

Gastroenterologia e Hepatologia

Edição III



Organizadores:

Guilherme Barroso L. De Freitas
Ariadine Reder Custodio de Souza
Camilla Castro de Almeida

Gastroenterologia e Hepatologia

Edição III

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Ariadine Reder Custodio de Souza

Camilla Castro de Almeida



2023

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. 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)

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE
Gastroenterologia e Hepatologia.
FREITAS, G.B.L. de *et al.* - Irati: Pasteur, 2023.
1 livro digital; 217 p.; ed. III; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-014-3

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-014-3>

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

CDD 610

CDU 616.1

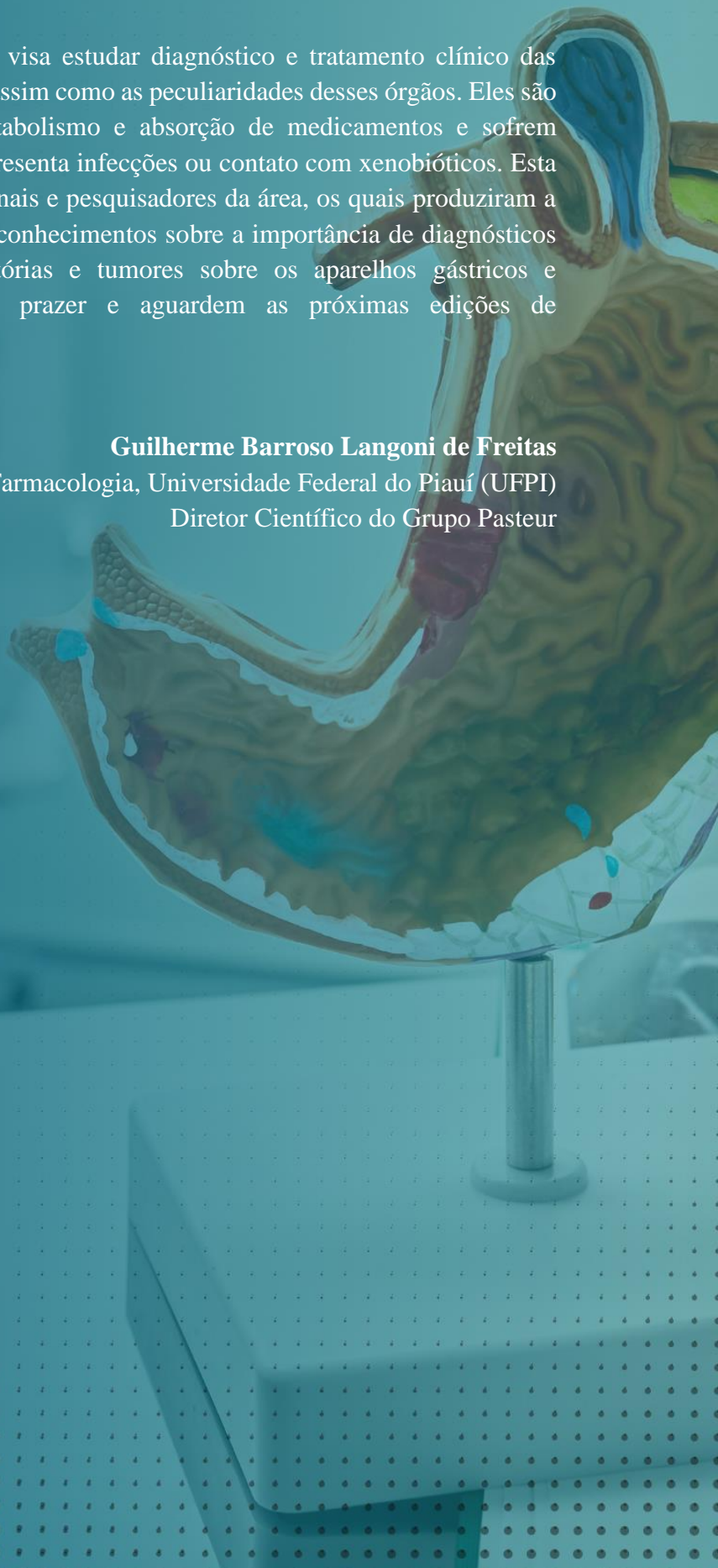
PREFÁCIO

O livro Gastroenterologia e Hepatologia visa estudar 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 reúne autores estudantes, profissionais e pesquisadores da área, os quais produziram a possibilidade de o 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 Langoni de Freitas

Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Diretor Científico do Grupo Pasteur



SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - DISFAGIA AÓRTICA	1
CAPÍTULO 2 - GASTRITE LINFOCÍTICA.....	12
CAPÍTULO 3 - UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA HEPATOCELULAR	21
CAPÍTULO 4 - ECTASIA VASCULAR ANTRAL GÁSTRICA	28
CAPÍTULO 5 - VARIZES ESOFÁGICAS POR CIRROSE HEPÁTICA	35
CAPÍTULO 6 - DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO.....	43
CAPÍTULO 7 - RECONSTRUÇÃO DO FLUXO BÍLIO-PANCREÁTICO NA DUODENOPANCREATECTOMIA EM TUMOR DE PÁPILA: RELATO DE CASO.....	52
CAPÍTULO 8 - MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DA DOENÇA DE CHAGAS: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO.....	56
CAPÍTULO 9 - BYPASS GÁSTRICO PARA REMISSÃO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES OBESOS.....	66
CAPÍTULO 10 - LESÕES GÁSTRICAS PRÉ-CANCERÍGENAS.....	78
CAPÍTULO 11 - DOENÇA DE CROHN: UMA ANÁLISE DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	89
CAPÍTULO 12 - DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA MEDICAMENTOSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....	98
CAPÍTULO 13 - SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O EIXO CÉREBRO-INTESTINO	106
CAPÍTULO 14 - SÍNDROME HEPATOPULMONAR: UMA ABORDAGEM DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	116
CAPÍTULO 15 - DIARREIA AGUDA: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E PREVENTIVOS.....	127
CAPÍTULO 16 - HEPATITES VIRAIS E SUA EPIDEMIOLOGIA: DISTRIBUIÇÃO NACIONAL E PREVALÊNCIA	139
CAPÍTULO 17 - DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS EM PÓLIPOS INTESTINAIS.....	145
CAPÍTULO 18 - DISBIOSE EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	157
CAPÍTULO 19 - SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON	169
CAPÍTULO 20 - DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE ASCITE.....	180
CAPÍTULO 21 - SÍNDROME DE FOURNIER.....	192
CAPÍTULO 22 - DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS EM QUADROS DE DIARREIA CRÔNICA.....	202

CAPÍTULO 1

DISFAGIA AÓRTICA

LEONARDO DE MOURA TRAVERSO¹
THAIS MARTINS PONTES²
VIVIANE LOZANO ESPASANDIN³

¹ Discente da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA).

² Residente de Gastroenterologia no Hospital Federal Cardoso Fontes.

³ Docente da 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

Disfagia aórtica; Aneurisma aorta torácica; Disfagia.

INTRODUÇÃO

A disfagia aórtica é uma condição incomum que ocorre devido a uma obstrução mecânica extrínseca ao esôfago geralmente por uma aorta ectásica, tortuosa, aterosclerótica ou aneurismática (LIAO *et al.*, 2015).

Esse tipo de disfagia está associado à idade elevada, sexo feminino, baixa estatura, hipertensão e cifose (KAHLBERG *et al.*, 2009).

Por ser uma doença incidental, há poucos relatos de prevalência tornando difícil a compreensão da sua fisiopatologia (HILLER *et al.*, 2007).

Os sinais e sintomas do aneurisma torácico podem ser vagos, tornando o seu diagnóstico tardio. O paciente pode ser assintomático; apresentar dor interescapular ou central, dor torácica e dispneia como achados mais típicos; ou sintomas atípicos como rouquidão, tontura e disfagia (HILLER *et al.*, 2007).

Outras doenças, como as esofagites, as neoplasias e os distúrbios de motilidade, podem cursar com sintomatologia semelhante, inclusive, coexistindo com a disfagia de aorta torácica. Em idosos, a disfagia é um sintoma incomum comparado com outras queixas gastrointestinais. Geralmente, sua origem é devido a distúrbios de motilidade ou refluxo, porém, quando ocorre, a neoplasia do esôfago deve ser excluída (HAZIZ *et al.*, 2015).

A disfagia lusória também deve ser considerada por causar compressão do esôfago devido à vasculatura anormal do arco aórtico. A artéria lusória é uma artéria subclávia direita de localização aberrante que pode se apresentar assintomática inicialmente (ESPASANDIN *et al.*, 2021).

O diagnóstico pode ser realizado através do esofagograma com bário para mostrar se há obstrução esofágica parcial e o movimento pulsátil do bário sincronizado com a pulsação da aorta; ou pela endoscopia digestiva alta que pode

revelar compressão extrínseca pulsátil e estenose do esôfago inferior com dilatação; ou manometria esofágica que pode demonstrar uma faixa de alta pressão localizada com batimentos sobrepostos síncronos com a pulsação cardíaca (KIM *et al.*, 2009).

Os exames de imagem como a radiografia e a tomografia computadorizada de tórax com contraste oral e venoso ajudam na suspeita inicial da doença, uma vez que são realizados rotineiramente, tornando, muitas vezes, a visualização do aneurisma um achado. Quando realizados, auxiliam no diagnóstico para localização e mensuração da compressão do aneurisma no esôfago. Entretanto, os achados radiográficos são muitas vezes inconclusivos visto que uma aorta torácica dilatada e tortuosa é frequentemente encontrada em pacientes idosos com disfagia (KIM *et al.*, 2009; OKAMURA *et al.*, 2015).

O tratamento deve ser feito por meio da resolução do aneurisma, sendo realizado, em geral, baseando-se no tamanho, localização, extensão e presença de complicações. Os maiores e/ou os mais complicados podem necessitar de reparo imediato com cirurgia (SHEIK *et al.*, 2014).

