mais eficazes na supressão ácida que os antagonistas dos receptores de H2. Porém, são utilizados cada vez mais de forma empírica. Diante disso, é importante desenvolver métodos para a educação da população acerca do uso e dos riscos dessa medicação, para evitar a banalização. • 1/3 dos pacientes do estudo usam de forma irregular esta classe medicamentosa e 1/4 realizam mudanças na posologia sem consulta médica. • Riscos do uso crônico: deficiência de vitamina B12, gastrite atrófica, câncer gástrico, fratura óssea, pneumonia adquirida na comunidade e mudanças na biodisponibilidade de certos fármacos no organismo.

Eficácia e efeitos colaterais dos inibidores de bomba de protóns: Revisão sistemática.	Isabelle Correa, Maria Pires, Adrianne Ponte, Larissa Vargas, Glauber Monteiro, Maria Pinheiro, Talytta Lucena.	Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 4,n.5,p. Sep./ Oct. 2021	• IBP's são os medicamentos mais prescritos no mundo e insubstituíveis no tratamento de diversas doenças. • Infusão com IBP está relacionada com o menor risco de ressangramento, cirurgias e mortalidade. • Os principais efeitos colaterais a longo prazo: hipocloridria sustentada, hipergastrinemia, atrofia e alteração da histologia gástrica e predisposição a carcinoma gástrico, deficiência em absorção de vitamina B12, osteoporose, formação de pólipos gástricos.

O objetivo desse estudo, realizado mediante revisões bibliográficas, foi reforçar o entendimento aos efeitos colaterais do uso prolongado dos Inibidores da bomba de protóns (IBP'S). Corroborando para o melhor cuidado ao manejo dos pacientes em uso crônico dessa classe, e advertindo sobre possíveis malefícios de seu uso.

De acordo com um estudo realizado no Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, resultados significativos realizados em 22 sujeitos em atual uso de IBP´s (95,4% fazendo uso do omeprazol) revelam que os efeitos prolongados geram alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso crônico e contínuo de IBP´s , evidenciando alterações endoscópicas em que apenas 6 indivíduos apresentavam resultado normal, além de que em 27,3% dos indivíduos da amostra apresentaram achados proliferativos microscópicos e macroscópicos da mucosa oxíntica, encontrando relação de maior acometimento em indivíduos com a idade ≥ 60 anos em uso dos IBP´s por pelo menos 12 meses consecutivos de forma crônica. Outras alterações não proliferativas também foram evidenciadas no material biopsiado da mucosa oxíntica, como gastrite crônica em diferentes graus (MENEGASSI *et al*., 2010).

Segundo estudo de Pós-Graduação do Centro de Educação Oswaldo Cruz, o uso do Omeprazol, fármaco mais utilizado dessa classe, está relacionado a uma hiper-sensibilidade ao medicamento, relacionada ao acometimento de uma inflamação nos túbulos renais conhecida como Nefrite Intersticial, que leva desde alterações moderadas a lesão renal aguda. As manifestações clínicas iniciais incluem exantemas, perda de peso, cefaleia, mialgia subaguda, náuseas e febre (VIEIRA *et al*., 2018).

Ademais, a redução da acidez gástrica provocada pelo uso continuo dos IBP's leva a diminuição da absorção de vitamina B12, uma vez que necessita de um pH ácido para ser absorvida através do pepsinogênio, levando a redução dos níveis séricos de B12 (VIEIRA *et al*., 2018).

A relação entre a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) e o uso de IBP'S está associado a redução do ácido gástrico e consequente alteração da flora intestinal, que favorece a microaspiração do conteúdo gástrico. Além disso, estudos evidenciaram que os IBP's podem causar alteração no pH pulmonar e brônquico, que favorecem a proliferação de agentes patogênicos aumentando a prevalência de PAC (VIEIRA *et al*., 2018).

Outrossim, a redução da função leucocitária também é um efeito adverso ao uso crônico dos IBP's. Estudos evidenciaram uma queda nas moléculas de adesão de células vasculares e de moléculas de adesão intercelular que surgem no

endotélio e nas integrinas, que resulta na baixa adesividade de sua resposta e pouca ativação de células endoteliais. Isso gera uma baixa expressão no sítio leucocitário, favorecendo a infecção (VIEIRA *et al*., 2018).

Da mesma forma que a mucosa gástrica, os osteoclastos também possuem bomba de prótons, os quais por liberarem íons H+ produzem o meio ácido. Os IBP's ao inibirem a bomba de prótons, e a acidez gástrica, também interferem na bomba de prótons dos osteoclastos, alterando o metabolismo ósseo favorecendo a desmineralização óssea, podendo ocasionar fraturas (VIEIRA *et al*., 2018).

O uso crônico dos IBP's está relacionado a alterações proliferativas gástricas que predispõe a infecção pelo *Helicobacter pylori* acentuando a gastrite crônica principalmente no natro gástrico alterando-se para gastrite crônica do corpo gástrico, sendo fator de risco para carcinoma gástrico. Segundo estudos, os pólipos hiperplásicos, cujo mecanismo de relação entre o surgimento e uso de IBP ainda é desconhecido, acredita-se na hipótese que se baseia no acúmulo de ácido clorídrico que leva a formação de cistos glandulares e protusão de células parietais. Apesar disso, novos estudos se tornam necessários para concluir a correlação entre o aparecimento de infecções por H. pylori e o uso crônico de IBP's (VIEIRA *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

Os IBP's possuem um mecanismo de ação relativamente simples quando comparado a outros fármacos e, apresentam uma relação terapêutica muito positiva associada a várias comorbidades, como destacado anteriormente, sendo assim um medicamento de grande valia para a indústria farmacêutica.

Perante o exposto nos estudos realizados e discutidos no decorrer do capítulo deste livro, podemos notar que apesar de estarmos diante de uma droga muito comercializada e tolerada pelo organismo, a mesma além de possuir efeitos adversos comuns e temporários, também apresenta estudos que a associam com graves apresentações de algumas comorbidades. Assim sendo, torna-se indispensável o acompanhamento contínuo dos pacientes tratados.

Diante disso, podemos concluir que antes de recomendarmos o uso dos medicamentos citados, faz-se necessário que avaliemos a possibilidade de controlar os sintomas da doença de base de outras formas antes de iniciarmos o uso da medicação. Isto posto, constata-se a necessidade de dar-se prosseguimento a estudos e pesquisas relacionados às possíveis complicações do uso contínuo de IBP's, visando informar e alertar sobre seu consumo crônico e, ainda, aprofundar os conhecimentos nos efeitos colaterais em que essa relação ainda é inconclusiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, D.C. *et al*. Uso crônico de inibidores da bomba de prótons na atenção primária. GED gastroenterol. endosc. dig ; 33(4): 125, out.-dez. 2014.

BRAGA, M. P. *et al*. Inibidores da bomba de prótons: Revisão e análise farma-coeconômica. Saúde (Santa Maria), Ahead of Print, v.37, n.2, p. 19, 2011.

CORREA, I.F.S. *et al*. Eficácia e efeitos colaterais dos inibidores de bomba de protóns: Revisão sistemática. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.5, p. 19653-sep./oct. 2021.

HOEFLER, R. & LEITE, B.F. Segurança do uso contínuo de inibidores da bomba de prótons. Boletim Farmacoterapêutica, Ano XIV, 2009. Disponível em: <http://www.cff.org.br>. Acesso em 18 de maio 2022.

MARTINS, R.F. & BONATTO, M.W. Pólipos gástricos estão relacionados ao uso crônico de inibidores de bomba de próton? GED gastroenterol. endosc. dig ; 33(4): 34, out.-dez. 2014.

MENEGASSI, V.S. *et al*. Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacien-tes com uso crônico de inibidores de bomba de protóns. ABCD Arq Bras Cir Dig;23(3): 145, 2010.

MORSCHEL, C.F. *et al*. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. Jornal brasileiro de nefrologia: ’órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia NLM (Medline), 40(3): 301. 2018.

VIEIRA, M.T.P.M. & BORJA, A. Uso contínuo de inibidores da bomba de prótons e seus efeitos a longo prazo. Revista Oswaldo Cruz edição 17. Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_17_MARIANA_TOMAIN.pdf. Acesso em 19 de maio 2022.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 12

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

AMANDA AMARAL MOREIRA[1]
GABRIEL BRAZ DE MENEZES[1]
GABRIELA PORTO PINHEIRO MARQUES[1]
ISABELA PORTO PINHEIRO MARQUES[1]
MARIA BEATRIZ SALES DE MIRANDA AMARAL[1]
INGRID DE ALMEIDA COSTA[2]
RODRIGO VIEIRA COSTA LIMA[3]

[1]Discente - Medicina do Centro Universitário Christus
[2]Docente - Médica Residente do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC
[3]Docente - Médico Gastroenterologista do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC

Palavras-chave: *Insuficiência hepática; Hepatite fulminante; Disfunção hepática*

INTRODUÇÃO

A falência ou insuficiência hepática aguda (IHA) é uma condição que consiste na necrose rápida dentro de dias ou semanas do parênquima hepático e em um aumento no volume do fígado. Ela é clinicamente tipificada por icterícia, coagulopatia e encefalopatia hepática. Usualmente, pacientes diagnosticados com tal comdição não possuem nenhuma doença hepática pré-existente, com exceção dos indivíduos portadores de doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, reativação aguda grave de hepatite B, hepatite autoimune.

A IHA é, apesar de rara (entre 1 e 6 casos/milhão nos EUA), a forma mais grave das doenças hepáticas e possui elevada taxa de mortalidade, com a global igual a 33% (REICHERT, P. R. 2019). Nas últimas duas décadas, o transplante de fígado revolucionou o tratamento de paciente com insuficiência hepática aguda, podendo oferecer sobrevida de até 80% (FONSECA-NETO, 2008).

Diante da insuficiência hepática aguda, faz-se necessário o entendimento da sua fisiopatologia. No início do processo fisiopatológico, dois mecanismos podem ser destacados, a lesão citotóxica e a lesão citopática. Entende-se lesão citotóxica como lesão hepatocelular DIRETA, podendo ter inúmeras etiologias (Vírus, toxinas, metabolismo, medicamentos). Já a lesão citopática está relacionada à resposta imunológica contra o hepatócito (Hepatite B e reação idiossincrática), esses tipos de lesão levam a alterações de metabolismo e homeostase hepática (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2011). Esse dano hepático é mediado por certas células e inúmeras citocinas. Inicialmente, a lesão à célula hepática vai levar a um aumento e ativação das células de Kupffer (realizam atividade fagocitária nos sinusóides hepáticos), essa ativação leva a um aumento considerável da produção de TNF-α. Outras citocinas estão envolvidas, como IL-1B, IL-6, IL-8, IFN-γ, NO (óxido nítrico) e enzimas proteolíticas. Essas citocinas levam a inflamação e necrose hepatocelular, causando alteração na homeostase, aumentando o consumo de glicose, diminuição do clearance de lactato, clearance de amônia (levando a aumento dos níveis e consequente intoxicação do SNC, também chamada de Encefalopatia Hepática, diminuição da recaptação de sais biliares, diminuição da capacidade sintética do fígado, assim, diminuindo produção de fatores de coagulação (Fatores I, II, V, VII, IX, X) e aumento do processo de inflamação (LEE W.M, 2012).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi compreender e revisar os principais aspectos relacionados à insuficiência hepática aguda, devido a sua importância clínica, relevância epidemiológica e alta necessidade de mais estudos para progressivo aprofundamento e entendimento de seus aspectos.

Etiologias

Existem inúmeras possíveis etiologias para a insuficiência hepática aguda (IHA) (**Tabela 12.1**). As causas mais comuns são as virais, como as hepatites A e B, sendo mais comum na segunda, e o uso de drogas, principalmente o aceta-minofeno (paracetamol), sendo essa a principal etiologia de hepatite fulminante nos Estados Unidos e no Reino Unido (REICHERT, P. R, 2019).

As causas virais são cada vez menos frequentes, cerca de até 5% dos casos de hepatite viral podem evoluir com insuficiência hepática aguda. Isso se deve a resposta imunológica mais vigorosa do hospedeiro ao vírus.

O acetaminofeno é uma droga hepatotóxica que causa reação dose-dependente e geralmente são necessárias doses maiores de 10 g/dia para causar IHA. A dose considerada segura para o

paracetamol é de até 4 g/dia, porém em pacientes alcoolistas crônicos, pacientes que usam drogas que induzem o citocromo p450 (como anticonvulsivantes e tuberculostáticos), valores de 3-4 g/dia são suficientes para causar lesão. A maior parte das intoxicações por essa droga são acidentais, pelo uso crônico e recorrente, porém também é grande o número de overdoses intencionais por paracetamol. Como antídoto, a N-acetilcisteína pode ser útil nos casos de identificação precoce (REICHERT, 2019).

Além dessas, outras possíveis causas são hepatites autoimunes, exposição a outras drogas e toxinas, doenças metabólicas, como a Doença de Wilson, eventos vasculares, dentre outras possibilidades.

Infelizmente, apesar da importância da investigação dos possíveis agentes etiológicos, a literatura aponta que até 50% dos casos não tem uma etiologia definida.

Tabela 12.1 Possíveis etiologias para a insuficiência hepática aguda

INFECCIOSAS	• Hepatites A, B, E e D • Citomegalovírus (CMV) • Epsteins-Barr (EBV) • Herpes Simples Vírus (HSV) • Dengue
HEPATOTOXICIDADE	• Overdose de acetaminofeno • Hepatite alcoólica • Reação idiossincrásica a drogas • Toxinas
METABÓLICAS	• Doença de Wilson • Síndrome de Reye • Esteatose aguda da gravidez • Deficiência de α-1-antitripsina
VASCULARES	• Trombose da veia porta • Síndrome de Budd-Chiari • Doença veno-oclusiva • Hepatite isquêmica
OUTRAS	• Hepatite autoimune • Metástase hepática • Disfunção primária hepática pós-transplante • Indeterminada • Ervas e fitoterápicos

Fonte: Adaptado de SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2011.

Apresentação Clínica

O quadro clínico na insuficiência hepática aguda pode se iniciar com sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, mialgia, fadiga e mal-*estar*, hiporexia, desconforto no quadrante superior direito do abdome, cefaléia, diarréia, hepatomegalia, distensão abdominal por ascite, colúria e acolia. Com a evolução do quadro desenvolve-se icterícia e encefalopatia hepática (EH), sendo esse o marco que possibilita o diagnóstico e calcular o tempo de evolução (SCHMITT *et al.*, 2014).

Quando a EH aparece em até 7 dias depois do aparecimento da icterícia, caracteriza a insuficiência hepática hiperaguda. Se a EH surge entre 8 e 28 dias após o surgimento da icterícia, é chamada de insuficiência hepática aguda, e quando a EH aparece entre 5 e 12 semanas após

a icterícia, é a forma subaguda (REICHERT, 2019).

A encefalopatia hepática é classificada de mínima à grau IV, de acordo com o critério de West Haven (**Tabela 12.2**).

Tabela 12.2 Classificação e manifestações de encefalopatia hepática

Mínima	Alterações psicomotoras ou neuropsicológicas em testes de velocidade psicomotora/funções executoras ou alterações neurofisiológicas sem evidência clínica de doença mental
Grau I	Queda no nível de consciência Euforia ou ansiedade Déficit de atenção Dificuldade na execução de adição ou subtração Alterações do ciclo do sono
Grau II	Letargia ou apatia Desorientação no tempo Mudança de personalidade Comportamento inadequado Dispraxia *Asterix*
Grau III	Sonolência ou semiestupor Responde aos estímulos Confuso Desorientação grosseira Comportamento bizarro
Grau IV	Coma

Fonte: Adaptado de ZATERKA, S, EISIG, J. N, 2016.

Assim, outras complicações podem surgir, como o edema cerebral e falência de múltiplos órgãos, que costumam ser as principais causas de mortalidade nesses pacientes.

O edema cerebral ocorre em até cerca de 80% dos casos de grau III ou IV de EH e se manifesta clinicamente quando a pressão intracraniana (PIC) excede 20 mmHg, acompanhada de hipertensão arterial em surtos ou sustentada e hipertonia muscular (REICHERT, 2019).

Ademais, a coagulopatia ocorre em mais de 90% dos casos, decorrente da queda da síntese dos fatores de coagulação, devido ao dano dos hepatócitos. Isso é ser observado pelo alargamento no tempo de protrombina (INR $\geq$ 1,5).

Além disso, pode ocorrer insuficiência renal, infecção, sepse, hipoglicemia, hipopotassemia, hiponatremia e acidose metabólica.

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite fulminante é realizado, primeiramente, através avaliação clínica do paciente na admissão, em busca, principalmente, de icterícia e a encefalopatia hepática. Além disso, é de suma importância realizar perguntas em relação a condições permissíveis para IHA, como gravidez, viagem para áreas emdêmicas de hepatites virais (HBV, HEV), uso de imunossupressores ou quimioterapia e história de doença autoimune, e condições que podem afetar a decisão em relação ao transplante hepático na emergência, como história de doença hepática crônica, abuso ativo e dependente de álcool ou substâncias, história de câncer no passado recente e doença cardíaca congestiva grave ou comorbidade respiratória.

É necessária a busca etiológica das principais causas de IHA, por meio de testes soro-

lógicos para hepatite A, B e C, bem como de outros vírus, como descrito na tabela 1, ou pesquisando a partir da anamnese, procurando uso de medicamentos (em especial, paracetamol), abuso de substância, história de suicídio ou depressão e queixas gastrointestinais após a ingestão de cogumelos (*EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*, 2017).

Exames complementares também fazem parte para avaliação inicial do paciente com IHA e servem para confirmar o diagnóstico, como detalhado na (**Tabela 12.3).**

Tabela 12.3 Exames complementares para avaliação dos pacientes na admissão

TAP/INR ou fator V
Bioquímica hepática e de vias biliares: AST, ALT, fosfatase alcalina, gama GT, bilirrubina total e frações, proteínas totais e albumina
Ureia, creatinina, NA, K, magnésio, cálcio e fósforo
Gasometria arterial
Lactato
Amônia arterial
Exame toxicológico, incluindo dosagem de acetaminofeno
Ceruloplasmina
Marcadores de hepatites virais e autoimune
Sorologia para HIV
Teste de gravidez em mulheres

Fonte: Adaptado de *EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*, 2017.

O diagnóstico precoce, a identificação do fator precipitante, a vigilância da infecção e o manejo agressivo, em ambiente de terapia intesiva, são essenciais para determinar a reversibilidade do quadro, melhorar a qualidade de vida do paciente e sua sobrevida.

Manejo

A abordagem deve incluir o tratamento da etiologia que causou a Insuficiência Hepática Aguda (IHA) e controle das complicações sistêmicas. O paciente deve ser avaliado e encaminhado para um centro especializado que dispõe de transplante de fígado e é mandatório a correção de alterações hemodinâmicas e da coagulação; manutenção rigorosa do controle de eletrólitos, glicemia e hidratação; manter boa oxigenação; prevenir infecções e monitorar função renal e pressão intracraniana (ZATERKA & EISIG, 2016).

Por mais que as etiologias da IHA sejam variadas, o prognóstico depende de diversos fatores, como a presença de encefalopatia, idade (menor de 10 anos ou mais de 40 anos apresentam pior prognóstico) e etiologia, no qual a Vírus Hepatite A, Vírus Hepatite B, por intoxicação por Acetaminofeno (paracetamol) e Síndrome HELLP tendem a ter um melhor prognóstico do que outras etiologias, podendo, em alguns casos, ocorrer a melhora espontânea do quadro.

A terapia específica só pode ser administrada depois da identificação da etiologia (ALBERTO, 2009). Na suspeita de intoxicação por paracetamol, deve ser administrado N-acetilcisteína nas primeiras 10-24 horas; em casos induzidos por Herpesvírus ou Varicela zoster é indicado o uso de Aciclovir; na Insuficiência Hepática Aguda causada pela Hepatite B é indicado antivirais orais, como Lamivudina ou Entecavir

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2011). O tratamento para hepatite autoimune deve ser administrado prednisona. Contudo, a medida mais efetiva e definitiva no tratamento da IHA é o transplante hepático (**Tabela 12.4**).

Tabela12.4 Critérios de indicação de transplante hepático.

Clichy - Paul Brousse	Atividade do Fator V < 30%, se > 30 anos; Atividade do Fator V < 20%, se < 30 anos; Encefalopatia grau 3 ou 4;
King's College	**Paracetamol:** - pH < 7,3 - Lactato > 3 mmol/L ou - 3 dos seguintes: - INR > 6,5 - Encefalopatia grau 3 ou 4. - Creatinina Sérica >300 µmol/L **Não Paracetamol:** - INR > 6,5 ou - 3 dos 5 critérios seguintes: - Etiologia : Indeterminada, induzida por droga. - Idade < 10 anos ou > 40 anos - Intervalo Icterícia-Encefalopatia > 7 dias - Bilirrubina > >300 µmol/L - INR > 3,5

Fonte: Adaptado de EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2017.

A maior causa de morte nos pacientes com Insuficiência hepática aguda são as complicações sistêmicas.

Pode afetar o sistema cardiovascular, causando instabilidade hemodinâmica, muitas vezes apresentando hipotensão gerada por depleção de volume, em razão disso deve-se incluir Solução Salina EV ainda nas primeiras intervenções, se a hipotensão se mostrar resistente a reposição de volume, deve solicitar uso de drogas vasopressoras.

Outro procedimento essencial nos pacientes com IHA é a terapia de substituição renal, que deve ser iniciada se houver persistência da oligúria apesar da reposição de volume e da pressão arterial, em casos de amônia em níveis maiores que 150–200 µmol/L ou edema cerebral.

O manejo de alterações na coagulação só deve ser realizado caso haja evidência de sangramento clinicamente significativo.

Esses pacientes também podem apresentar hipertensão intracraniana em decorrência de edema cerebral, ainda não se sabe muito sobre a fisiopatologia desse processo nos casos de IHA, mas alguns estudos apontam o excesso de amônia como um dos fatores associados. A profilaxia para edema cerebral é essencial, com elevação de cabeceira em 30º e manter o pescoço em rotação neutra para promover melhor drenagem venosa (STRAVITZ, 2019).

Uma das principais complicações da Insuficiência Hepática Aguda é a Encefalopatia Hepática, já que tem um grande impacto no prognóstico do paciente. Os princípios para o manejo da encefalopatia hepática (EH) são exames clínicos e neurológicos regulares para detecção precoce dos sinais de EH e de progressão para seus estágios mais graves (graus 3 ou 4), como a realização de TC de crânio para avaliação de Edema Cerebral e, em caso de pacientes com deterioração neurológica, também fazer EEG

para descartar outras possíveis causas de piora. Deve-se manter os pacientes em um ambiente calmo e com monitoramento constante; O uso de dissacarídeos e antibióticos não absorvíveis e da L-ornitina L-aspartato (LOLA) é controverso, esses compostos buscam diminuir a concentração de substratos amoniogênicos no lúmen colônico, porém os estudos sobre a eficácia e segurança dessas substâncias são insuficientes. Pacientes com EH grau I e II apresentam baixo risco de Hipertensão Intracraniana (HIC), mas devem ser acompanhados regularmente com exames clínicos neurológicos, uma vez que podem evoluir rapidamente para EH grau III e IV, que apresentam um maior risco de hipertensão intracraniana, o manitol ainda é considerado a 1º linha de tratamento da HIC, entretanto, estudos recentes mostraram um efeito equivalente com a administração de solução salina hipertônica 3% contudo o tratamento convencional para EH não tem efeito na Insuficiência Hepática Aguda (BITTENCOURT, 2011).

CONCLUSÃO

A insuficiência hepática aguda é uma consequência grave da lesão abrupta dos hepatócitos, podendo evoluir ao longo de dias ou semanas para um desfecho letal. Com etiologias bem documentadas, mas um quadro clínico inespecífico, faz-se necessário o uso de um bom olhar clínico para uma suspeição diante da doença, atrelado também a uma boa anamnese e exame físico detalhado.

Contudo, para que se obtenha sucesso no reconhecimento e tratamento de tal patologia, é necessária a constante atualização a respeito do tema, através da realização de novos estudos para consolidação de futuros conhecimentos junto a uma síntese com os conhecimentos já adquiridos, sendo esse cenário ideal para entendimento a respeito do tema.

Portanto, o presente estudo revisou os principais pontos a respeito da insuficiência hepática aguda, através de uma sólida base de pesquisa e tendo como principal norteador a Diretrizes de Práticas Clínicas para o Tratamento da Insuficiência Hepática Aguda, feito pela Associação Europeia para o estudo do fígado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTO, S.F. *et al*. Insuficiência hepática aguda. Acta Médica Portuguesa. Vol. 22, 6, 809, 2009.

BITTENCOURT, P.L. *et al.* Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia. 2. ed. São Paulo: Manoele, 2017.

BITTENCOURT, P.L. *et al*. Encefalopatia Hepática: Relatório da 1a Reunião Monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED, Sociedade Brasileira de Hepatologia, v. 30, p. 16, 2011.

BORGES, T.P.S. Insuficiência Hepática Aguda. 2010. 60. Mestrado Integrado em Medicina - Área: Doenças Infecciosas. Porto: Universidade do Porto, 2010.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practical Guidelines on the manegement of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology. Elsevier, vol. 66, 1047, 2017.

FONSECA-NETO, O. Falência hepática fulminante: etiologia, manejo e indicação para o transplante de fígado. SciELO Brasil, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202008000400009>. Acesso em: 23 de abril de 2022.

KUMAR, S. Hepatite Fulminante. Manual MSD, 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-hepáticos-e-biliares/hepatite/hepatite-fulminante>. Acesso em: 23 de abril de 2022

LEE W.M. *et al*. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology, 55, 3, 965, mar, 2012.

REICHERT, P.R. Tópicos em Hepatologia: Liga Acadêmica de Hepatologia. Passo Fundo: Ed. Universidade de Passo Fundo, 2019.

SCHMITT, A.P.V. *et al.* Abordagem inicial à insuficiência hepática aguda. Portal Regional da BVS, 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882520/abordagem-inicial-na-insuficiencia-hepatica-aguda.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Falência hepática aguda. Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2011. Disponível em: <https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/FASC_HEPATO_27_FINAL.pdf>. Acesso: 15 de maio de 2022.

STRAVITZ, R.T. & LEE, W.M. Acute liver failure. The Lancet, v. 394, n. 10201, p. 869, 2019.

ZATERKA, S. & EISIG, J.N. Tratado de Gastroenterologia**:** da graduação à pós-graduação. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, p. 1071, 2016.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 13

O AUMENTO DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E A OCORRÊNCIA DE DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MICHAELLA FARDIN FERNANDES[1]
BRENDA MARIA FOLLI RECLA[1]
YSIS DE MELO FAÉ[1]
ANA GABRIELA TRESSMAN ANDRADE[1]
CAROLINA SILVA DE MARTINS[1]
BIANCA MANSUR NONATO[2]
IZABELA CORONA SENA[2]

[1]Discente - Medicina da Faculdade Brasileira Multivix (MULTIVIX)
[2]Discente - Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Palavras-chave: *Úlcera Péptica; Aines; Helicobacter pylori*

INTRODUÇÃO

A doença ulcerosa péptica (DUP) é uma lesão crônica da mucosa do trato digestivo su-

perior, afetando duodeno e estômago e está associada principalmente à infecção por *H. pylori* e uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (DRINI, 2017). Os fatores de risco relacionados à ulceração do trato gastrointestinal superior são o tabagismo, idade superior a 60 anos, comorbidades e uso de medicamentos concomitantes (aspirina, cortiçosteroides e anti-plaquetários) aos AINEs (KUMAR *et al*., 2016). Vale ressaltar que, no passado os casos de doença ulcerosa péptica, estavam mais comumente relacionados à infecção por *H. pylori*, porém nos últimos anos houve uma redução da incidência da DUP por essa bactéria em países desenvolvidos em consequência da eficácia do tratamento com antimicrobianos. Ademais, nos últimos anos observou-se um aumento do número dos casos de úlcera péptica (UP) por anti-inflamatórios não esteroidais, correlacionados a fácil acesso a esses medicamentos, automedicação e ampla variedade de doenças álgicas em que são usados (CARLI *et al*., 2015).

Os anti-inflamatórios não esteroidais atuam inibindo a ação da ciclooxigenase (COX), sobretudo a COX-1 presente nas células do epitélio gastrointestinal, diminuindo a produção de prostaglandina e prostaciclina, fatores protetores da mucosa gástrica. O paciente com úlcera péptica pode apresentar quadro assintomático, porém quando evidencia sintomatologia o quadro clínico é de epigastralgia ou azia, comumente horas após as refeições, sendo aliviada pela alimentação (CARLI *et al.*, 2015).

O diagnóstico da DUP é feito pela avaliação da apresentação clínica associada a endoscopia digestiva alta (DUNLAP, 2019). O tratamento da úlcera péptica ocasionada pelo uso de AINEs é feito com inibidor da bomba de prótons (IBP) por 8 semanas, concomitantemente a retirada do anti-inflamatório e, caso associado, o ácido acetilsalicílico (PILOTTO *et al*., 2010; BER NIETO, 2012). Contudo, caso o uso de aspirina e AINEs for imprescindível, realiza-se uma terapia de manutenção com IBP (BER NIETO,2012). A prevenção da doença ulcerosa péptica se dá por orientação da redução de automedicação com anti-inflamatórios, diminuição do tabagismo e uso de outros medicamentos com eficácia semelhante aos AINEs, em paciente com fatores de risco para úlcera péptica.

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica e apresentar de forma concisa o aumento da prevalência de doença ulcerosa péptica relacionada com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

MÉTODO

O estudo foi realizado em abril de 2022 e desenvolvido com base na questão norteadora: "Como o aumento do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais contribui para a prevalência de doença ulcerosa péptica?". A pesquisa consiste em uma revisão sistemática com o levantamento bibliográfico feito nos bancos de dados das plataformas *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Google acadêmico e da literatura Robbins & Cotran Patologia Bases Patológicas das Doenças. Os descritores em ciências da saúde utilizados foram "Úlcera Péptica", "AINES" e "*H. pylori*".

Após a busca, foram incluídos artigos completos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2022, que abordassem a temática sobre a prevalência de doença ulcerosa péptica relacionada com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Além disso, foi utilizada a literatura complementar sobre a patologia da doença ulcerosa péptica. Foram excluídos os artigos incompletos, repetidos,

disponibilizados na forma de resumo e que fugissem do tema principal.

O processo de seleção dos artigos foi realizado por todos os revisores. Inicialmente, a estratégia de busca com filtros permitiu encontrar 2.800 artigos nas bibliotecas PubMed, Scielo e Google acadêmico. A partir desse processo, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e selecionados 20 artigos para a leitura. Em seguida, após a leitura completa dos artigos, foram excluídos 12 artigos por motivo de repetição e divergência temática. A partir da análise, foram selecionados 8 artigos e 1 livro para fundamentar esse estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença ulcerosa péptica é determinada por lesões crônicas, recorrentes, com grande morbidade, as quais manifestam-se como queimação epigástrica ou dor de forte intensidade, que melhora após ingestão de alimentos (KUMAR *et al*., 2016). As úlceras pépticas consistem em um defeito da mucosa do trato gastrointestinal superior podendo se estender até a muscular da mucosa da parede do intestino (DRINI, 2017). Os locais comumente mais afetados são dentro do antro gástrico ou duodeno. A DUP está relacionada, principalmente, à presença da bactéria *H. pylori* o uso AINES, mesmo em baixas doses, incluindo a aspirina. Um fator importante que está relacionado à ocorrência da DUP é o uso indiscriminado de AINES, decorrente do fácil acesso à medicação e da automedicação (TRAORÉ *et al*., 2021), se tornando um grande problema de saúde pública pela utilização indiscriminada e pela ampla ocorrência de efeitos indesejados.

Entre 1980 e 1990 a prevalência da infecção por *H. pylori* era de 90% em úlceras duodenais e 70% em úlceras gástricas. Entretanto, hoje, tanto a prevalência das úlceras pépticas quanto das infecções por *H. pylori* diminuíram, o que sugere melhora nas condições de vida e avanços no tratamento dessa infecção (TRAORÉ *et al*., 2021). Vale ressaltar que a mudança das estatísticas é determinada pela utilização da aspirina tanto em prevenção primária, quanto secundária para eventos cardiovasculares, além do uso de AINES para tratamento de síndromes dolorosas. Portanto, a incidência da internação por úlcera péptica e da mortalidade permanece alta em pacientes idosos, grupo no qual sofre mais com cardiopatias e dores crônicas (PILOTTO *et al*., 2010). Cerca de 15% a 30% dos usuários recorrentes de AINES, possuem uma ou mais úlceras quando são examinados periódicamente, e 3% a 4% destes possuem sintomas gastrointestinais altos, como a úlcera (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Manifestações Clínicas da DUP

Os aspectos clínicos observados nos pacientes com doença ulcerosa péptica são epigastralgia, náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal atípica, porém, uma complicação como hemorragia digestiva alta ou perfuração pode ser o sintoma inaugural. Portanto, uma grande parte desses pacientes apresenta complicações como anemia por deficiência de ferro, hemorragia ou perfuração (TRAORÉ *et al*., 2021).

Apesar de alguns pacientes serem assimtomáticos, a principal queixa quando se trata de DUP é a dispepsia ou dor epigástrica. Essa dor é caracterizada como queimação, pontada e/ou dor corrosiva que acontece geralmente de 2 à 5 horas após a refeição e melhora após o uso de antiácidos ou após a ingestão de alimentos. Entretanto, esses sintomas aparecem regularmente, com episódios que podem durar de horas a meses. Deve-se ter atenção a intensidade e duração da dor, pois podem indicar sinais de gravidade como penetração ou perfuração da úlcera (DUNLAP, 2019).

Mecanismo de Ação dos AINES e seus Efeitos na Mucosa Gástrica

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) representam um verdadeiro problema de saúde pública, principalmente devido ao crescimento da frequência do seu uso nos últimos anos, seja pela ampla prescrição ou pelo seu consumo indiscriminado. Dentre as principais complicações associadas ao uso desse medicamento, vale destacar a sua alta probabilidade de ocasionar problemas na mucosa gástrica, sobretudo a doença ulcerosa péptica, que constitui uma das principais doenças responsáveis pelo alto índice de morbimortalidade associadas a esses fármaco (TRAORÉ *et al*., 2021).

O principal mecanismo de ação dos AINEs vem da inibição da isoenzima ciclooxigenase (COX), cujo papel é a conversão de ácidos araquidônicos em prostaglandina. Existem duas isoformas distintas de COX, a COX-1 e a COX-2 que se diferenciam entre si em vários aspectos. A COX-1 está presente na maioria dos tecidos corporais, principalmente no epitélio gastrointestinal e sua ativação produz prostaglandinas e prostaciclinas que são responsáveis pela manutenção da estrutura gástrica (DRINI M., 2017), através da inibição da secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sanguíneo e secretando muco protetor. A COX-2, denominada indutiva, está presente em apenas alguns tecidos e está relacionada às propriedades inflamatórias. A COX-1 é a única isoforma identificada na mucosa estomacal de humanos, por isso é fundamental na proteção do trato gastrointestinal e na prevenção de erosões e úlceras gástricas. (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Todos os AINEs causam algum grau de toxicidade gastrointestinal, porém, as drogas com maior seletividade para COX-1 têm maior potencial de efeitos colaterais gástricos. Atualmente, existem no mercado alguns inibidores seletivos da COX-2, por exemplo, os coxibes, que se ligam seletivamente ao local ativo da enzima COX-2. Dessa forma, esses fármacos mantêm a sua eficácia anti-inflamatória, mas sem os efeitos gastrintestinais indesejáveis da inibição da COX-1 (SILVA *et al*., 2014).

Principais Fatores de Risco para DUP Provocada por AINES

Uma condição importante para o desenvolvimento fisiopatológico da DUP associada ao uso de AINES é a presença de fatores de risco, os quais incluem o aumento da idade (> 65 anos), história remota de úlcera péptica, doença cardíaca, uso concomitante de antiplaquetários, corticosteróides e anticoagulantes**.** Somado a isso, o uso de doses mais altas e o prolongado período de utilização, aumentam o risco de gastropatias. A infecção por *H. pylori* também está associada ao risco aumentado de complicações gastrointestinais. Estudos demonstram que o uso crônico de AINES por pacientes que não apresentavam tais fatores de risco, apenas 0,4% deles desenvolveram os eventos (DRINI, 2017).

Nos idosos, não somente a infecção por *H. pylori* e o uso de AINES desempenham grande influência no surgimento da DUP, mas também a concomitante presença de outras doenças e terapias com muitos medicamentos, como antiplaquetários, bifosfonatos e inibidores da recaptação de serotonina que também compõem um importante fator de risco para o surgimento de úlceras pépticas e/ou complicações hemorrágicas (PILOTTO *et al*., 2010). Ademais, essa população especificamente possui maior predisposição a osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos, fazendo com que seu uso seja mais rotineiro (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Portanto,

é notório saber sobre os fatores de risco de cada paciente antes de prescrever esse medicamento, além de sempre considerar se há alternativas aos AINEs.

Complicações, Diagnóstico e o Tratamento da DUP

A relação entre a fisiopatologia da úlcera péptica (UP) com os AINES é conhecida há anos. Vale ressaltar que o uso desses anti-inflamatórios, além de ter papel importante como fator de risco, podem desencadear complicações severas para os portadores de UP, como hemorragias subepiteliais e erosões (PILOTTO, 2010). Seu consumo, a longo prazo, aumenta cerca de 4 vezes o risco de complicações graves no trato gastrointestinal, tais como sangramento e perfuração de UP (DUNLAP, 2019).

O exame padrão ouro utilizado no diagnóstico da DUP é a endoscopia digestiva alta, além da necessidade da realização do exame de sangue oculto nas fezes para descartar sangramento GI. Algumas das principais manifestações da DUP desencadeadas pelo uso de AINES são síndrome ulcerosa (77,19%), dispepsia (38,58%) e hematêmese associada à melena (37,71%). Em pacientes com DUP não complicada, na maioria dos casos, é observado que os exames laboratoriais não agregam para a definição diagnóstica, embora excluam anemia (DUNLAP, 2019).

O tratamento da DUP associada a AINES baseia-se na cicatrização da mucosa por meio do uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) por 4-8 semanas concomitante com a suspensão, caso seja possível, do fator causal (PILOTTO, 2010). Nos casos de complicação da doença como hemorragias, perfurações, a primeira medida é a estabilização do paciente e, posteriormente, a escolha do tratamento clínico, endoscópico e/ou cirúrgico. Em pacientes que possuem necessidade de terapia contínua com o AINES, a prevenção de úlceras gástricas é feita com uso de IBP, a fim de prevenir recorrências futuras (DUNLAP, 2019). Atrelado a isso, em pacientes com histórico de úlcera péptica, é válido realizar o teste da urease para identificar *H. pylori* e erradicar antes de iniciar o uso de aspirina em baixas doses ou AINEs (DRINI, 2017).

CONCLUSÃO

Este estudo indica as principais causas da doença ulcerosa péptica (DUP), que corresponde diretamente à infecção por *H pylori* e ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O aumento dos casos de úlcera péptica por anti-inflamatórios não esteroidais, incluindo a aspirina, se dá pelo fácil acesso, automedicação e ampla variedade de doenças álgicas em que são utilizados como tratamento. Dessa forma, pacientes com múltiplos fatores de risco, como história prévia de úlcera péptica, idade avançada, em uso de anticoagulantes e uso de AINEs em altas doses e a longo prazo possuem maior risco de toxicidade gastro-intestinal. Diante disso, é importante avaliar os riscos antes de prescrever AINES em grupos com múltiplos fatores desencadeantes e adotar estratégias a fim de minimizar o risco de desenvolver síndromes ulcerosas, hemorragias e dispepsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BER NIETO, Y. Protocolo terapéutico de la úlcera péptica. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. v. 11 (3), p. 179, 2012.

CARLI D.M. *et al*. Peptic ulcer frequency differences related to *H. pylori* or aines. Arq Gastroenterol. v. 52 (1): p. 46, 2015.

DRINI M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Australian Prescriber. v.40 (3), p. 91, 2017.

DUNLAP, J.J. & PATTERSON, S. Peptic ulcer disease. Gastroenterol Nurses and Associates. v. 42 (5), p. 451, 2019.

OLIVEIRA, M.M.C. *et al.* O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos. Revista Caderno de Medicina. v. 2 (2), p. 90, 2019.

PILOTTO, A. *et al*. Optimal Management of Peptic Ulcer Disease in the Elderly. Drugs Aging. v. 27 (7), p. 545, 2010.

SILVA, J.M. *et al*. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. Revista Científica do ITPAC. v 7 (4), 2014.

TRAORÉ, O. *et al*. The clinical and endoscopic aspects of peptic ulcers secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of various origins. Pan African Medical Journal. v. 38(170), 2021.

KUMAR, V. *et al*. Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 9ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 14

DISPEPISIA FUNCIONAL: UMA REALIDADE CLÍNICA

ARTUR JUNQUEIRA SOUZA[1]
BERNARDO MOURA FANTONI FORTES[1]
BERNARDO SANDER CORRÊA DE SOUZA[1]
EDUARDO RUBIO DE SOUZA1ANA BEATRIZ ARAÚJO DUARTE[1]

[1]*Discente – Acadêmico da Faculdade Ciências Médicas Minas Gerais.*

Palavras-chave: *Dispepsia, Doença gastrointestinal, Sistema digestivo.*

INTRODUÇÃO

Dispepsia (do grego "δυσ-" [dys-], dificuldade e "πέψη" [peps], digestão) é um termo médico que designa "dificuldade de digestão". A dispepsia funcional (DF) é uma afecção universal e de alta prevalência, caracterizada por sintomas relacionados ao aparelho digestório alto, sendo a mais comum das síndromes funcionais. Apesar de ser atual, seu mecanismo fisiopatológico ainda é desconhecido, tornando o diagnóstico basicamente clínico e de exclusão de outras doenças secundárias que possam causar os sintomas (dispepsia secundária), sendo a anamnese importante para descartar os diagnósticos diferenciais, e auxiliar no manejo, aliada ao exame físico que pode identificar sinais de alarme e sugerir a presença de outros diagnósticos.

Apesar de não afetar diretamente a expectativa de vida dos pacientes, a síndrome dispéptica tem um grande impacto na qualidade de vida do portador e no sistema de saúde, causando gastos econômicos desnecessários. Exames propedêuticos repetitivos e prescrições médicas excessivas encarecem o tratamento de pacientes dispépticos, principalmente dos portadores de doença funcional. Ademais, na população economicamente ativa, os sintomas colaboram para uma diminuição da produtividade e ausências no trabalho. Portanto, o exame clínico é tão importante nesse contexto, já que o diagnóstico precoce e as orientações adequadas são significativas para minimizar as repercussões negativas dos sintomas na vida do paciente e contribuir para uma redução da sobrecarga do sistema de saúde.

O objetivo deste estudo foi abordar o tema dispepsia funcional e sua relevância clínica, levando em consideração epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada no período de abril a maio de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Biblioteca nacional da saúde (BVS) e Medline. Foram utilizados os descritores: Dispepsia, Doença gastrointestinal, sistema digestivo e tratamento. Desta busca foram encontrados 23 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2001 a 2022 e que abordavam as temáticas de dispepsia funcional, tratamento de doenças gastrointestinais e sistema digestivo, estudos do tipo revisão, meta-análise disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão e com base na âncora teórica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A dispepsia funcional é uma síndrome caracterizada pela presença de sintomas gastrointestinais altos na ausência de doença orgânica existente. Mesmo sem uma etiologia estabelecida, suas queixas são comuns em ambulatórios e clínicas médicas pelo Brasil, principalmente na Atenção Primária à Saúde.

Estudos epidemiológicos demonstram que a dispepsia funcional é comum em adultos jovens e idosos, embora a prevalência diminua com a idade acima de 60 anos. Além disso, alguns autores citam que sintomas dispépticos e azia são mais frequentes na população urbana adulta brasileira, devido aos hábitos de vida que a população nos centros urbanos está inserida. Nota-se também, maior prevalência de dispepsia funcional no sexo feminino, considerando que as mulheres estão mais expostas a situações de estresse, seja no âmbito social ou familiar, o que causa uma sobrecarga de atividades que as tornam mais suscetíveis ao aparecimento de diversos sintomas, incluindo os digestivos. Seguindo essa linha, os estudos realizados por Enck *et al.* (2017) com testes psicométricos, constatou que pacientes com dispepsia funcional (DF) obtiveram maiores índices de ansiedade, depressão e somatização do que aqueles que não tinham sintomas digestivos. Logo, essa associação evidencia o processamento patológico de estímulos viscerais associados a fatores psicossociais.

Segundo estudos recentes, o alcoolismo e o tabagismo podem ser possíveis fatores de risco para dispepsia. Todavia, não há um consenso quanto à associação direta de ingestão de álcool como um fator desencadeador do quadro dispéptico. Ademais, o consumo de tabaco está mais compatível com a dispepsia orgânica, sendo um fator de risco para alterações esôfago-gástricas estruturais. Ainda que não exista um padrão nessas relações, o estudo de perfil epidemiológico demonstrou que a minoria dos portadores de DF referiu ingerir bebida alcoólica e uso de tabaco.

Diagnóstico

Pacientes com sintomas dispépticos podem ser subdivididos em dois principais grupos: a dispepsia secundária e a dispepsia funcional. A Dispepsia Secundária possui causas orgânicas, sistêmicas e metabólicas para os sintomas, como doença ulcerosa péptica, doença do refluxo gastrointestinal, gastrites, neoplasias do trato gastrointestinal superior, doença do trato biliar. Pode ser diagnosticada por procedimentos tradicionais e se a doença original melhora ou for eliminada, os sintomas também irão melhorar ou serão solucionados. Por outro lado, no grupo da Dispepsia Funcional, não são identificadas causas orgânicas para os sintomas por meio de métodos de diagnósticos tradicionais.

Uma doença de caráter funcional tende a apresentar sintomas muito amplos e inespecíficos. Para auxiliar o dia a dia clínico no manejo da DF é utilizado o Consenso de Roma IV, a fim de categorizar os sintomas e dar um norte ao médico no tratamento do queixas do paciente, sendo as principais: queimação epigástrica, plenitude pós prandial, saciedade precoce e dor epigástrica. A partir das queixas somadas à história colhida durante a anamnese, dividimos a DF em dois subgrupos: Síndrome do desconforto pós prandial (SDPP) e síndrome da dor epigástrica (SDE) não relacionada à alimentação.

O diagnóstico da DF é por meio de exclusão e guiado pelos critérios de Roma IV, o que significa que ele só pode ser estabelecido ao se identificar uma síndrome dispéptica e se descartar o diagnóstico das causas de dispepsia secundária. Sendo assim, para ser considerada uma SDPP o paciente deve apresentar, além dos sintomas dispépticos, uma ou ambas das seguintes manifestações: Plenitude gástrica pós prandial severa o suficiente para impactar em atividades habituais e saciedade precoce severa o suficiente para evitar terminar uma refeição de tamanho normal, por pelo menos 3 vezes na semana. Além disso, alguns sinais podem corroborar a suspeita clínica: distensão abdominal superior ou náusea pós-prandial ou eructação

excessiva. Por outro lado, para o diagnóstico de SDE são necessários pelo menos um dos sintomas seguintes: dor epigástrica severa o suficiente para impactar em atividades habituais e queimação epigástrica severa o suficiente para impactar em atividades habituais, no mínimo 1 vez na semana, somadas ao relato do paciente em relação ao alívio ou indução da dor pelas refeições, podendo ocorrer durante jejum ou inchaço epigástrico pós-prandial. Náuseas e eructações podem estar presentes.

Tratamento

Devido sua etiologia desconhecida e os mecanismos envolvidos na produção de sintomas não bem elucidados, o tratamento da DF ainda não é definitivo, sendo individualizado, principalmente com o objetivo de aliviar os sintomas do paciente. Logo, a terapêutica pode variar, com a utilização de tratamentos farmacológicos e comportamentais. Embora, muitos desses podem ser úteis, ainda não existem estudos adequados que verificam a eficácia dessas terapêuticas, sendo necessário que continuem os estudos sobre a fisiopatologia da doença e os principais fatores associados.

A seguir são apresentadas algumas linhas de tratamento utilizadas para o tratamento da Dispepsia Funcional:

1. Inibidores da Bomba de prótons: São medicações que inibem a enzima H+/K+-ATPase (Bomba de prótons), impedindo a troca de H+ por K+, responsável pela secreção do ácido clorídrico no estômago. Há uma ligação covalente do fármaco com o receptor da enzima, fazendo com que a bomba de prótons não se regenere, e assim, a produção será garantida somente após a síntese de uma nova enzima. Exemplos de medicamentos: Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol.
2. Antagonista dos Receptores de Histamina(H2): São fármacos que inibem a secreção gástrica, atuando nos receptores H2 de forma competitiva e reversível, bloqueando os efeitos da liberação de histamina pelas células ECL. Exemplos: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina e Nizatidina.
3. Antidepressivos Tricíclicos: São utilizados em doses baixas e apresentaram melhoras significativas dos sintomas da doença. Apesar de não conhecer os mecanismos dos efeitos benéficos nesse caso, eles não estão associados às ações antidepressivas e sedativas desses fármacos. Exemplo: Amitriptilina.
4. Agentes Pró Cinéticos: São fármacos que estimulam a motilidade do aparelho digestivo, acelerando o esvaziamento gástrico, e assim, são capazes de melhorar sintomas como plenitude pós-prandial e asciedade precoce. Portanto, possuem bons resultados em pacientes com dismotilidade. Exemplos: Cisaprida, acetamida e tegaserode.
5. Psicoterapia: Apesar da literatura ser escassa sobre o tema e sua eficácia ainda incerta devido poucas pessoas terem acesso a essa abordagem, constitui uma terapêutica com notável importância pois pode ser utilizada em pacientes que não responderam ao tratamento convencional. Ademais, consegue identificar fatores desencadeantes e proporcionar mudanças relacionadas a fatores estressantes e emocionais, o que pode trazer grandes melhorias na qualidade de vida do paciente.
6. Outros Tratamentos Comportamentais: Existem outras linhas não farmacológicas para o tratamento da DF. Dentre elas, há os comportamentais, os quais focam no estilo de vida do paciente, por exemplo, na alimentação. O fracionamento

das refeições e evitar alimentos gordurosos e condimentos pode ser uma importante ferramenta para o alívio de sintomas.

CONCLUSÃO

Portanto, a dispepsia funcional constitui um dos mais importantes distúrbios funcionais gastroduodenais e um dos mais frequentes na prática clínica. Destacando-se que a utilização dos serviços de saúde por parte dos pacientes dispépticos implica importantes custos econômicos. Sua clínica se dá, principalmente, por sintomas do trato gastrointestinal superior, como dor epigástrica e desconforto pós-prandial. A patogenia deste distúrbio não é perfeitamente conhecida, mas parece envolver fatores diversos, como anormalidade da motilidade gastrointestinal, hipersensibilidade visceral e alterações psicoemocionais.

Em vista disso, é importante mais estudos sobre DF no que se refere à fisiopatologia e tratamento. Ademais, requer novas pesquisas no sentido de aplicar questionários que avaliem os aspectos psicológicos destes pacientes, como também os níveis de estresse e de qualidade de vida. Dessa maneira, com o intuito de delinear melhor o perfil do paciente portador de DF e estimar formas mais eficazes de diagnóstico e conduta para esta síndrome cada vez mais comum em consultas gastroenterológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ENCK, P. *et al*. Functional dyspepsia. Nature Reviews Disease Primers. 3(1), 1-20, 2017.

FERREIRA, J. *et al*. dispepsia funcional: diagnóstico e tratamento. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/03/881599/dispepsia-funcional-diagnostico-e-tratamento.pdf>.

GASTRODUODENAL, Disorders. AGA Institute, [*S. l.*], v. 150, n. 6, p. 1380-1392, maio de 2016.Silva FM. Dispepsia: caracterização e abordagem. Rev Med (São Paulo);87(4):213, 2008.

LIMA, E.C. *et al*. High prevalence of functional dyspepsia in nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Sao Paulo Medical Journal [online]. 2022, v. 140, n. 2 Epub 17 Jan 2022.

MINDIOLA, A.L. *et al.* Enfoque diagnóstico y terapéutico de dispepsia y dispepsia funcional: ¿qué hay nuevo en el 2019? Rev. gastroenterol. Perú, Lima, v. 39, n. 2, p. 141-152, abr. 2019.

MACHADO, J. *et al*. Dispepsia Funcional: Diagnóstico e Tratamento. Bvsalud, São Paulo, p. 1, 28 fev.2020.

MINISTÉRIO DA DEFESA EXÉRCITO BRASILEIRO ESCOLA DE SAÚDE DO EXÉRCITO, (Es Apl Sv Sau Ex / 1910) 1o Ten Alu cristiane mota oliveira protocolo de diagnóstico e tratamento da síndrome dispéptica relacionada ao estresse em militares. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/5758/1/MONO_CHRISTIANE_CFO.pdf.

MITIKO, N. *et al*. Interesse geral Dispepsia funcional: revisão de diagnóstico e fisiopatologia Interesse geral. v. 15, n. 3, p. 114, 2010.

MATSUDAI, N. M. *et al.* Dispepsia funcional: revisão de diagnóstico e fisiopatologia. Diagn Tratamento, [*S. l.*], p. 114-116, 2010. Disponível em: http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2010/v15n3/a1532.pdf. Acesso em: 3 de maio 2022.

SILVA, W. *et al*. Dispepsia Funcional: um estudo epidemiológico e clínico. Research, Society and Development, [*s. l.*], v. 10, ed. 13, 20 out. 2021.

STANGHELLINI, V. *et. al*. Gastroduodenal Disorders. Gastroenterology 2016.

TACK, J. *et al*. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006; 130:1466–1479.

SILVA, F.M. Dispepsia: caracterização e abordagem. Rev Med (São Paulo). out/dez.;87(4):213, 2008.

.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 15

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO: UMA LITERATURA DE REVISÃO

PEDRO VICTOR ALVES CASTRO[1]
AMAURI CLEMENTE DA ROCHA[2]
ELLYZEU DOS SANTOS FRANÇA[2]

[1]*Discente – Medicina da Universidade Estadual de Ciências da saúde de Alagoas.*
[2]*Docente orientador – Departamento de Anatomia da Universidade de Ciências da saúde de Alagoas.*

Palavras-chave: *Síndrome do Intestino Irritável; Diagnóstico; Dor abdominal*

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino (SII) irritável se caracteriza por uma patologia funcional do sistema gastro intestinal, ou seja, não tem nenhuma alteração anatômicas ou estruturais, químicas, bioquímicas ou infecciosas que justifiquem essa doença. Com o intuito de facilitar o diagnostico foram feitos os critérios de ROMA, atualmente se encontra em ROMA IV, que junta sinais e sintomas característicos que corroboram para SII. (SILVA *et al*., 2019).

Quanto a epidemiologia, tem uma prevalência mundial, mais proeminente em países desenvolvidos, e acomete cerca de 10-20% da população, por homens e mulheres em qualquer faixa etária, e o sexo feminino é mais acometido que o masculino cerca de 2:1. (SILVA *et al*., 2019).

O objetivo deste estudo foi fazer um levantamento de artigos sobre SII, para atualizar e facilitar o diagnóstico e tratamento desta patologia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de abril e termino em maio de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: ex. PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: Síndromes do intestino irritável, diagnóstico e tratamento. Desta busca foram encontrados 87 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, inglês e espanhol; publicados no período de 2011 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão ou, com base na âncora teórica diagnóstico e tratamento para Síndrome do intestino irritável.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram na literatura várias vertentes para tratamento de SII, visto que alguns artigos sugerem o uso de métodos não farmacológicos, entretanto outros estudos, sugerem que não há evidencia de benefício quando comparado com o placebo, entretanto as medidas farmacológicas com Antidepressivos, antiespasmódicos e mudança de hábitos alimentares pelo FODMEPs, fornecem uma qualidade de vida superior e melhor controle sintomatológico dos pacientes. (ANDRADE *et al*., 2015).

O diagnostico pelos critérios de ROMA IV são baseados em sintomas e ausencia de sinais de alarme, caracterizado por dor abdominal recorrente por no mínimo 3 dias por mês durante 3 meses, associado também a dois ou mais dos seguintes sintomas: melhora com a defecação e/ou alteração da frequência das evacuações e/ou alteração na forma das fezes. Podendo ainda ser classificada de acordo com o formato das fezes do paciente. (MARTINS *et al.*, 2016) (SILVA *et al*. 2019).

Os critérios de ROMA IV tem um valor de sensibilidade de 99% e de diagnostico de 68% para SII, porém deve-se ficar atento aos sinais de alarme, que podem indicar outra patologia e requerer uma investigação mais detalhada do paciente que são: idade maior que 50 anos, anemia, hemorragia digestiva alta ou baixa, emagrecimento, febre, história familiar de neoplasia, alteração recente do padrão dos sintomas e

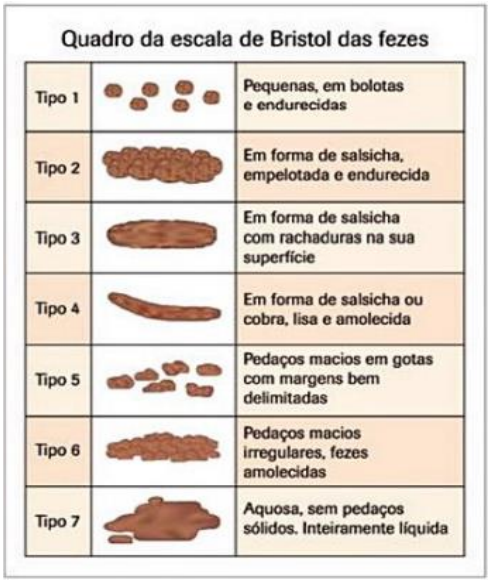
massa abdominal palpável ao exame físico, mesmo na ausência desses é recomendado fazer uma investigação para descartar outra patologias que expliquem os sintomas ainda mais na forma diarreica que pode advir de causas como: doença celíaca, intolerância a lactose e patologias inflamatórias (MARTINS *et al* 2016).

Quanto ao formato das fezes, pode ser usado a escala de Bristol que elucida o tipo de aparência das fezes, visto na próxima figura:

Quadro 15.1 adaptado pelos pesquisadores

Critérios de ROMA IV para síndrome do intestino irritável
Paciente com dor abdominal recorrente (> que 3 vezes por mês durante 3 meses , com sintomas iniciados há mais de 6 meses)
Relacionado a no minimo 2 dos seguintes sintomas : -Melhora da dor com a defecação -Mudança na frequência das fezes -Mudança no formato(aparência) das fezes
Paciente não apresentar nenhuma dos sinais de alerta : • idade maior que 50 anos • Anemia • hemorragia digestiva alta ou baixa • Perda de peso involuntaria • febre • história familiar de neoplasia ou Doença inflamatória intestinal • Teste de sangue oculto nas fezes positivo • Dor noturna ou a passagem das fezes

Quadro 15.2 Escala de Bristol das fezes



Fonte: Martins, *et al* (2016)

Para um melhor entendimento, a fisiopatologia não está tão bem esclarecida, porém se tem uma associação ampla com o eixo cérebro-intestino, bastante complexa, se baseia na alteração do processamento da dor visceral, disbiose e genética (MARTINS, *et al* 2016).

Tratamento

O tratamento é intimamente ligado ao tipo de SII do paciente, se é na forma diarreia, constipante ou mista.

Primariamente o FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccararides, monnosaccharides and polyols*) é uma estratégia alimentar que está ganhando bastante força, visto que uma regularidade alimentar e adequação individual da dieta pode ser bastante benéfico para o paciente, do mesmo modo que alimentos inadequados podem culminar em crises. (ANDRADE *et al*., 2015) E também, o exercício físico é um forte aliado no tratamento da SII, como por exemplo a yoga, faz com que a qualidade de vida do paciente aumente. Um exemplo de orientações a seguir na **Figura 15.1** (SILVA .*et al*., 2019).

Figura 15.1 Exemplo de orientações

Categoria	Alimentos de alto FODMEP (evitar ou diminuir)	Alimentos alternativos de baixo FODMEP (bons para se comer)
Vegetais e legumes	**Vegetais:** aspargos, alcachofras, brócolis, cebola, alho-poró, alho, quiabo, ervilhas, beterraba, favas, couve-de-bruxelas, couve, erva-doce. **Cereais:** centeio e trigo quando consumidos em grandes quantidades (por exemplo, biscoito, pão, cuscuz, biscoito, macarrão). **Legumes:** cozido de feijão, grão de bico, lentilha, feijão vermelho, aipo, milho doce, cogumelos.	**Vegetais:** alfafa, broto de feijão, broto de bambú, feijão verde, couve chinesa, capsicum (pimenta de sino), cenoura, cebolinha, milho, ervas frescas, soma choy, pepino, alface, tomate, abobrinha, berinjela, cenoura branca, abóbora, acelga, cebolinha (só parte verde). **Substitutos de alho:** óleo com infusão de alho. **Cereais:** pão e produtos sem glúten.
Frutas	**Frutas:** maçãs, manga, pêra japonesa, melancia, nectarina, pêssegos, damasco, abacate, cereja, lichia, ameixa, pinha, caqui, suco de fruta em conserva em sumo natural. **Adoçantes**: isomalte, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol, e outros adoçantes que terminam em"ol", frutose, xarope (mel) de milho, frutas secas, suco de frutas.	**Frutas:** banana, laranja, tangerina, uvas, melão, mirtilo, carambola, uva, grapefruit, kiwi, limão, maracujá, mamão, framboesa, morango, poncã, tomate. **Sucedâneos do mel:** xarope dourado, **Adoçantes:** glicose, sacarose e outros (adoçantes, que não terminem em "ol").
Leite e laticínios	**Leite:** normal e de baixo teor de gordura de vaca, cabra, ovelha, queijo fresco, creme, pudim, sorvete. **Iogurtes:** regulares e de baixo teor de gordura	**Fruta:** leite sem lactose, iogurtes sem lactose, queijo duro, leite de arroz. **Substitutos de Sorvete:** gelato, sorbet. **Iogurtes:** iogurtes sem lactose. **Queijos:** queijos duros.
Fontes de proteínas	Legumes / pulsos	Carnes, peixe, frango, tofu, tempeh.
Pães e cereais	Centeio, pães contendo trigo, cereais à base de trigo com frutas secas, massas de trigo.	Pão sem glúten, pão e pão soletrado, aveia, macarrão sem glúten, arroz, quinoa.
Biscoitos (cookies) e lanches	Biscoitos de centeio, biscoitos à base de trigo.	Biscoitos sem glúten, bolos de arroz, flocos de milho.
Castanhas, nozes e sementes	Castanha de caju, pistache.	Amêndoas (<10 castanhas), sementes de abóbora.

Fonte: (ANDRADE *et al*., 2015)

Como a principal queixa dos pacientes é a dor, antiespasmódicos fazem um bom papel na qualidade de vida dos pacientes, podendo ser utilizado mebeverina, o brometo de pinavério, entre outros, em alguns pacientes o efeito pode não ser imediato quanto a resolução álgica, assim deve ser mantido por pelo menos 1 mês para que os efeitos possam ser significativos para o paciente, podendo ser utilizado em qualquer forma da SII (MARTINS *et al* 2016).

Na SII, se tem frequentemente o supercrescimento bacteriano, quando evidenciado, deve-se usar antibióticos de largo espectro para evitar o crescimento exagerado, e possível infecção concomitante, a Rifaximina é o antibiótico de escolha para esses casos, reduzindo consideravelmente os sintomas diarreicos. (SILVA *et al*., 2019).

Alem disso, como o fator álgico da SII está intimamente relacionado a sensação visceral exacerbada, foi evidenciado que os antidepressivos tricíclicos ou serotoninérgicos agem diminuindo essa sensibilidade, quanto a escolha, varia dependente do tipo de SII, como por exemplo: na SII diarreica a utilização de tricíclicos é a de melhor escolha, porém esse tratamento deve ser individualizado para o paciente, visto que os efeitos colaterais devem ser considerados, como insônia e ganho de peso. Existe ainda outras medicações que agem na dor visceral que podem ser empregadas, como a pregabalina (MARTINS *et al.*, 2016).

O uso de probióticos é interessante em casos de SII, quando comprovadamente há uma desbiose intestinal, oque prejudicaria a mucosa intestinal, culminando em crises. E ainda, ou-

tros medicamentos que interferem na 5HT3 são interessantes para SII-D em formas mais graves, porém advém com muitos efeitos colaterais e deve ser utilizado de forma individual. (MARTINS *et al.,* 2016).

A Loperamida é um grande aliado na forma diarreica, diminuindo as crises do paciente visto que reduz o peristaltismo, aumenta o tempo intestinal e diminui as perdas de eletrólitos (SILVA *et al*., 2019).

Apesar de não ter mudado tanto em alguns estudos, a melhora significativa dos sintomas, meios alternativos aos medicamentos como: acupuntura, técnicas de relaxamento e psicoterapia podem ser utilizados visando melhor qualidade de vida aos enfermos (SILVA *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura, buscou trazer informações recentes quanto ao diagnostico e tratamento da Síndrome do intestino irritável, que ainda hoje não se sabe bem sua causa especifica e sim sinais e sintomas que culminam para o diagnostico quando não há outra patologia associada, ou seja, por exclusão de outras possíveis causas. O auxílio da anamnese e dos critérios de ROMA IV são muito uteis para o diagnostico, porém, sendo necessário outros exames para complementação e diagnostico diferencial, como os principais: hemo-grama, fatores inflamatórios, calpronectina fecal, etc. E assim seu tratamento se baseia basicamente em reeducação de hábitos de vida e alimentares, concomitante com a terapia medicamentosa e não medicamentosa suscitada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, V.L.A. *et al*. Dieta restrita de FODMEPs como opção terapêutica na síndrome do intestino irritável: revisão sistemática. Dieta restrita de FODMEPs como opção terapêutica na síndrome do intestino irritável: revisão sistemática, [*S. l.*], p. 34-41, 2 jan. 2015.

LOPES, S. S. *et al*. EVALUATION OF CARBOHYDRATE AND FIBER CONSUMPTION IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN OUTPATIENT TREATMENT. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2019, v. 56, n. 01 [Accessed 26 May 2022], pp. 03-09. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-12>. Epub 20 May, ISSN 1678-4219, 2019.

MARTINS, M.A.M. *et al*. Clinica medica vol 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais. - 2°ed-. Barueri, SP: Manole, clínica médica. P.162, 2016.

MENDONÇA, A.P.M. de *et al*. NUTRITIONAL STATUS, QUALITY OF LIFE AND LIFE HABITS OF WOMEN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A CASE-CONTROL STUDY. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2020, v. 57, n. 2

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA. Síndrome do intestino irritável: uma Perspectiva Mundial. Vol. 1. Geneva: OMS;

RIBEIRO, L.M. *et al*. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [online]. 2011, v. 38, n. 2, 2022.

SCACIOTA, A.C.L. *et al*. INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A REVIEW OF COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2021, v. 58, n. 01, 2021.

ARAÚJO, L.U.A. *et. al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 3521, 2014.

SILVA, C.J. *et al*. ANALYSIS OF LACTOSE INTOLERANCE IN STUDENTS WITH SUGGESTIVE SYMPTOMS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2019, v. 56, n. 03 [Accessed 26 May 2022] , pp. 304-311, 2022.

SILVA, M.T. *et al*. Diagnóstico e tratamento da síndrome do intestino irritável: revisão sistemática. [Accessed 25 May 2022}., 2022.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 16

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA CLÍNICA E TRATAMENTO

ANNA CAROLINA PARAGUASSÚ DA SILVA[1]
BERNARDO GONÇALVES SODRÉ[1]
DANIEL JOSÉ NIKOLAI[1]
GABRIEL FERREIRA HENRIQUES[1]
ISABELA MACIEL PELLERIN[1]
JESIELE DA ROCHA OLIVEIRA[1]
KEVYN VERÍSSIMO DE ANDRADE[1]
LAURA JUBRAM FERNANDES[1]
LUISA DE ALMEIDA LOPES[1]
LUIZA CANTALEJO ALVES[1]
MANUELLA DE MEDEIROS MADURO[1]
MARIA FERNANDA LIMA DE OLIVEIRA[1]
RAFAEL DA COSTA SOARES[1]
STELLA LEONY BUENO[1]
THACIANE SILVA DE OLIVEIRA[1]

[1]Discente – Medicina na Universidade do Grande Rio (Barra da Tijuca – RJ).

Palavras-chave: *Esofagite; Clínica; Eosinófilos*

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) configura uma patologia crônica esofágica com reconhecimento crescente nas últimas décadas, caracterizada por infiltrado inflamatório eosinofílico local sem afetar órgãos gastro-intestinais adjacentes (CASTRO, 2021). Sua epidemiologia é heterogênea, de maneira que fatores como critérios laboratoriais, idade, sexo, alimentos desencadeantes e localização geográfica são diversamente variáveis. Dentre os indivíduos afetados, ocorre predominância no sexo masculino em relação ao feminino (aproximadamente na proporção de 3:1) e na faixa etária de 20 a 50 anos. Ademais, o histórico de atopia, como asma, rinite alérgica e alergia alimentar mediadas por IgE são rele-vantes para o prognóstico e observação do curso da doença. Dessa maneira, faz-se necessário o acompanhamento contínuo com o alergista, no tratamento das comorbidades alérgicas de tais pacientes.

Outrossim, apesar de ainda pouco compreendida, a fisiopatologia da doença envolve uma disfunção histológica do epitélio esofágico, com perda da integridade desta barreira, diante de um processo inflamatório predominantemente eosinofílico (MARQUES, 2019). Além disso, certos estudos inferem a relação patológica com fatores genéticos e ambientais.

A doença foi descrita pela primeira vez em 1993 como uma Síndrome clinico-patológica, na qual os sintomas e histologia devem sempre ser analisados em conjunto, tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da resposta terapêutica adequados. Em relação ao quadro clínico, a sintomatologia presente na EoE é variável de acordo com a idade do paciente, sendo na faixa pediátrica de lactentes e crianças pequenas, o aparecimento de sintomas gastrointestinais, como dificuldades alimentares, vômitos (28,3%), refluxo gastroesofagiano (25,3%) e desenvolvimento ponderal deficiente, enquanto o público de faixas etárias mais velhas apresentam disfagia (52,9%) e impactação alimentar (MARTINS, 2022). É importante ressaltar que a EoE é a primeira causa de disfagia com sensação de obstrução esofágica tanto na faixa idade pediátrica quanto em jovens adultos, e segunda causa mais frequente de esofagite crônica, ficando atrás, somente, da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Nesse sentido, os sintomas da EoE e da DRGE estão intimamente entrelaçados, dificultando o diagnóstico diferencial entre ambas as patologias.

O diagnóstico é baseado em quatro pilares, sendo eles o quadro clínico sugestivo, endoscopia digestiva alta (EDA), histologia diante da presença de infiltrado eosinofílico, e exclusão dos diagnósticos diferenciais, como DRGE, acalasia, doenças do tecido conjuntivo, doença de Crohn esofágica, doença celíaca, síndromes hipereosinofílicas, dentre outras. Com isso, o paciente suspeito para EoE deve apresentar sintomas sugestivos para disfunção esofágica associados a achados endoscópicos de contagem maior ou igual a 15 eosinófilos por campo de grande aumento (eos/CGA) na região tecidual de maior acúmulo, tendo em vista que na mucosa esofagiana saudável não é possível encontrar eosinófilos. Quanto maior o número de eosinófilos observados por campo, pior é o prognóstico e os sintomas associados. Outrossim, possíveis achados à EDA com biópsia que corrobora o diagnóstico de EEo são sinais inflamatórios, como edema, anéis concêntricos, linhas verticais e exsudatos, apesar de macroscopia dentro da normalidade. É válido ressaltar que não há achados patognomônicos em quaisquer fontes diagnósticas para essa doença crônica. Além disso, é de suma importância o acompanhamento contínuo visando à proteção do pa-

ciente contra complicações, como a estenose esofagiana, diante da cronicidade da doença.

Torna-se evidente, portanto, que existem três estratégias indicadas para o tratamento da EEo: intervenção dietética, tratamento farmacológico e, para casos mais extremos com acentuada sintomatologia e presença de estenose esofágica, a endoscopia com dilatação esofágica pode ser usada. Além disso, é válido ressaltar a importância do tratamento para as possíveis afecções alérgicas que o paciente possa ter, uma vez que as alergias têm relação com a evolução dessa doença.

Nesse contexto, a terapêutica dietética pode ser introduzida, de maneira não específica, a partir da retirada de alimentos que geralmente estão associados a uma resposta alérgica, como frutos do mar, ovo, leite, amendoim, dentre outros. No entanto, essa terapêutica também pode ser alvo-específica, ou seja, a partir do resultado de testes de hipersensibilidade cutânea, como o prick test, os alimentos são retirados da dieta. Ademais, ainda existe a possibilidade de uma alimentação elementar baseada em aminoácidos, opção usada principalmente na pediatria com o auxílio da sonda nasogástrica. Pode-se instituir, ainda, a terapêutica farmacológica, que é realizada principalmente com inibidores da bomba de prótons (IBP), porém a cortiçoterapia tópica também pode ser adicionada, em especial, quando os testes de hipersensibilidade não detectaram nenhum alimento como fator desencadeante (VIEIRA *et al*., 2020). Por fim, o objetivo de tal objeto de estudo é retratar uma ampla gama de discussões clínicas que visem promover uma revisão de literatura.

MÉTODO

O estudo realizado tem como base no objeto de pesquisa pela revisão integrativa, sendo desenvolvida no período de abril e maio de 2022. A presente revisão utilizou como bases de dados*: Scientific Eletronic Library* (SciELO), PUBMED, PEBMED, Centro Lantino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS), PERIÓDICOS e GOOGLE ACADÊMICO.

Para elaboração desse exame foram aplicados os descritores: “Esofagite Eosinofílica", “Esofagite Eosinofílica: Tratamento”, “Clínica de Esofagite Eosinofílica” e “Relato de Caso de Esofagite Eosinofílica”. Nesse sentido, foram encontrados 25 artigos, que posteriormente foram submetidos a critérios de seleção.

Como critérios de inclusão foi definido desfrutar artigos com abordagem de revisão íntegra, sendo artigos publicados no período de março de 2017 a fevereiro de 2022 nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Sob outra perspectiva o critério de exclusão baseou-se em artigos com mais de 10 anos de publicação, duplicados, disponibilizados em resumo, e que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Foram utilizados 15 artigos para a elaboração deste capítulo, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Foram apresentados resultados de forma descritiva, que foram divididos em categorias temáticas abordando a Epidemiologia, Fisiopatologia, Clínica, Diagnóstico e Tratamento da Esofagite Eosinofílica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Os dados epidemiológicos acerca da esofagite eosinofílica (EEo) demonstram que a mesma é uma patologia que vem tendo sua incidência aumentada em todo o globo, sendo esta elevação reportada através de um aumento exponencial em seu diagnóstico nos últimos 20 anos. Tais dados são explícitos por meio de diversas abordagens metodológicas, indicando a ampliação de sua prevalência no mundo. As pesquisas clínicas mais recentes referentes a EEo retratam uma prevalência por ano de 10-57 / 100.000 pessoas, e uma incidência anual de 10 / 100.000 pessoas, com números superiores entre doentes que apresentam sintomas (MARQUES, 2019).

Não obstante, há uma incapacidade de verificar se o aumento citado acima é realmente o resultado do aumento da incidência, ou somente ao avanço tecnológico nos meios diagnósticos disponíveis associado ao melhor conhecimento e domínio de médicos em relação a EEo.

A forma de apresentação da EEo vai variar dependendo do sexo, idade e raça, sendo mais presente o diagnóstico no sexo masculino (66 - 76%) com uma razão de 3:1 em relação ao feminino, em crianças e adultos. A estimativa mais recente é de que haja uma incidência de dados que demonstram maior prevalência em adultos do que crianças, com 34,4 casos para cada 100.000 habitantes por ano, sendo desses 42,2 em adultos e 34,4 em crianças. Sua incidência mundial encontra-se em torno de 5 a 10 casos por 1.000.000 de pacientes. A idade média do diagnóstico é em média aos 34 anos em adultos e 9.1 anos nas crianças (5 a 10 anos), predominando caucasianos em relação à população geral nos países desenvolvidos (84% a 73% respectivamente), com maior regularidade dos casos da patologia em centros urbanos e suburbanos (PEREIRA *et al*., 2019).

Por fim, pode-se destacar que a esofagite eosinofílica é uma doença que pode vir a assumir maior importância em subgrupos específicos, como pacientes com história clínica de impacto alimentício e acometidos com patologias como esofagite e quadros clínicos que sugerem doença do refluxo gastroeso-fágico, que podem assumir, respectivamente, 54% e 30% de frequência da EEo.

Fisiopatologia

A priori, sabe-se que parte dos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao processo que desencadeia a esofagite eosinofílica não são completamente conhecidos. Contudo, existem evidências que comprovam a participação de fatores genéticos, ambientais e alérgenos, os quais interferem na ativação do sistema imunológico, com recrutamento de células da imunidade inata e adaptativa, tais como linfócitos T e eosinófilos.

Dentre os mecanismos, o principal destacado pela literatura é o mediado por células T helper 2 (TH2), onde ocorre estimulação por agentes externos, de forma que deflagram a produção de diversas interleucinas, como IL-5 e IL-13, atuantes como importante fator de crescimento eosinofílico, mantendo, assim, a infiltração tecidual.

Essas citocinas permitem a quimiotaxia, com ativação celular de células NK, mastócitos, basófilos e eosinófilos, os quais estimulam a síntese de eotaxina-3 e diminuem a síntese de moléculas como desmogleína 1 e filagrina. Isso explica o enfraquecimento da barreira epitelial do esôfago, o que corrobora ao desenvolvimento do processo inflamatório e ativação de mais células, com destaque para os mastócitos. Temdo isso em vista, é evidenciado o grande impacto dos mastócitos no curso da doença a lon-

go prazo, em virtude de seu papel no processo inflamatório e fibrose do esôfago, pela liberação de histamina e TGF-β1.

Além dos supracitados, uma variedade de mediadores inflamatórios e fatores de transcrição, que atuam no recrutamento de eosinófilos para o esôfago, têm sido estudados, incluindo CD25, STAT-5, STAT-6, IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-1, eotaxina-2 e eotaxina-3, demonstrando aumento na expressão do gene que as codifica, em pacientes com EEo (VEIGA, 2017).

Clínica

A apresentação clínica da EEo possui variações relacionadas com a faixa etária do paciente e pode apresentar similaridades com a doença do refluxo gastroesofágico. Ao comparar a sintomatologia em crianças e adultos, nota-se que nas crianças, a dor abdominal e dificuldades alimentares são mais frequentes e nos adultos, disfagia intermitente, principalmente para alimentos sólidos, impactação alimentar e dor torácica são mais comuns.

Nas crianças, as manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Em geral, lactentes e pré-escolares cursam com vômitos, irritabilidade, dor abdominal, engasgo, recusa ou intolerância alimentar, dificuldade de introdução principalmente de alimentos sólidos e por consequência, má progressão estatuto-ponderal. Já nos escolares, os sintomas mais prevalentes são vômitos, dor abdominal, regurgitação alimentar, pirose, o que leva, em muitos casos, a aversão a comida e a uma dieta limitada. Na história clínica, existem outros fatores que devem ser levados em consideração, principalmente quando diz respeito a faixa pediátrica, como no caso de pais que alegam que seus filhos demoram muito tempo para comer durante uma refeição.

Nos adultos, a impactação alimentar pode estar associada à dismotilidade esofágica de modo a sugerir o envolvimento muscular da parede do esôfago. Além disso, sendo mais frequente em adolescentes e jovens adultos, a impactação alimentar grave configura um sinal de alerta que leva à suspeita de EEo, sendo necessária intervenção endoscópica a fim de extrair o alimento. Os adultos também podem apresentar manifestações extra-gastrointestinais como tosse, disfonia, pigarro, queixas otológicas e sintomatologia nasal.

Dessa forma, é comum que esses pacientes procurem métodos próprios a fim de auxiliar o processo de deglutição, seja através do aumento do tempo de mastigação ou através da ingestão de bebidas gaseificadas, por exemplo. O impacto social e o medo de um novo episódio de impactação alimentar faz com que esses pacientes desenvolvam alterações posturais, comportamentais e dietéticas em busca de uma melhor qualidade de vida.

Diagnóstico

O diagnóstico de Esofagite Eosinofílica consiste na junção de quatro achados: quadro clínico sugestivo, exclusão dos diagnósticos diferenciais, presença de infiltrado eosinofílico no epitélio esofágico e ausência de eosinofilia nos outros segmentos do TGI.

O diagnóstico terá início na história clínica do paciente. Desse modo, a manifestação clínica, com sintomatologia que leva a suspeita de Esofagite Eosinofílica, terá relação de acordo com a idade do paciente, sendo encontrado na população de lactentes: recusa ou intolerância alimentar, irritabilidade, vômitos, crescimento estatural e ganho ponderal abaixo dos valores de normalidade. Nesse sentido, na faixa etária das crianças poderá ser encontrada: dor abdominal, vômitos, disfagia, recusa alimentar e sintomas de DRGE (FERREIRA *et al.*, 2019). Em adolescentes e adultos a clínica tende a assemelhar-se, assumindo um padrão de disfagia,

impactação e sintomas sugestivos de DRGE. Após clínica sugestiva, deve-se excluir os diagnósticos diferenciais, são eles: DRGE, Alergia Alimentar, Gastrite, Gastroenterite Eosinofílica, Estenose Esofágica, Esofagite Iatrogênica, Infecção Parasitária, Esofagite Viral ou Fúngica, Doença Inflamatória intestinal e Doenças do Tecido Conjuntivo.

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é um exame complementar essencial na condução da Esofagite Eosinofílica. Além do seu importante papel permitindo a visualização do esôfago, admite concomitantemente a realização de biópsias, possibilitando a avaliação da resposta terapêutica, a confirmação da remissão da doença e também na dilatação de possíveis estenoses. Os achados macroscópicos da EoE, em alguns casos, são inexistentes (mucosa esofágica normal) ou contendo apenas algumas alterações inespecíficas, como edema, eritema e friabilidade (FUJIWARA, 2020). Podem ser identificadas também alterações mais sugestivas da Esofagite Eosinofílica, como mucosa em "papel crepom", traqueização esofágica, estrias lineares, perda da vascularização normal do esôfago, lacerações, nódulos, placas brancas/ exsudatos, estenose e estreitamento do esôfago. Todavia, não há nenhum achado pato-gnomônico da EoE na EDA, tornando imprescindível para o diagnóstico a análise histopatológica do tecido esofágico.

O colhimento das amostras do tecido esofágico é feito por meio da EDA, sendo realizadas 6 biópsias abrangendo os três terços da parede esofágica (2 biópsias para cada terço). Além disso, será necessário biópsia de estômago e duodeno para exclusão de outras patologias que possam causar eosinofilia não-limitadas ao esôfago. Para conclusão diagnóstica, a análise histológica será essencial. Nesse sentido, busca-se infiltração eosinofílica de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande ampliação (CGA) em pelo menos uma das amostras biopsiadas em uso de antiácidos (para exclusão de DRGE), sendo este o critério para fechamento do diagnóstico. Também reforçam o diagnóstico achados de micro-abcessos, hiperplasia da camada basal, sinais de inflamação e fibrose da lâmina própria, além da desgranulação dos eosinófilos.

Tratamento

O tratamento da Esofagite Eosinofílica idealiza-se à remoção do estímulo alergênico, ao controle sintomático, indução e manutenção da remissão da doença, usando para tal, terapêutica farmacológica, endoscópica e alterações dietéticas. O tratamento inadequado pode causar repercussões negativas para a qualidade de vida futura destes pacientes acometidos, portanto, deve ser bem orientado para não chegar a esse estágio.

Quanto à intervenção alimentar, como temos uma doença inflamatória imunomediada em respostas a determinados alérgenos, a literatura adota algumas proposições quanto ao desfecho dessa terapêutica. Como primeira opção, chamada de six - food elimination, segundo alguns autores, consiste na retirada de determinados alimentos já comuns em outras patologias alérgicas, como soja, trigo, peixes/marisco, ovo, leite e frutos secos/ amendoim (MACEDO *et al*., 2021). Outra opção alternativa a ser utilizada, baseia-se na retirada de alimentos alergênicos, avaliados por teste de hipersensibilidade cutânea ou dosagem de IgE total e específico (CANARIA, 2018). Na faixa pediátrica, uma opção que tem sido descrita, com muito sucesso terapêutico, consiste numa dieta balanceada em fórmula com aminoácidos, eliminando as proteínas da dieta e, consequentemente, os antígenos. É importante ressaltar que essa técnica faz uso de sonda nasogástrica.

Embora a adoção da estratégia de alteração dietética não tenha eficácia comprovada, em

adultos seu uso é bastante justificado pela característica atópica que esse grupo apresenta. Além disso, é válido salientar que tal conduta apresenta riscos nutricionais ao paciente, podendo ter repercussões psicológicas ao próprio, bem como para sua família. Dessa forma, faz-se necessário um acompanhamento com um profissional especialista, como um nutrícionista, para minimizar seus efeitos adversos.

A terapia medicamentosa envolve o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), corticóides sistêmicos e tópicos. Em relação aos IBP, uma das teorias que respaldam sua eficácia é que podem restaurar a barreira epitelial comprometida pela secreção ácida, não permitindo o aumento da permeabilidade causada pelo ácido, e, consequentemente, redução do influxo de alérgenos e ativação de cascata inflamatória (DE FARIA & FERRAZ 2017). Para essa classe de medicamentos é recomendado um esquema com 20 a 40 mg, duas vezes por dia, durante dois meses. Deve-se destacar que uma parcela dos acometidos com EEo respondem bem a esse esquema farmacológico, visto que apresentam um efeito anti-inflamatório comprovado pela supressão da interleucina 13 (IL-13).

Outrossim, para pacientes que apresentam comprometimento alimentar e recidivas para EEo, recomenda-se, como principal escolha, o tratamento farmacológico de longa duração com corticoides tópicos. Existem duas formulações com taxas adequadas de aceitação e eficácia, sendo essas: budesonida, em apresentação aquosa, misturada à sucralose, para garantir adesão à mucosa, e fluticasona, um inalador pressurizado, que é encontrado sob a forma deglutida. Entretanto, estudos mostram que a budesonida tem eficácia maior tanto em crianças quanto para adultos, quando comparado ao outro fármaco de escolha. Contudo, em 15% dos casos com utilização desta formulação, foram apresentados pacientes que desenvolveram candidíase esofágica como efeito colateral e, raramente, esofagite herpética.

O uso dos corticóides sistêmicos também configura uma opção, com melhora clínica em até 4 semanas de tratamento, porém apresentou efeitos adversos sistêmicos, como Síndrome de Cushing, hiperfagia e aumento de peso (RODRIGUES, 2019). Há outros fármacos para a terapêutica, como agentes imunomoduladores, como a azatioprina e 6-mercapto-purina, com um papel importante na remissão e manutenção a longo prazo dos pacientes com Esofagite Eosinofílica (MARTINS *et al*., 2022). Todavia, antileucotrienos, anti-histamínicos, cromoglicato de sódio e anti IgE não apresentaram efeitos terapêuticos, não sendo, portanto, recomendados.

Ademais, outro ponto a ser considerado é a técnica de endoscopia digestiva alta (EDA), que, no viés terapêutico, tem como finalidade preservar o diâmetro do esôfago para atingir no mínimo 16mm. Sua utilização não é considerada como primeira escolha, tendo em vista que seu enfoque não atua na patologia do processo inflamatório. Desse modo, sabe-se que tal técnica é indicada para pacientes com perfil de estenose grave, resultado da fibrose muscular, e para aqueles que continuam apresentando sintomatologia acentuada após o emprego do tratamento clínico. É importante salientar que existem complicações associadas a essa técnica como perfurações, dor retroesternal e laceração esofágica, tendo ocorrência, respectivamente, de 0,3%, 2% e 0,1%.

Em suma, a escolha terapêutica é realizada de forma individualizada para cada paciente, em busca de contemplar o melhor tratamento e as necessidades de seu estilo de vida, de maneira que possa ser alterada ao longo do processo.

CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados colhidos, é possível concluir que é de suma importância informar à comunidade médica e científica acerca das particularidades referentes à esofagite eosinofílica e seus diagnósticos diferenciais, visando uma conduta terapêutica mais assertiva. Atualmente, tem sido vista uma conjuntura, a nível mundial, de relevante aumento dos pacientes diagnosticados com EEo, porém não é sabido se esta expansão configura uma consequência do progresso científico e tecnológico acerca da doença, ou se sua disseminação sofreu crescimento, de fato.

Nesse sentido, a presente revisão tem por objetivo registrar os dados epidemiológicos prevalentes no que concerne a esofagite eosinofílica, a fisiopatologia conhecida e descrita na literatura, as manifestações clínicas predominantes da doença em cada faixa etária, os meios diagnósticos disponíveis até o dado momento para identificar a doença e distinguí-la dos diagnósticos diferenciais, bem como as medidas terapêuticas vigentes para o tratamento dessa patologia.

Além disso, é fundamental que novas pesquisas referentes ao processo fisiopatológico de desenvolvimento da EEo sejam incentivadas, tendo em vista que os mecanismos desencadeantes ainda não são plenamente conhecidos (BARROS, 2018). Outrossim, as lacunas existentes sobre a patogênese da doença dificultam o diagnóstico mais rápido e assertivo, o que implica diretamente no tratamento individualizado e na qualidade de vida do paciente.

À vista disso, novos meios de diagnóstico, de controle evolutivo do quadro, e de monitoramento menos invasivo da remissão da esofagite eosinofílica são necessários para a realização da conduta terapêutica ideal. Ademais, como consideração final, é importante ressaltar a necessidade do estabelecimento de uma diretriz, em conjunto à coleta de dados acerca da associação a alérgenos, história natural da patologia e categorização de diferentes fenótipos clínicos e histológicos, para que seja possível evoluir na metodologia diagnóstica e terapêutica da EEo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, C.P. *et al.* Prático de Atualização: esofagite eosinofílica. Esofagite Eosinofílica. Departamento Científico de Gastroenterologia. Março de 2018.

CANARIA, AG. Esofagite Eosinofílica. Dissertação (mestrado integrado em medicina) -Clínica Universitária de Otorrinolaringologia.Universidade de Lisboa, Lisboa, 10, 2018.

CASTRO FILHO, E.C. Esofagite Eosinofílica: Atualização de Conceitos e Manejo Clínico. Anais da Academia Nacional de Medicina, v. 192 (2). 2021.

DUARTE, M.A. Esofagite eosinofílica na infância. International Journal Of Nutrology, Minas Gerais, v. 1, n. 10, p. 325, mar. 2017.

FERREIRA, C.T. *et al*. Esofagite eosinofílica-Qual é a nossa posição atual? Jornal de Pediatria, v. 95, p. 275, 2019.

FARIA, G.E. & FERRAZ, A.R. Esofagite Eosinofílica: Relato de caso. Revista de Saúde, Vassouras, v. 08, p. 37, Jan/junho 2017.

FUJIWARA, Y. Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis. Journal Of Gastroenterology. Osaka, p. 833. 27/07/2020.

MARTINS, P.H.P *et al*. Epidemiologia e tratamento da Esofagite Eosinofílica: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 3, p. 9689, 3 fev. 2022.

MACEDO, K.V *et al.* Uso da dieta de eliminação no tratamento de Esofagite Eosinofílica: uma revisão de literatura. Research, Society and Development, v. 10, n. 13, 2, 22 out. 2021.

MARQUES, M. Esofagite Eosinofilia: follow-up? Orientador: Ana Paula Mourato. Abril Dissertação de mestrado integrado em medicina. Faculdade de Medicina Lisboa, Lisboa, Portugal, 2019.

PEREIRA, AH. *et al.* Esofagite Eosinofílica: Entidade Clínica Emergente Ou Subdia-Gnosticada? eosinophilic esophageal: emerging or subdiagnosticated clinical entity?. Revista Caderno de Medicina, Vol 2. No 1, 2019.

RODRIGUES JÚNIOR, T.C. Esofagite Eosinó-Filica E O Uso De Corticóides Tópicos: Revisão Sistemática. 2019. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Centro Universitário Unifacig Faculdade de Medicina, Manhuaçu, 2019.

TORRES, P.R. *et al*. Esofagitis eosinofílica: reporte de un caso. Revista Colombiana de Gastroenterologia, v. 34, n. 3, p. 284, 2019.

VIEIRA, G.G *et al*. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. J Pediatr (Rio J);96:638, 2020.

VEIGA, F.M.S *et al*. Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução? Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 1, n. 4, p. 363, 2017.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 17

SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO IDOSO DIABÉTICO FUNDAMENTADA EM DOROTHEA OREM

ESMAEL MARINHO DA SILVA[1]
PALOMA DE SOUSA PASSOS[2]
DEYVYLAN ARAUJO REIS[3]
JULIANA OLIVEIRA DE LIRA[3]

[1]Discente - Enfermagem do Instituto de Saúde e Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas.
[2]Discente –Medicina da Universidade do Estado do Amazonas.
[3]Docente – Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade Federal do Amazonas

Palavras-chave: *Processo de enfermagem; Diabetes Mellitus; Teoria de enfermagem.*

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento humano é um fenômeno que ocorre mundialmente, sendo

um dos mais marcantes da sociedade, tendo como características mudanças biopsicossociais especificas, atreladas à passagem do tempo (BORGES *et al*., 2019; CRUZ *et al*., 2017). Além de apresentar desdobramentos e impactos importantes para a sociedade e para os sistemas de saúde (CRUZ *et al*., 2017).

Esse processo é uma realidade vivenciada por diversos países, onde há diferença entre a velocidade que o mesmo ocorre, nos países desenvolvidos encontra-se em um estágio mais avançado, enquanto nos em desenvolvimento como o Brasil, encontra-se em um período recente e ocorrendo de forma acelerada. Isso tudo devido às reduções nas taxas de fecundidade e de mortalidade (BARBOSA *et al.*, 2017).

Vale ressaltar que cada organismo é distinto um do outro, alguns pontos a serem avaliados como o estilo de vida, a genética, a fisiologia, a situação nutricional de cada indivíduo, além das características do meio em que ele está inserido, leva a uma variação nas mudanças ocorridas (BORGES *et al.*, 2019).

Para que todas essas mudanças sejam vistas e atendidas é necessário a criação de políticas públicas adequadas para atender a esse grupo populacional, em especial os setores da previdência, assistência social e saúde. Observa-se que com o decorrer da idade há transformações na capacidade física, cognitiva e mental, atingindo o maior grau na velhice, necessitando ter cuidados e atendimentos cada vez mais constantes (BARBOSA *et al.*, 2017).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a população idosa brasileira passará dos atuais 12,5% para aproximadamente 30% até 2050. A magnitude com que esse processo acontece no Brasil torna fundamental a necessidade de compreender as demandas relativas à saúde do idoso (CRUZ *et al.*, 2017).

Evidencia-se que à medida que a população envelhece há um predomínio de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), que afetam de forma significativa a capacidade funcional e cognitiva da pessoa idosa (MOTA *et al.*, 2020). As DCNT tornaram-se as princi-pais causas de óbito no mundo, atingindo indi-víduos de todas as faixas etárias e camadas socioeconômicas, contudo, afeta de forma mais acentuada indivíduos pertencentes aos grupos mais vulneráveis como os idosos (FREITAS *et al.*, 2019).

Das DCNT duas condições ganham destaque pela prevalência na população, sendo elas o Diabetes Mellitus (DM) e a Hipertensão Arterial (HA) que representam doenças com alto grau de morbimortalidade na população a nível mundial (MOTA *et al*., 2020). Quando afetam em conjunto, são consideradas como principais causas primárias de doenças renocardiovasculares no cenário mundial.

A DM tornou-se uma patologia priorizada em nível de saúde global pelo quantitativo de indivíduos com a doença. O Brasil está em 4º lugar entre os países com prevalência de indivíduos com DM e em gastos em saúde, totalizando 14,3 milhões de pessoas com a doença (GALDINO *et al*., 2019). Entre os tipos de diabetes, têm-se o DM tipo 2 (DM2) que por si só representa em tono de 90% a 95% de todos os casos desta doença, sua elevada prevalência está ligada aos inúmeros fatores de risco que a população está exposta, dentre as quais se destaca os hábitos alimentares inadequadas e a inatividade física (SBC, 2019; MARQUES *et al*., 2022).

A importância da DM está no fato de ser considerada uma das principais causas de morbimortalidade na população idosa (MARQUES *et al*., 2022) assim, é fundamental um cuidado longitudinal e prestado por uma equipe multidisciplinar e em diferentes contextos seja a ní-

vel de atenção primária, secundário, terciá-rio e quaternário.

A nível hospitalar, observa-se a necessidade de medidas de intervenções mais eficazes bem como melhorar a qualidade da assistência prestada aos clientes atendidos, logo, ferramentas que contribuam para favorecer o cuidado são essenciais e devem ser adotados por todos os profissionais de saúde, no caso da equipe de enfermagem, a Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) é uma excelente metodologia empregado para aprimorar a assistência dos profissionais de enfermagem.

A SAE deve ocorrer em toda instituição da saúde, pública e privada, a mesma utiliza método e estratégia de trabalho científico para a identificação das situações de saúde/doença e organiza o trabalho profissional quanto ao método, pessoal e instrumentos favorecendo uma assistência mais segura (REIS *et al*., 2020).

No que se refere a assistência do enfermeiro prestado ao idoso com DM, é importante que ele se utilize de suas ferramentas de cuidado para oferecer uma prática assistencial mais qualificada, integrada e individualizada, com destaque para SAE que facilita seu processo de trabalho, sendo este seu método que tem como um dos principais instrumentos de cuidado o Processo de Enfermagem (PE).

O PE é composto por cinco etapas: Histórico de Enfermagem, Diagnóstico de Enfermagem, Planejamento de Enfermagem, Implementação e Avaliação de Enfermagem. Assim, uma vez implementado ele se torna um instrumento facilitador na prática do cuidado. logo, o enfermeiro precisa avaliar a capacidade de autocuidado individualizado do idoso assistido e realizar o PE (MARQUES *et al*., 2022).

Nesse seguimento, o cuidado de enfermagem precisa estar fundamentado, para isso, está ciência conta com inúmeras teorias de enfermagem. Um embasamento teórico de referência para o autocuidado na assistência do enfermeiro é a Teoria do Autocuidado de Orem, a qual envolve três pensamentos teóricos que estão interrelacionados que são eles a teoria do Autocuidado, dos Déficits de Autocuidado e dos Sistemas de Enfermagem, quando utilizado proporciona respaldo e fundamentos à prática da enfermagem (MARQUES *et al*., 2022; RIBEIRO *et al*., 2018).

A realização deste estudo, surgiu através da necessidade de explicitar a aplicação da SAE por meio do processo de enfermagem na assistência dos acadêmicos a um idoso com diabetes mellitus internado em um hospital do interior do Amazonas, tendo como base a teoria do autocuidado, e através disso, relatar os desafios e benefícios dessa assistência na percepção dos discentes de uma instituição pública de ensino.

Dessa forma, objetivo deste estudo foi relatar a experiência dos discentes de Enfermagem na aplicação da sistematização da assistência de enfermagem ao paciente idoso com diabetes mellitus fundamentada na teoria de Dorothea Orem.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de experiência, realizado a partir das vivências dos discentes de enfermagem na assistência a um paciente idoso com DM internado em um hospital do interior do Amazonas, no período das aulas práticas da disciplina de enfermagem na atenção integral a saúde do adulto do curso de enfermagem de uma universidade do interior do Amazonas, esse relato visa contribuir na discussão para fortalecer o cuidado sistemático baseado em teorias de enfermagem e destacar as fragilidades, fortalezas e desafios da assistências na percepção dos discentes.

O local do estudo foi um hospital público do município de Coari, município localizado no interior do Estado do Amazonas, situado na

região central, no médio rio Solimões, pertencente a região Norte do país, a uma distância de 363 quilômetros da capital, Manaus, o acesso ao município se dar principalmente por via fluvial, através de embarcações com duração média de 27 horas e aérea em torno de 50 minutos. A população do município segundo estimativa é em torno de 83.929 habitantes, dividida em área urbana e rural (IBGE, 2016).

O Hospital público localiza-se no interior do Amazonas (AM), é responsável por atender aos clientes adultos com patologias clínicas diversas, corresponde a uma instituição pública que oferece atendimento de média complexidade à população da cidade e de outros municípios vizinhos.

A unidade é um dos pontos de referência para acolher os discentes dos cursos da área da saúde, dentre o curso de Enfermagem, durante as aulas práticas obrigatórias. O cenário da vivência do estudo foi a área da Clínica Médica e Cirúrgica do referido hospital, local das aulas práticas dos acadêmicos de Enfermagem e onde o cliente encontrava-se internado.

A coleta de dados foi realizada pelos discentes durante a assistência prestada ao idoso com diabetes mellitus, nos dias de 19 a 23 de novembro de 2019, sob a supervisão da preceptora da disciplina. Para obtenção e posteriormente análise dos dados utilizou-se um instrumento elaborados pelos discentes junto com a preceptora, através de pesquisas na literatura e adaptado afim de ter uma ferramenta que pudesse abranger todas as informações necessárias do cliente afim de permitir a implementação de um cuidado sistemático fundamentado na teoria do autocuidado proposto por Orem.

O instrumento utilizado foi constituído por informações do tipo: dados pessoais (idade, sexo, estado civil, naturalidade, número de filhos, endereço atual, profissão, entre outros), antecedentes familiares para hipertensão arterial, diabetes mellitus, acidente vascular encefálico, informações sobre a doença e tratamento, quadro clínico, e exame físico do cliente por sistemas, esse instrumento serviu para coleta de todas informações do cliente internado para guiar na análise e planejamento dos cuidados realizados.

Os passos seguidos para obtenção de todas as informações sobre histórico pessoal, familiar e de saúde do cliente foi: entrevista com o idoso internado; análise dos prontuários do idoso, exame físico céfalo-podálico e anotações individuais dos discentes. Após a coleta de todas as informações do cliente procedeu-se para o planejamento dos cuidados implementados levando em consideração a teoria do autocuidado de Dorothea Orem seguindo o pressuposto de primeiro compreender as condições e as limitações do cliente e em torno disso elaborar os Diagnósticos de enfermagem.

Em seguida foram elaborados os cuidados com intuito de beneficiar o cliente, e desenvolver estratégias para que o assistido pudesse ser capaz de se autocuidar e com a ajuda da enfermagem ser orientado para o melhorar o desempenho do seu próprio autocuidado. Os cuidados ao idoso internado obedeceu às etapas do PE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se o plano assistencial desenvolvido no caso baseado na Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) fundamentada a partir da Teoria do Autocuidado de Dorothea Orem. As informações obtidas foram extraídas a partir do instrumento adaptado para o caso, constituindo uma ferramenta com todas as informações necessárias do cliente, para permitir a implementação de um cuidado sistemático.

A SAE corresponde a uma metodologia primordial para a atuação do profissional enfermeiro, sendo responsável por favorecer um cuidado mais qualificado e individualizado pauta-

do em conhecimentos científicos, empregada para organizar o trabalho, o método, instrumento e pessoal, estabelecendo o modo de operacionalização sistematizado ao processo de enfermagem fundamentado em um modelo teórico (MENESES *et al.*, 2019; TAVARES, 2018).

A Teoria do autocuidado proposto por Dorothea Elizabeth Orem, fundamenta-se no emtendimento de que os indivíduos possuem potencial em diferentes graus, para realizar o seu próprio cuidado, bem como das pessoas pelas quais se tornam responsáveis. O conceito de autocuidado é compreendido como um processo que leva a manutenção da saúde por meio de atitudes preventivas e de controle das doenças, pode ser um ato realizado tanto por pessoas saudáveis quanto nas acometidas por doenças, portanto, corresponde a um conceito amplo, que se fundamenta na manutenção da saúde e bem estar (HERNÁNDEZ; PACHECO; LARREYNAGA, 2017).

Compreende-se que associar o processo de enfermagem e teorias de enfermagem na assistência, qualifica o trabalho da enfermagem e permite um cuidado altamente eficaz, principalmente a utilização da teoria do autocuidado, uma vez que o processo de autocuidado é essencial para os portadores de doenças crônicas, como a diabetes mellitus, doença que acompanham os indivíduos por tempo indeterminado, nesse aspecto, quando as portadores de diabetes compreendem a importância de se auto cuidar e aprendem como fazer através do auxílio e suporte da enfermagem, isso permite encorajar e envolver a pessoa no seu próprio cuidado e com isso minimizar os impactos da doença para sua saúde a onde quer que estejam, seja no ambiente hospitalar ou no domicílio.

Dante dessa contextualização, segue o plano de cuidado desenvolvido ao idoso com diabetes mellitus implementado a partir das etapas do PE.

Histórico de Enfermagem

R.R.S., 58 anos, nasceu no dia treze de novembro de mil novecentos e cinquenta e nove (13.11.1959), 1.75 cm de altura, 87 kg, aposentado por invalidez, sexo masculino, negro, solteiro, natural de Maraã-Amazonas, analfabeto, católico, filho de A.C.S, atualmente reside em Coari-Amazonas, casa própria. Admitido no Hospital, acompanhado de sua filha, decorrente de um calo em hálux direito que progrediu para um ferimento exposto com sinais de infecção, encaminhado para o setor da clínica médica, com diagnóstico de ferimento infectado em hálux esquerdo (pé diabético), já havia histórico de amputação no membro inferior direito decorrente de complicações da diabetes.

Relatou ter quatro filhos, sete irmãos, saber pouco sobre sua patologia, antecedentes familiares para diabete *mellitus* (DM) tipo 2, apresenta dois casos de óbitos na família decorrente das complicações de DM, são eles sua mãe e seu irmão, relata não estar otimista com o tratamento, ter repouso insatisfatório, acordando várias vezes durante a noite, não ter uma boa interação social com indícios de depressão, não praticar esportes, gostar de assistir televisão, no início do acompanhamento referia o hábito de consumir alimentos hipercalóricos, hiperglicídicos e hiperssódicos, com intervalos irregulares entre as refeições, sendo eles principalmente conserva, sardinha enlatada, salsicha, peixe, frango.

Exame Físico

Consciente, orientado em tempo e espaço, verbalizando pouco, crânio normocefálico, arredondado, simétrico; couro cabeludo íntegro, sem lesões, com seborréia; eritema ocular, comjuntiva hipocorado e úmida, pupilas isocóricas, acuidade visual diminuída, nariz sem desvio de septo, mucosa e distribuição de pelos adequados, lábios ressecados, mucosa oral úmida, den-

tição incompleta, cáries, pescoço simétrico e móvel, mobilidade física prejudicada, força e tônus muscular insatisfatórios, amputação em membro inferior direito, decorrente de um acidente com um prego, e ferimento exposto em hálux esquerdo (pé diabético) com bordas irregulares, presença de exsudatos purulento, necrose tecidual, edema, hiperemia, calor, presença de rachaduras e ressecamento, com odor fétido, em se tratando da classificação de risco do pé diabético foi enquadrado na categoria de risco grau três devido o histórico de amputação e úlcera.

Cliente portando acesso venoso periférico (AVP) em membro superior direito (MSD) salinizado, padrão cardíaco normocardio; eupineico, tórax normolíneo, hipocorado, sem lesão ou presença de nódulos, movimentos respiratórios espontâneos, expansão torácica simétrica, ausculta pulmonar sem ruídos adventícios, abdômen globoso, sem cicatrizes cirúrgicas e hérnias. Ausculta: ruídos hidroaéreos presentes, eliminações vesicointestinais presentes. Pressão artéria: 170x100 mmhg, Temperatura: 35.6 °C Movimentos respiratórios: 17mrpm Frequência cardíaca: 82 bpm Pulso: 74 bpm Saturação: 95%.

Diagnósticos e Intervenções de Enfermagem

Elaborou-se os diagnósticos e intervenções de enfermagem do cliente acometido por diabetes mellitus tipo 2 a partir de todas as informações obtidas, obedecendo as etapas do processo de enfermagem.

Quadro17.1 Assistência de Enfermagem a partir da SAE a um paciente com Diabetes Mellitus II. Coari, AM, Brasil, 2022.

Diagnósticos de Enfermagem	Intervenções de Enfermagem- NIC	Resultados esperados- NOC
Conhecimento deficiente relacionado às informações insuficientes.	-Proporcionar um ambiente calmo para orientação sobre a sua situação de saúde; - Encorajar a verbalização de sentimentos, percepções e preocupações; -Oferecer tempo ao paciente para fazer as perguntas e discutir as preocupações;	-Conhecimento: controle da Diabetes Mellitus.
Padrão de sono perturbado.	-Ajustar o esquema de administração de medicamentos para sustentar o ciclo de sono/vigília do paciente. -Limitar o período de sono durante o dia	Melhorar o sono; -Manter o estado de conforto: Ambiente; -Diminuir o nível de ansiedade.
Risco de infecção, evidenciado por ferimento exposto em hálux esquerdo	-Realizar técnicas assépticas. -Higienizar as mãos antes e depois de cada curativo, evitando infecção cruzada; -Usar luvas de procedimentos;	-Controle de riscos: processo infeccioso; -Manter integridade da pele.
Dentição prejudicada relacionada à higiene oral inadequada	-Orientar e auxiliar o paciente a realizar higiene oral após alimentação e sempre que necessário; - Orientar e ensinar o indivíduo a escovar os dentes, gengivas e língua.	-Autocuidado: higiene oral

Controle Ineficaz do Regime Terapêutico relacionado a conflitos de decisão e familiar.	-Disponibilizar tempo e espaço para que o paciente expresse seus sentimentos, dúvidas e preocupações. -Verificar os fatores familiares e outros, que impedem o crescimento e a adesão do paciente ao tratamento.	-Controle eficaz do Regime Terapêutico
Deambulação prejudicada relacionada ao Pé Diabético	-Ajudar o paciente na deambulação em intervalos regulares; -Auxiliar o paciente a sentar-se à beira da cama para facilitar os ajustes posturais;	-Melhora da Circulação

Os diagnósticos e intervenções de enfermagem do cliente acometido por Diabetes mellitus tipo 2 foram elaborados a partir de todas as informações obtidas, obedecendo as etapas do processo de enfermagem, sendo que a maioria das intervenções prescritas fundamentaram-se na teoria do autocuidado proposto por Orem, buscando assim proporcionar autonomia do cliente para a realização do seu próprio cuidado, para isso os acadêmicos de enfermagem ao realizarem as intervenções com o cliente, ao mesmo tempo em que prestavam os cuidados de enfermagem realizavam orientações que o estimulasse a ser mais independente referente a seus cuidados.

Dentre os cuidados realizados e ao mesmo tempo esclarecido e ensinado ao cliente, destacam-se as orientações sobre a maneira adequada para a higienização oral, esclarecido para que o mesmo pudesse realizar esse procedimento após cada refeição, tendo em vista que um dos problemas identificados foi a não adesão a higiene oral por parte do cliente.

O idoso foi orientado também sobre a importância da alimentação saudável e equilibrada e a necessidade de evitar o consumo de alimentos hipercalóricos, hiperglicídicos e hipersódicos inicialmente relatado como preferência do cliente. Esclarecido sobre a diabetes mellitus tendo em vista o diagnóstico de conhecimento deficiente a fim de fortalecer a adesão ao tratamento.

Orientado a aumentar a ingesta hídrica temdo em vista que o mesmo fazia com pouca frequência, compreende-se que um dos motivos é a própria idade e com isso é habitual o mesmo sentir menos sede apesar da doença, salientado a importância da ingestão frequente de água durante o dia para evitar a desidratação principalmente com o clima de elevadas temperaturas característico da região norte.

Realizadas orientações sobre o cuidado com o pé-diabético, tais como evitar andar descalço, proteger os pés com o uso de meias brancas e uso de calçados confortáveis e no tamanho ideal para que não ocorram novos ferimentos, bem como para não utilizar sapatos novos por períodos prolongados, cuidados ao cortar as unhas, não retirar cutículas, não estourar bolhas, fazendo o corte quadrado recomendado, além de cuidados referentes à higiene regular dos pés, seguida da secagem cuidadosa deles, principalmente entre os dedos.

Esses cuidados elaborados seguem o pensamento de Orem, que acredita que o enfermeiro em parceria com o cliente deve identificar as necessidades individuais de autocuidado, procurando desenvolver nos indivíduos os potenciais já existentes para a sua prática e quando impossibilitado realizar e/ou ajudar o indivíduo, auxiliar assim em suas necessidades bá-

sicas, objetivando alcançar níveis mais satisfatórios de saúde e bem estar (HERNÁNDEZ; PACHECO; LARREYNAGA, 2017).

Avaliação de Enfermagem

A avaliação de enfermagem corresponde a uma análise diária das intervenções realizadas à pessoa sob a assistência do profissional enfermeiro, sendo útil para avaliar as respostas dos clientes em consonância com a assistência de enfermagem prestada. Nesse sentido, apre-sem-ta-se uma das avaliações realizada ao paciente deste estudo **(Quadro17.2).**

Quadro17.2 Evolução de Enfermagem do cliente com Diabetes Mellitus II. Coari, AM, Brasil, 2022.

No 50º DIH, consciente, orientado em tempo e espaço, verborreico, colaborativo, mobilidade física prejudicada, deambulando com auxílio de muletas, sem acompanhante, sistema tegumentar com lesão em membro inferior esquerdo, pele ressecada, com acesso venoso periférico em membro superior esquerdo salinizado, com sinais flogísticos. Aceita a dieta oferecida, eliminação vesicointestinal presente. Relata sono e repouso insatisfatório, acordando várias vezes durante o período noturno. Ao exame físico AP: eupneico, tórax normolíneo, sem lesão ou presença de nódulos, movimentos respiratórios espontâneos, expansão torácica simétrica. Sem RA, 17 mrpm; AC: ictus cordis palpável, hipofonéticos nos quatro focos aórticos, ritmo cardíaco regular em dois tempos.PA: 175x100mmhg. Frequência cardíaca: 88bpm. T: 35.5ºC; abdômen globoso, sem circulação colateral ou lesões, sem cicatrizes cirúrgicas e hérnias, sem alterações a percussão. Ausculta: ruídos hidroaéreos presentes, indolor a palpação e percussão. Membros superiores (MMSS): força e tônus muscular satisfatórios, amputação em membro inferior direito, e lesão no hálux do pé esquerdo.

Compreende-se que associar o processo de enfermagem e teorias de enfermagem na assistência, qualifica o trabalho da enfermagem e permite um cuidado altamente eficaz, principalmente a utilização da teoria do autocuidado, uma vez que o processo de autocuidado é essencial para os portadores de doenças crônicas, como a diabetes mellitus, doenças que acompanham os indivíduos por tempo indeterminado, nesse aspecto, quando as portadores de diabetes compreendem a importância de se auto cuidar e aprendem como fazer através do auxílio e suporte da enfermagem, isso permite encorajar e envolver a pessoa no seu próprio cuidado e com isso minimizar os impactos da doença para sua saúde a onde quer que estejam, seja no ambiente hospitalar ou no domicílio.

O enfermeiro que utiliza o PE e a teoria do autocuidado obtêm uma visão ampla do caso assistido e isso o permite identificar as necessidades individuais de cada cliente e assim implementar planos de cuidados para promover a manutenção e recuperação da saúde. Ademais, a assistência de enfermagem baseada na teoria do autocuidado de Orem incentiva o cliente a participar no processo terapêutico afim de se tornar mais engajado no seu próprio autocuidado, desenvolvendo atividades com a orientação da enfermagem, objetivando a melhorar a sua condição de saúde e bem estar (NICOLLI *et al.,* 2015).

Dificuldades e Desafios na Aplicação da SAE

É coerente afirmar que quanto mais um cliente precisa de atendimento de suas necessidades básicas, maior é a necessidade de se planejar uma assistência de enfermagem holística. Desse modo, a SAE torna-se uma ferramenta de grande valia, pois as suas ações visam a organização, eficiência e validade da assistência prestada, tornando a Enfermagem mais cientifica.

Apesar de ser de competência da enfermagem e de caráter obrigatório, observou-se durante as aulas práticas que os profissionais de enfermagem do hospital não realizavam a apli-

cação das etapas do PE na sua totalidade, seja devido à sobrecarga de trabalho, com poucos profissionais enfermeiros para atender vários clientes, a não conscientização dos profissionais para a sua importância, ou ainda devido o desconhecimento das teorias de enfermagem e das etapas do PE, além das ferramentas fundamentais como a NANDA, NIC e NOC, fatores identificados que levam a não utilização de forma contínua e completa da mesma na assistência aos clientes.

Ademais, durante os cuidados prestados ao paciente com diabetes mellitus foi possível observar que os enfermeiros não realizavam o PE de forma completa, prejudicando assim a assistência prestada. Diante disso, durante o período de aulas práticas os discentes buscaram fazer a sistematização por meio do PE de forma completa, e isso permitiu uma visão holística do caso, além de concretizar que é uma metodologia indispensável para um atendimento de excelência.

As principais dificuldades vivenciada pelos discentes foram inerentes ao conhecimento limitado a respeito das etapas que compõem o PE e sobre as teorias de enfermagem, nesse caso, especificamente da de Orem, essa barreira se deve ao fato de que esses assuntos que são fundamentais foram abordados na teoria de forma superficial durante as aulas, diante desses desafios, os estudantes tiveram que se aprofundar sobre esses conhecimentos e se apropriar de conceitos até então desconhecidos, por meio de pesquisas na literatura científica.

Outro desafio corresponde a formulação dos diagnósticos de enfermagem utilizando a taxonomia NANDA e implementação das intervenções de enfermagem através do NIC, uma vez que até então, os estudantes tinham um conhecimento básico aprendido na teoria durante as aulas da disciplina, entretanto, a aplicação desse conhecimento com o cliente apresentou-se como algo novo e desafiador, o que precisou de maior apoio e orientação da preceptora do estágio de forma a sanar as dúvidas a respeito desses instrumentos e maior aprofundamento desses conhecimentos por meios de consultas a livros e artigos, além de tutoriais.

Observa-se que é necessário que ainda na graduação, a SAE e o Processo de enfermagem sejam vistos de forma mais detalhados e este último deve ser incentivados a sua aplicação pelos discentes durante os estágios, de forma que quando se tornarem profissionais possam ter maior facilidade e adesão a sua aplicabilidade na assistência aos clientes, e que possa ser vista como uma aliada ao seu trabalho, possibilitando assim uma prestação de serviço de qualidade, indispensável para um bom atendimento.

Averiguou-se que após a aplicação foi possível colher dados e prescrever cuidados que atendessem a maioria das necessidades do indivíduo, além de dar um respaldo cientifico para os cuidados prestados. Porém, é importante ressaltar que, ao ser iniciada a sistematização era executada apenas pelos docentes e discentes quando ocorriam as práticas hospitalares. Aconteciam, portanto, de maneira fragmentada e descontínua.

Aponta-se como limitação do estudo o período limitado de tempo dos discentes com o cliente desse estudo tendo em vista que a prática hospitalar dos acadêmicos obedece prazos estipulados, impossibilitando dessa forma, acompanhar a evolução do cliente até sua alta.

CONCLUSÃO

A enfermagem como ciência deve utilizar meios que favoreçam e qualifiquem a assistência, portanto, esse estudo demonstrou a utilização da Sistematização de Enfermagem (SAE) e concomitantemente o Processo de Emfermagem (PE) fundamentado na Teoria do

Autocuidado proposto por Dorothea Elizabeth Orem demonstrando os principais benefícios e dificuldades encontradas.

O presente estudo contribuiu para relatar a experiência dos discentes na Sistematização da Assistência de Enfermagem ao paciente idoso com Diabetes mellitus fundamentada na teoria de Dorothea Orem, ressaltando a importância da aplicação da SAE na qualidade do atendimento ao cliente. Os resultados mostram o quão a mesma facilita o trabalho do enfermeiro proporcionando uma maior organização e eficiência ao serviço prestado. Como foi verificado, tanto a jornada de trabalho exaustiva como o não conhecimento da SAE levam a sua não adesão, o que acaba repercutindo negativamente na assistência.

Esse quadro se torna mais preocupante quando se analisam as condições de saúde onde deveria haver um cuidado mais holístico buscando atender as necessidades básicas de cada indivíduo, além de colocá-lo como protagonista de seu cuidado. Esses resultados, portanto, sinalizam a importância de se promoverem ações tanto na academia quanto no ambiente de trabalho para o conhecimento e aplicação da SAE, sendo vista como uma aliada para um trabalho de excelência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, L.M. *et al*. Qualidade de vida relacionada à saúde dos cuidadores formais de idosos institucionalizados em Natal, Rio Grande do Norte. Revista Brasileira de Estudos de População, v. 24, n. 2, p. 391, 2017.

BORGES, J.S. *et al*. Evaluation of functional dependence level of elderly people with limitations. Revista Saude e Pesquisa, v. 12, n. 1, p. 169, 2019.

CRUZ, D.T. *et al.* Factors associated with frailty in a community-dwelling population of older adults. Revista de Saúde Pública, v. 51, p. 106, 2017.

FREITAS, D.L. *et al.* Resultados negativos associados à medicação em idosos hipertensos e diabéticos. Journal Health NPEPS, v. 4, n. 2, p. 118, 2019.

GALDINO, Y.L.S. *et al.* Validation of a booklet on self-care with the diabetic foot. Revista Brasileira de Enfermagem [Internet], v. 72, n. 3, p. 780, 2019.

HERNÁNDEZ, Y.N. *et al.* La teoría Déficit de autocuidado: Dorothea Elizabeth Orem. Gaceta Médica Espirituana, v. 19, n. 3, 2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v19n3/GME09317.pdf. Acceso em: 08 mai. 2022.

IBGE. Agência Notícias do IBGE. 2016. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18263-pnad-2016-populacao-idosa-cresce-16-0-frente-a-2012-e-chega-a-29-6-milhoes. Acesso em: 08 mai. 2022.

MARQUES, F.R.D.M. *et al*. Diagnóstico de enfermagem em idosos com diabetes mellitus segundo Teoria do Autocuidado de Orem. Rev Bras Enferm. v. 75, (Suppl 4):e20201171, 2022.

MENESES, A.R.C. *et al.* Dificuldades dos acadêmicos de enfermagem na aplicabilidade da sistematização da assistência de enfermagem. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, v. 11, n. 1, p. 181-185, 2019.

MOTA, T.A. *et al*. Factors associated with the functional capacity of elderly individuals with hypertension and/or diabetes mellitus. Escola Anna Nery, v. 24, n. 1, p. e20190089, 2020.

NICOLLI, T. *et al*. Self care theory in pregnant women during chemical detoxification from crack: nursing's contributions. Escola Anna Nery, v. 19, n. 3, p. 417, 2015.

REIS, N.S.P. *et al*. Insertion of nursing in diagnostic technologies: innovations in secondary health care. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online, v. 12, p. 29, 2020.

RIBEIRO, W.A. & ANDRADE, M. O autocuidado em pacientes estomizados a luz de Dorothea Orem: da reflexão ao itinerário terapêutico. Revista Pró-UniverSUS, v. 09, n. 2, p. 109-112, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETE. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo. Editora: Clannad; 2019.

TAVARES, F.M.M. & TAVARES, W.S. Elaboração do instrumento de sistematização da assistência de enfermagem: relato de experiência. Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro, v. 8, p. e2015, 2018.

Gastroenterologia e Hepatologia
Edição I

Capítulo 18

DOENÇA CELÍACA: PATOGENIA, CONDUTA E SUAS MANIFESTAÇÕES

LUCAS CAMPOS ARATAQUE[1]
JULIANA NOGUEIRA FERNANDES[1]
MICHELLE CRISTINE DELALIBERA REZENDE[1]
ÁLVARO MACEDO DE CARVALHO[1]
LUIS HERRERA MORILLAS NETO[1]
RÔMULO MAGALHÃES DE OLIVEIRA JUNIOR[1]
VICTOR HUGO FERREIRA DE MELO VAZ[1]
BRENDA YUKARI VAZ OTSUBO[1]

[1]*Discente – Medicina da Universidade de Rio Verde.*

Palavras-chave: *Autoimunidade; Doença celíaca; Glutens*

INTRODUÇÃO

A doença celíaca é uma enteropatia glúten sensitiva autoimune associada aos genes HLA-DQ2, HLA-DQ8, e algumas vezes relacionada ao HLA-DQ7. A fisiopatologia tem como primórdio a ativação do sistema imune, integrando uma cadeia inflamatória imunomediada (PINTO-SANCHEZ *et al.*, 2021). Essa mediação tem como gatilho o glúten, e lesa principalmente o intestino. O manejo se dá principalmente por uma dieta livre de glúten, dificultando em demasia o tratamento da doença. Inferindo-se sobre a composição do glúten, nota-se que é uma mistura viscoelástica que é obtida a partir de farinha de trigo, cevada, centeio e água, usada principalmente para o feitio de massas. Sua composição bioquímica apresenta centenas de proteínas que se repetem sequencialmente, sendo gliadina, prolina e glutamina seus principais compostos. Sua digestão se dá de maneira incompleta liberando, no lúmen intestinal, peptídeos que se ligam a moléculas de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 no tecido subepitelial iniciando a ativação das células TCD4 + específicas pelas células apresentadoras de antígenos (MALAMUT *et al.*, 2019).

A Doença Celíaca é uma das doenças autoimunes mais comuns, com uma prevalência de 0,5-1% da população geral, com base em testes sorológicos (CAIO *et al*., 2019). Estudos epidemiológicos realizados com testes soroló-gicos e verificação de biópsia revelaram preva-lências de 1:70 a 1:300 na maioria dos países. Além disso, a distribuição global da doença celíaca é paralela à distribuição do genótipo de antígeno leucocitário humano que predispõe a essa doença, desde que a população também esteja exposta ao glúten. Estudos sugerem que os casos conhecidos da DC representam somente a ponta do iceberg celíaco, sendo que os casos assintomáticos superam os sintomáticos em uma razão de 7:1. Os grupos de alto risco para DC são parentes de primeiro grau de portadores de DC, portadores de diabetes tipo 1, pacientes com síndrome de Down, tireoidite autoimune e deficiência de IgA (NAYIANA GUJRAL, 2012).

Existem outras possíveis reações ao glúten, que são mediados imunologicamente, como a alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten, porém elas não constituem a doença celíaca. A alergia ao trigo é uma reação imunológica adversa desencadeada pelas proteínas de trigo, mediada por IgE. Pode ser classificada em quatro categorias, dependendo da via de exposição aos alérgenos e aos mecanismos imunológicos. Já a sensibilidade ao glúten "não doença celíaca" é um transtorno relacionado a cadeia protéica, é considerado quando aparecem reações ao glúten que não envolvem mecanismos alérgicos ou autoimunes. Os pacientes com sensibilidade ao glúten tem uma histologia duodenal aparentemente normal, sendo importante ressaltar que não apresentam autoanticorpos específicos da doença celíaca (transglutaminase tecidual e anticorpos antiendomísio) (GRECO HENRY COHEN *et al.*, 2016).

O objetivo desse estudo foi definir e elucidar a doença celíaca como um todo, detalhando sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico de pacientes portadores.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada no período de março de 2022 a abril de 2022, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e *Science Direct*. Foram utilizados os descritores "doença celíaca", "diagnóstico", "management", "manifestações clínicas" e "Pathogenesis". Desta busca foram encontrados 97 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos na língua inglesa e portuguesa; livros e documentos, artigos clássicos, ensaios clínicos, meta-análises, estudos observacionais, revisões, revisões sistemáticas e estudos de validação publicados entre 2010 e 2021 que se enquadram na temática proposta para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando descrever sobre a epidemiologia, fisiopatologia, classificação das formas da doença celíaca, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A Doença Celíaca é uma das doenças autoimunes mais comuns, com uma prevalência de 0,5-1% da população geral, com base em testes sorológicos. Estudos epidemiológicos realizados com testes sorológicos e verificação de biópsia revelaram prevalências de 1:70 a 1:300 na maioria dos países. Além disso, a distribuição global da doença celíaca é paralela a distribuição do genótipo de antígeno leucocitário humano que predispõe a essa doença, desde que a população também esteja exposta ao glúten. Estudos sugerem que os casos conhe-cidos da DC representam somente a ponta do iceberg celíaco, sendo que os casos assin-tomáticos superam os sintomáticos em uma razão de 7:1. Os grupos de alto risco para DC são parentes de primeiro grau de portadores de DC, portadores de diabetes tipo 1, pacientes com síndrome de Down, tireoidite autoimune e deficiência de IgA (CAIO *et al*., 2019).

Fisiopatologia

As doenças relacionadas à sensibilidades à alimento estão crescendo em prevalência na população geral, e as proteínas relacionadas ao trigo têm grande participação neste grupo. Atualmente, há 3 grandes condições relacionadas ao trigo: doença celíaca (DC), sensibilidade ao glúten não celíaca (NCGS) e alergia ao trigo. Apesar da sobreposição de sintomas encontrados em ambas as condições, elas possuem características distintas. A doença celíaca é uma desordem autoimune que envolve ambas as respostas inata e adaptativa e ocorre entre os indivíduos geneticamente predispostos e expostos à alimentos contendo glúten, entre outros fatores ambientais. O trigo é composto de 4 classe de proteínas, sendo divididas baseadas na sua solubilidade em diferentes solventes: água (albumina), soluções salinas diluídas (globulinas), álcool aquoso (gliadina) e diluição alcalina ou ácida (glúten). A combinação dessas várias proteínas é essencial no desenvolvimento da doença.

Diferente de alergias a alimentos, a patogênese da DC não é mediada por uma reação de hipersensibilidade imediata através do mecanismo dependente de IgE. Ao invés disso, a proteína do glúten é o agente patogênico ativado pela enzima transglutaminase presente no tecido intestinal (TTG), realizando a apresentação desse composto aos linfócitos TCD4+ presentes na lâmina própria do intestino delgado. A liberação de citocinas resulta em alterações histológicas na mucosa intestinal (como por exemplo linfocitose intraepitelial e atrofia de vilosidades), o que resulta na variedade de manifestações da doença, como: dor abdominal, diarreia, anemia, osteoporose e falhas na absorção.

A fisiopatologia da doença celíaca envolve uma tríade composta por genes predisponentes, glúten e fatores ambientais. Os principais genes relacionados à DC são os haplótipos HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8. Existem numerosos fatores ambientais que participam do desenvolvimento que são menos importantes, sendo que uma dieta contendo glúten é o maior fator de exposição em pacientes com DC. A reação aos fragmentos de glúten ocorrem no epitélio do intestino delgado e envolve as respostas inata e adaptativa, resultando na formação de autoanticorpos, alterações histológicas e sintomas clínicos da síndrome disabsortiva.

1.Genes

Os genes predisponentes entre pacientes com DC consistem primariamente em dois genes HLA classe II: HLA-DQ2 e HLA-DQ8, mas vários outros genes que não sejam do tipo HLA também podem estar presentes no desenvolvimento da DC em diferentes populações. Os genes HLA estão presentes em todos os pacientes com DC mas não são suficientes para o diagnóstico, visto que alguns indivíduos - 30 a 40% da população geral, são portadores de pelo menos um desses alelos. Entretanto, a ausência do HLA-DQ2 ou do HLA-DQ8 tem um valor preditivo negativo de quase 100% em excluir o diagnóstico de doença celíaca.

2.Glúten

Em associação à predisposição genética, o surgimento da DC se desenvolve a partir da exposição à dieta contendo glúten, um componente comum da dieta da maioria dos países do mundo. A proteína do glúten engloba a gliadina que contém cadeias de proteínas monoméricas, e glutenina, que é um agregado polimérico de proteínas. Essas proteínas são ricas em prolina solúvel em álcool e peptídeos de glutamina, que são mal digeridos no trato gastrointestinal humano, por resistirem à degradação pelo lúmen e resistirem às endopeptidases da borda em escova. Uma vez no lúmen intestinal, o glúten é parcialmente quebrado em fragmentos de gliadina, que passa pela barreira epitelial da mucosa intestinal por aumento da permeabilidade. Na lâmina própria é que ocorre um importante processo da patogênese, a atividade da enzima TTG (transglutaminase tecidular). A gliadina sofre desaminação pela ação da enzima TTG, criando uma molécula mais imunogênica com efeitos no sistema imune adaptativo. A resposta imune adaptativa à gliadina envolve células apresentadoras de antígenos como macrófagos, células dendríticas e células B, que expressam o gene HLA de classe II DQ2 e/ou DQ8 em suas superfícies e se conectam aos peptídeos que compõem a gliadina. Essas células apresentadoras de antígeno interagem com células CD4+ específicas antigliadina do tipo Th1, que produzem citocinas inflamatórias como IFN-y. A resposta imune inata à gliadina ocorre no componente epitelial da mucosa intestinal e envolve o aumento da produção de citocinas, particularmente a IL-15, que aumenta a proliferação de células como enterócitos, macrófagos e células dendríticas. A partir disso, ocorre a diferenciação de linfócitos intraepiteliais em linfócitos T CD8+ citotóxicos, que expressam o marcador NK-G2D (um potente receptor ativador do sistema imune) da célula natural killer. Em adição, a produção de IL-15 também promove uma regulação do ligante epitelial por NK-G2D. O resultado cumulativo de dano à mucosa intestinal por conta dessa intensa cascata inflamatória e seus mediadores se manifesta como atrofia das vilosidades, hiperplasia de criptas, as características histológicas encontradas na doença celíaca.

3.Meio ambiente

Embora genes predisponentes e ingestão de glúten são essenciais para o desenvolvimento da doença celíaca, a maioria dos portadores dos genes HLA-DQ2/DQ8 que são expostos ao glúten (>99% da população) não tem a condição, o que pode indicar um importância de um terceiro elemento, o meio ambiente. Vários fatores ambientais além do glúten foram implicados na patogênese do CD, da vitamina D à estação de nascimento. Em particular, fatores de primeira infância que influenciam o ambiente intestinal, como amamentação, infecção e alterações na microbiota intestinal. Muitos estudos foram feitos sobre a relação entre fatores protetivos da amamentação continuada principalmente na faixa etária dos 4-6 meses de idade, sendo que alguns deles consideravam a amamentação um fator protetivo para DC e outros não. Já o viés de investigação sobre as infecções na infância foram que, com uma maior quantidade de infecções do trato gastrointestinal ocorre o aumento da permeabilidade entre enterócitos epiteliais, permitindo maior entrada de proteínas como a gliadina, ocorrendo uma maior possibilidade de interação com a enzima TTG, desencadeando todo o processo inflamatório presente na DC. Todo esse processo ocorre, mas não possui associações muito significativas. Outro fator ambiental que pode ser salientado é a alteração na microbiota intestinal. Algumas espécies intestinais (aumento de espécies bacteroides e diminuição de bífido-bacterium) estavam mais relacionadas a DC do que ou-tras, indicando um potencial marcador ou potencial papel patogênico de algumas espécies. Os resultados do estudo mostraram uma diminuição nas *espécies de Bacteroides*, bem como níveis secretos de IgA em fezes, adicionando evidências mais favoráveis para uma influência patogênica da proporção de certas bactérias no desenvolvimento de CD (GREEN *et al.*; 2015).

A complexa interação entre genes, dieta, e microbioma pode ser crucial para o desenvolvimento da doença celíaca e da propiciação de potenciais medidas terapêuticas e preventivas. Estudos em ratos portadores do gene HLA-DQ8 mostraram que a microbiota pode melhorar ou atenuar a imunopatologia induzida por glúten, dependendo do meio microbiótico específico. Alguns estudos têm demonstrado que pacientes com doença celíaca possuem alterações em seus microbiomas não se normalizam completamente seguindo a introdução de uma dieta livre de glúten. Foram encontradas concentrações fecais significativamente altas de Bifidobacterium bifidum em pacientes celíacos não tratados em comparação com pacientes adultos não saudáveis. Além disso, crianças com doença celíaca têm uma elevada incidência de bactérias Gram-negativas em região de duodeno, e também mais bactérias pró-inflamatórias do que crianças do grupo controle (LEBWOHL *et al.,* 2018).

Classificação da doença celíaca

A doença celíaca tem algumas apresentações, sendo a clássica caracterizada por diarreia, sinais e sintomas da má absorção (esteatorreia, perda de peso ou outros sinais de deficiência de vitamina/nutrientes) e/ou atrofia de vilosidades. Pacientes com doença clássica possuem anticorpos contra a enzima transglutaminase tecidual. A DC atípica não apresenta a sintomatologia clássica da má absorção, mas pode apresentar alguns problemas intestinais menores. Pacientes com esse tipo de DC geralmente apresentam manifestações extraintestinais como anemia, defeitos no esmalte do dente, osteoporose, artrite, aumento de transaminase, sintomas neurológicos, infertilidade, e doenças autoimunes severas associadas. Geralmente

apresentam atrofia de vilosidades em biópsias duodenais e são positivos para anti-corpos celíacos principalmente contra a enzima TTG.

Pacientes com doença celíaca de apresentação assintomática ou subclínica são identificados acidentalmente durante endoscopia digestiva alta por outras queixas ou por sorologia contra anticorpos TTG. Após um tratamento com dieta livre de glúten, muitos pacientes percebem a melhora de sintomas que antes eram considerados normais ou acabavam passando despercebidos. Estabelecer um diagnóstico para a DC de apresentação assintomática tem potencial importância para diferenciar de malignidades. A potencial doença celíaca é o termo usado para pacientes que têm anticorpos celíacos específicos e uma mucosa duodenal normal em biópsia. São pacientes que não apresentam sintomas ou sinais laboratoriais de má absorção, mas possuem um risco de desenvolver a DC.

Já a doença celíaca latente é o termo para se referir a pacientes que apresentaram a condição no passado, geralmente diagnosticados na infância, mas se recuperaram completamente a partir do tratamento com a dieta livre de glúten e permaneceram assintomáticos mesmo com uma dieta com glúten. Aproximadamente 20% dos pacientes continuam em remissão quando adultos e por isso são classificados como latentes, enquanto outros desenvolveram variados graus de atrofia de vilosidades. A doença celíaca do tipo refratária é definida como a doença que se apresenta com persistência de sintomas e atrofia de vilosidades independente da aderência à dieta livre de glúten. A falha na aplicação da dieta livre de glúten ocorre mais por uma pobre complementação dietética ou alguma outra síndrome disabsortiva associada. Em casos raros, a doença refratária pode ser relacionada à inflamação não maligna do intestino delgado, possivelmente relacionado à alta sensibilidade a pequenas quantidades de glúten, condição inflamatória semi-maligna, enteropatia associada a linfoma de células T, entre outras (SCHUPPAN; DIETERICH, 2021).

Manifestações clínicas

A DC foi, por muito tempo, considerada uma patologia pediátrica, contudo, no presente, a partir de provas sorológicas advindas do avanço tecnológico em saúde, notou-se que a população adulta e idosa a possuíam, visto isso se constata o quão subnotificados eram e ainda são os casos dessa doença. Entendia-se que os sintomas eram relacionados exclusivamente à má-absorção, *ad exemplum* a esteatorreia e a perda de peso, essas classificadas como sintomas clássicos, hodiernamente as manifestações atípicas se apresentam na maioria dos pacientes (GLISSEN BROWN; SINGH, 2019).

1.Manifestações Gastrointestinais

Dos sintomas clássicos se tem a diarréia crônica, esteatorréia, distensão abdominal, dor abdominal bem como pouco ganho de peso e perda de peso. Quando ocorre um diagnóstico tardio da DC as crianças evoluem com desnutrição severa, taxa de crescimento incoerente com a idade, sintomas extra-intestinais: anemia, osteopenia e ou osteoporose ou neuropatia periférica. Uma porcentagem significativa da população infantil desenvolve ainda a “crise celíaca” ou “choque de gliadina” em que a criança sintomas importantes e alardiosos como a diarreia explosiva, distensão abdominal, hipotensão, hiponatremia e distúrbios metabólicos severos. Os infantos possuem além destes a constipação. Alguns adultos ainda desenvolvem a síndrome do intestino irritado (SII) (GLISSEN BROWN; SINGH, 2019).

2.Manifestações extraintestinais

2.1Anemia

A anemia é a segunda manifestação mais frequente em adultos, ocorrendo em torno de 15% dessa população, já na infantil é menos comum afetando cerca de 3%. A deficiência de ferro é reconhecidamente a causa principal de anemia em pacientes celíacos, seguida das deficiências de ácido fólico e de vitamina B12.

A má-absorção não é a única explicação plausível para o surgimento da anemia, o processo inflamatório crônico intestinal também se apresenta como desencadeador.

Os pacientes que possuem como principal manifestação clínica a anemia apresentam maiores taxas de velocidade de hemossedimentação, aumento dos níveis de anti-TG2 IgA, menores índices de colesterol e graus mais severos de atrofia vilosa, se comparados aqueles que apresentam apenas diarreia, sendo surpreendente, já que, expectava-se que estes possuiriam maiores complicações.

Segundo diretrizes do Reino Unido e Estados Unidos da América, há a sugestão para a pesquisa de DC em pacientes que apresentam anemia ferropriva, contudo essa conduta ainda é muito discutida nos EUA, pois se possui pouco conhecimento acerca da relevância da anemia ferropriva e a DC pela vasta possibilidade de outras patologias causadoras de anemia.

Outra pista importante que pode indicar DC é a ineficácia da suplementação oral de ferro, quando se compara com a intravenosa que possui uma resposta rápida.

2.2 Manifestações muscoloesqueléticas

2.2.1 Osteopenia e osteoporose

A diminuição da densidade óssea é comum tanto em adultos quanto em crianças, à exceção daqueles que estiveram em uma dieta livre de glúten desde a infância, sendo o acometimento mais árduo naqueles que possuem sintomas gastrointestinais associados. A persistente atrofia dos vilos e o risco aumentado para fraturas está ligado à osteoporose. Essas complicações na DC são multifatoriais correlacionando a má-absorção de cálcio e vitamina D com secundária relação ao hiperparatireoidismo, que aumenta a circulação de citocinas, desbalanceando consequentemente a remodelação óssea.

2.2.2 Artrite

No que tange ao aparecimento das manifestações da artrite, em adultos, ao se investigar para a sorologia para a doença, constatou-se que os marcadores estavam aumentados no diagnóstico da DC e quando retirado o glúten os marcadores baixaram, havendo uma melhora nesse quadro. Acerca da artrite juvenil se tem que empiricamente há uma relação, mas não se conseguiu demonstrar correlação direta. A sacroileíte foi detectada em adultos pós cintilografia óssea, que já haviam previamente diagnóstico de DC.

3.Manifestações dermatológicas

3.1 Dermatite herpetiforme

Foi uma das primeiras manifestações extraintestinais bem estabelecidas da DC. A dermatite herpetiforme se apresenta como pápulas e vesículas extremamente pruriginosas, nas superfícies extensoras de cotovelos, joelhos, nádegas ou lombar. As lesões podem ser limitadas a pequenas áreas ou difusas por todo corpo intermitentemente (lesões surgem e desaparecem), tanto que ao exame físico se pode observar escoriações nas áreas características. Ela pode ser diagnosticada por meio de padrões microscópicos, obtidos da biópsia, em que serão encontrados depósitos de IgA e infiltrado neutrofílico na derme papilar, essa biópsia deve ser realizada em um local adjacente a lesão para que se encontre esses padrões, caso seja realizada na lesão serão encontrados traços não específicos de inflamação. A DC ativa resulta

na geração de anticorpos contra a proteína endógena TG2, que tem sua isoforma principal no intestino, mas na família das TG's a TG3 é encontrada primariamente na pele, explicando o porquê dessas lesões.

4. Manifestações neurológicas e comportamentais

4.1 Ataxia do glúten

É a falta de coordenação dos movimentos musculares que pode afetar o equilíbrio, deambulação, extremidades e movimentos oculares. Se origina tipicamente no cerebelo (ataxia cerebelar), pode estar associada a mioclonia (comtração involuntária dos músculos e progride rapidamente ao decorrer da idade. A maioria dos pacientes desenvolvem ataxia de membros e de deambulação, além de nistagmo sendo que todos são comuns a ataxia cerebelar caracterizando um dos possíveis diagnósticos diferenciais. É uma manifestação autoimune mediada por anticorpos de reação cruzada entre as células de Purkinje e as proteínas do glúten, associada a deposição generalizada de anticorpos anti-TG 2 no cérebro. Os anticorpos anti-TG 6 são expressas primeiro no cérebro e estão sendo detectadas em pacientes com a ataxia do glúten.

4.2 Esquizofrenia

Ao se testar sorologicamente um grupo de pessoas em um estudo duplo-cego em um hospital psiquiátrico inferiu-se que os pacientes triados que tinham esquizofrenia 23% destes tiveram positividade para anticorpo antigliadina, mas a prevalência nesses pacientes era muito similar estatisticamente com o da restante da população.

Diagnóstico

Na prática atual, o diagnóstico da doença celíaca é baseado em características clínicas juntamente com testes sorológicos e achados histológicos (TARAR *et al.,* 2021a). Além disso, é importante ressaltar que a grande variação de manifestações, muitas delas inespecíficas e potencialmente autolimitadas, impossibilita o uso da resposta à dieta isenta de glúten como ferramenta diagnóstica (KNEEPKENS; VON BLOMBERG, 2012). Dentro dos métodos diagnósticos temos:

Biópsia intestinal

Atualmente a biopsia intestinal é aceita como padrão ouro no diagnóstico de DC, devendo ser realizadas em pacientes que consomem glúten. A severidade e extensão do dano pode ser correlacionada com a intensidade dos sintomas clínicos, sendo que a lesão da mucosa é geralmente mais pronunciada no intestino proximal e leve ou ausente distalmente. É importante notar que a localização, número e qualidade (tamanho e orientação) das biópsias podem afetar o diagnóstico(KELLY *et al.*, 2015). Além disso, é importante coletar ao menos quatro amostra de biopsia- três da segunda parte do duodeno, distal à papila, e uma do bulbo duodenal. O diagnóstico histológico negativo pode justificar uma segunda biopsia em pacientes que possuam autoanti-corpos positivos (GRECO HENRY COHEN *et al.*, 2016). Além disso, tal método apresenta desvantagens por ser um exame invasivo, ser de alto custo, possuir uma avaliação subjetiva dos resultados e também por apresentar padrões semelhantes em diferentes situações clínicas (GÜLSEREN *et al.*, 2019). As lesões da doença celíaca podem ser diferenciadas em 5 estágios com base na histologia definida por Marsh e posteriormente modificada por Oberhuber, sendo essa utilizada amplamente na prática clínica referente ao diagnóstico da doença celíaca (TARAR *et al*., 2021).

Características histológicas da doença celíaca

O dano histológico é considerado um sinal característico, mas não patognomônico da DC. Os achados mais comuns são:

- Vilosidades aplainadas ou atrofiadas
- Hiperplasia das criptas
- Infiltrado mononuclear na lâmina própria
- Alterações epiteliais, incluindo anomalias estruturais nas células epiteliais
- Infiltração intraepitelial de linfócitos

Endoscopia

A endoscopia vem ganhando importância diagnostica, uma vez que possibilita uma amostragem histológica da mucosa sem a necessidade de ser tão invasiva e demorada como a biopsia. O procedimento endoscópico também permite a observação de características duodenoscópicas típica da doença. Embora em determinados casos pode não ser sensível suficiente para diagnosticar essa patologia. Dentro dos achados endoscópicos característicos temos:

- Pregas “em fatias”, com fissuras e aspecto mosaico
- Pregas achatadas
- Pregas de tamanho reduzido e/ou que desaparecem com a insuflação máxima

É importante ressaltar que se for encontrados esses achados na endoscopia são necessários fazer uma biopsia

Teste genético

A genotipagem HLA pode ser usada em pacientes com suspeita de DC, mas que não respondem a uma DSG (dieta sem glúten). A análise genética também pode ser usada para descartar a doença celíaca e a necessidade de mais testes em indivíduos de alto risco devido ao histórico familiar (LUDVIGSSON *et al.*, 2014).

Sorologia

Atualmente a sorologia tem se tornado cada vez mais relevante para o diagnóstico da DC. Anticorpos relacionados á doença celíaca tem permitido confirmar muitos casos limítrofes em pacientes com lesões intestinais leves e sorologia positiva, além de conseguir identificar a DC nos seus estágios iniciais, antes do aparecimento de um dano intestinal grave auxiliando dessa forma na eficácia do diagnóstico.

A melhor estratégia para triagem sorológica de DC é a detecção de anticorpos IgA transglutaminase tecidual (tTGA). Esses anticorpos são o teste mais sensível para DC (até 97%), enquanto IgA EmA é empregado como teste confirmatório em casos tTGA-positivos devido à sua maior especificidade. É importante ressaltar que o IgA AGA é um teste obsoleto com baixa sensibilidade e especificidade, porém ele pode ser utilizado em crianças muito pequenas (menores de 2 anos de idade).

Um novo teste de anticorpos foi introduzido na investigação sorológica da DC. Este teste consiste em anticorpos que se ligam a peptídeos de gliadina desamidados (DGP-AGA). Tanto IgG quanto IgA DGP-AGA mostram uma sensibilidade para CD menor que IgA tTGA (VOLTA; VILLANACCI, 2011a).

Diagnóstico diferencial

A DC tem uma apresentação muito complexa e proteiforme, e existem muitas doenças apresentando alterações da mucosa similares às da doença celíaca. Dentro delas temos:

Espru tropical
Enteropatia em AIDS
Estados de imunodeficiência com-binada
Dano produzido por radiação
Quimioterapia recente
Doença enxerto contra hospedeiro
Isquemia crônica
Giardíase

Doença de Crohn
Gastroenterite eosinofílica
Síndrome de Zollinger-Ellison
Enteropatia autoimune
Linfoma de células T associado a enteropatia
Espru refratário
Espru do colágeno

A doença celíaca pode ser definida como uma condição com mucosa do intestino delgado anormal que melhora significativamente quando tratada com uma dieta sem glúten e volta quando o glúten é reintroduzido na dieta.

Como uma regra geral existem seis elementos chave no tratamento de pacientes com doença celíaca:

- Consultar um nutricionista
- Educar sobre a DC
- Aderir a uma dieta sem glúten vitalícia
- Identificar e tratar deficiências nutricionais que podem surgir
- Seguir um tratamento contínuo com um time multidisciplinar

O principal pilar do tratamento da DC é a retirada do glúten da dieta, logo o tratamento do paciente com doença celíaca começa com a dieta, a qual quase sempre reverte as manifestações clínicas, incluindo dermatite herpetiforme. Ainda que os sintomas se resolvam em algumas semanas de dieta sem glúten, a intolerância imunológica é permanente e no caso de reintrodução do glúten os malefícios retornam. Uma dieta livre de glúten é recomendada para portadores da DC clássica, atípica e assintomática, porém no caso de DC latente (anticorpo IgA antiendomísio positivo, mas biópsia do intestino delgado positiva) não se recomenda a dieta sem glúten, ainda que devam ser monitorados e realizar biópsia novamente em caso de apresentarem sintomas. Um dos principais problemas no tratamento são os alimentos contaminados por glúten que podem apresentar um risco para portadores da DC devida a ingestão de pequenas quantidades de gliadina que pode gerar reações autoimunes (CAIO *et al.*, 2019c).

As principais fontes de glúten na dieta são trigo, centeio e cevada. Farinhas de soja ou tapioca, arroz, milho e batata são seguras para consumir, além de bebidas alcoólicas destiladas e vinho. Derivados do leite devem ser evitados no início devido ao dano dos microvilos, uma vez que muitos pacientes com DC desenvolvem intolerância à lactose secundária. Aderir a uma dieta sem glúten requer uma mudança significativa no estilo de vida devido a presença frequente desse complexo proteico nos alimentos de consumo diário. Isso indica uma dieta complexa e possíveis recaídas, de modo que a educação e motivação do paciente e seus familiares são cruciais, principalmente por ser essa mudança de hábito o principal tratamento. Os pacientes devem entender as causas da DC, as complicações da doença sem tratamento, o risco de membros da família desenvolverem a doença e a importância de uma dieta sem glúten. Ademais, é válido e recomendado que os pacientes recebam listas com conselhos e recomendações de dieta (VOLTA; VILLA-NACCI, 2011b).

A tolerância ao glúten é altamente variável dentre os portadores de DC, e levando-se em conta a dificuldade da mudança no estilo de vida para evitar a ingestão de glúten, não são todos os casos que se recomenda uma dieta estritamente sem glúten, ainda que ela seja preferível. Nos casos de sintomas mais graves em decorrência da mal absorção intestinal (osteopenia) ou condições associadas (diabetes tipo 1, doenças autoimunes, tireoidite) recomenda-se sempre a retirada completa do glúten da dieta, além de diminuir os riscos de desenvolvimento de câncer. Nos casos de mal absorção severa de

vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), ácido fólico e ferro, que são absorvidos preferencialmente no intestino delgado, recomenda-se a suplementação de vitaminas e minerais até a melhora do funcionamento intestinal.

O monitoramento dos pacientes deve ser realizado com consultas de retorno em algumas semanas para avaliar os resultados da biópsia intestinal e outros testes. Nesse tempo, o diagnóstico da doença celíaca deve ser elucidado, as perguntas e dúvidas do paciente respondidas e as possíveis complicações, como anemia e osteoporose, devem ser investigadas. É recomendado que o paciente seja referido a um serviço de nutricionista especializado para falar sobre a dieta do paciente. Também deve ser avaliada a resposta à dieta sem glúten e a realização da dieta. As respostas clínicas, laboratoriais e sorológicas geralmente são o suficiente para se ter um panorama da saúde do paciente e eficácia do tratamento. A maioria dos pacientes não precisa realizar outra endoscopia por ser um método invasivo, salvo em casos de pacientes com anticorpos elevados após 6 a 12 meses de tratamento.

Em decorrência dos desafios da realização de uma dieta sem glúten, é importante o acompanhamento com uma equipe multidisciplinar composta por um gastroenterologista, psicólogo e nutricionista.

CONCLUSÃO

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, incluindo adultos e crianças, que desenvolvem uma reação imune ao glúten. Embora esta doença afete principalmente o intestino delgado, suas manifestações clínicas são amplas, com sintomas intestinais e extraintestinais. A doença pode se apresentar de diversas formas, sendo clássica, atípica, subclínica/assintomática, potencial, latente e refratária. As manifestações clínicas típicas são diarreia crônica, esteatorréia, distensão abdominal, dor abdominal bem como pouco ganho de peso e perda de peso. Além dessas manifestações, podem ocorrer outras como anemia, osteoporose e osteopenia, artrite, dermatite herpetiforme, ataxia causada por glúten e até esquizofrenia. O diagnóstico se baseia principalmente em achados clínicos, sorológicos e histopatológicos. O tratamento é realizado essencialmente por meio de uma dieta livre de glúten e acompanhamento de uma equipe multiprofissional. O prognóstico do paciente com doença celíaca em tratamento é favorável e positivo na maioria dos casos em que a dieta livre de glúten é seguida estritamente, com baixo índice de recidiva. Por fim, devido a relevância da Doença celíaca para a população observa-se atualmente um aumento do número de estudos nessa área paralelo à melhora dos desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAIO, G. *et al.* Celiac disease: A comprehensive current review. [*S. l.*]: BioMed Central Ltd., 2019a.

EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE IN ADULTS - UPTODATE. [*S. l.*], [*s. d.*]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults?search=doen%C3%A7a%20cel%C3%ADaca&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H11. Acesso em: 19 de maio de 2022.

GLISSEN BROWN, Jeremy R.; SINGH, Prashant. Coeliac disease. Paediatrics and international child health, [*s. l.*], v. 39, n. 1, p. 23–31, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099930/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

GRECO HENRY COHEN *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Doença celíaca., 2016.

GREEN, Peter H.R. *et al.* Celiac disease. [*S. l.*]: Mosby Inc., 2015.

GÜLSEREN, Yasemin Derya *et al.* Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease. Journal of Clinical Laboratory Analysis, [*s. l.*], v. 33, n. 3, 2019. Disponível em: /pmc/articles/PMC6818606/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

KELLY, Ciarán P. *et al.* Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology, [*s. l.*], v. 148, n. 6, p. 1175, 2015. Disponível em: /pmc/articles/PMC4409570/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

KNEEPKENS, C. M. Frank *et al.* Clinical practice: Coeliac disease. European Journal of Pediatrics, [*s. l.*], v. 171, n. 7, p. 1011, 2012. Disponível em: /pmc/articles/PMC3378840/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

LEBWOHL, Benjamin *et al.* Coeliac disease. [*S. l.*]: Lancet Publishing Group, 2018.

LUDVIGSSON, Jonas F. *et al.* Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut, [*s. l.*], v. 63, n. 8, p. 1210, 2014. Disponível em: /pmc/articles/PMC4112432/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

MALAMUT, Georgia *et al.* Open Peer Review Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease [version 1; peer review: 2 approved]. [*s. l.*], 2019. Disponível em: https://doi.org/10.12688/f1000research.18701.1. Acesso em: 19 de maio de 2022

NAYIANA GUJRAL, Hugh J freeman, Alan BR Thomson. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World Journal of Gastroenterology, [*s. l.*], v. 18, n. 42, p. 6.036-6.059, 2012.

PINTO-SANCHEZ, M. Ines *et al.* Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, [*s. l.*], v. 18, n. 12, p. 875–884, 2021. Disponível em: Acesso em: 19 de maio de 2022.TARAR, Zahid Ijaz *et al.* The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, [*s. l.*], v. 9, 2021a. Disponível em: /pmc/articles/PMC8767653/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

VOLTA, U.; VILLANACCI, V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cellular and Molecular Immunology, [*s. l.*], v. 8, n. 2, p. 96, 2011a. Disponível em: /pmc/articles/PMC4003134/. Acesso em: 19 de maio de 2022.

ÍNDICE REMISSIVO

Aines 118
Autoimunidade 156
Cirrose 1
Cirurgia hepática 18
Cirurgia robótica 18
Clínica 136
Diabetes Mellitus 145
Diagnóstico 73, 130
Diarreia por sais biliares 10
Disfunção hepática 110
Dispepsia 124
Doença celíaca 156
Doença de Caroli 41, 64
Doença de Crohn 25
Doença gastrointestinal 124
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica 73
Doença Inflamatória 25
Doenças autoimunes 86
Dor abdominal 130
Dor Abdominal 97
Ductos biliares; Fibrose hepática; ..41
Endoscopia 86
Eosinófilos 136
Esofagite 136
Esôfago 25
Gastrite atrófica 86
Glutens 156
Helicobacter pylori 118
Hepatite fulminante 110
Hepatologia 18
Histologia 73
Inibidor da bomba de prótons 103
Insuficiência hepática 110
Processo de enfermagem 145
Qualidade de Vida 97
Sangramentos digestivos 51
Síndrome do Intestino Irritável 97, 130
Sintomas refratários 103
Sintomatologia cirrótica 1
Sistema digestivo 124
Supercrescimento bacteriano do delgado 10
Teoria de enfermagem 145
Transplante de fígado 1, 64
Tumores de intestino delgado 51
Úlcera Péptica 118
Uso contínuo 103