A gastrostomia endoscópica percutânea (PEG) é um procedimento que pode ser realizado nos casos de disfagia grave cujo momento não é apto para realização de cirurgia. Entretanto, o uso da PEG diminui consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes (SHEIK *et al.*, 2014).

O uso de *stents* esofágicos ou a realização de reparo endovascular de aneurisma da aorta torácica (TEVAR) são procedimentos que podem ser feitos individualmente ou em conjunto, para que se possa ter melhora imediata da disfagia grave do paciente, sendo a terapia individual mais eficiente para evitar complica-

ções como isquemia de parede do esôfago (OKAMURA *et al.*, 2015; SKEIK *et al.*, 2014).

O objetivo deste trabalho é detalhar e esclarecer a história clínica e abordagem diagnóstica e terapêutica atualizada da disfagia aórtica, uma doença rara com baixa incidência, a partir da análise de publicações recentes para evidenciar sua prevalência e evitar atrasos diagnósticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Metodologia da pesquisa bibliográfica

Para confecção deste capítulo, foram coletados dados por meio de pesquisa bibliográfica nas plataformas Lilacs-Bireme, Scielo e MedLine utilizando os termos “disfagia aórtica”, “aneurisma aorta torácica” ou “disfagia”. Devido à raridade da doença, foram incluídos artigos com data de publicação entre 1914-2022, em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão, por fim, foram artigos não disponíveis na íntegra e duplicados. Foi feita a leitura dos respectivos títulos e resumos, de modo a excluir artigos que não estivessem relacionados à temática proposta.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Disfagia

O termo semiológico disfagia corresponde à dificuldade de deglutição de sólidos e/ou líquidos da boca para o esôfago ou na passagem do bolo alimentar até o estômago. Pode ser motora – quando há problema na coordenação da motilidade do conduto orofaríngeo ou esofágico – ou mecânica – quando há um volume grande e desproporcional de bolo alimentar obstruindo mecanicamente de forma intrínseca; ou por estreitamento anatômico do conduto oral, faríngeo ou esofágico, por uma obstrução mecânica extrínseca (NASI, 2022).

As disfagias mecânicas e motoras podem ainda ser classificadas como orofaríngea ou de transferência, esofagiana ou de condução e pseudodisfagia (NASI, 2022).

Disfagia orofaríngea

É classificada quando o paciente possui dificuldade em iniciar a deglutição, ou seja, condução do alimento da boca para o esôfago. Pode apresentar clínica de regurgitação nasal e aspiração traqueal, seguida de tosse (CAMPOS *et al.*, 2022). Em alguns casos, a disfagia cervical, que tem como mecanismo a compressão extrínseca do esôfago cervical em sentido pósterio-anterior, pode estar presente. Outros sintomas comuns são a sialorreia e disfonia (CAMPOS *et al.*, 2022; XAVIER *et al.*, 2021).

As causas podem ser decorrentes de alterações anatômicas por compressão intrínseca, como no caso de tumores, e extrínseca como divertículo de Zenker; neurológicas, como esclerose múltipla e doença de Parkinson; e musculares como miastenia gravis (XAVIER *et al.*, 2021).

Disfagia esofagiana

Também conhecida como disfagia de condução, a dificuldade está na progressão do bolo alimentar do esôfago até o estômago. O paciente comumente apresenta queixas de estagnação do bolo alimentar no tórax, podendo ser intermitente ou progressiva (KASPER, 2017).

A disfagia exclusivamente para sólidos é característica de distúrbios mecânicos devido a obstruções, como câncer de esôfago, estenose péptica e compressão extrínseca por aneurisma (LEMME *et al.*, 2016).

Pseudodisfagia

É um tipo de disfagia bastante comum e geralmente relacionada ao estresse emocional.

Seus sintomas surgem entre as refeições, e não durante. Os exames complementares como videofluoroscopia, esofagografia e manometria são usualmente normais. A indicação para o tratamento, quando necessário, é a psicoterapia (MONTEIRO *et al.*, 2022).

Obstrução extrínseca do esôfago

A obstrução extrínseca ocorre quando estruturas ou órgãos adjacentes no mediastino comprimem o conduto esofágico. As causas podem ser diversas, dentre elas, as mais comuns são devido ao aumento do átrio esquerdo, como ocorre na síndrome de Ortner; aneurisma de aorta; tireoide retroesternal; tumores extrínsecos, principalmente os pulmonares e do mediastino; e bócio (NASI, 2022; XAVIER *et al.*, 2021; TAGLIARINI *et al.*, 2005).

Anomalias do arco aórtico também são causas de obstrução extrínseca do esôfago, como a artéria subclávia direita anômala (artéria lusória), sendo a principal patologia encontrada com origem na aorta descendente, causando uma compressão na parede posterior do esôfago até a extremidade superior direita. Outra anomalia de arco aórtico é a artéria pulmonar esquerda anômala, que comprime a parede anterior do esôfago (HAZIZ *et al.*, 2015; TAGLIARINI *et al.*, 2005).

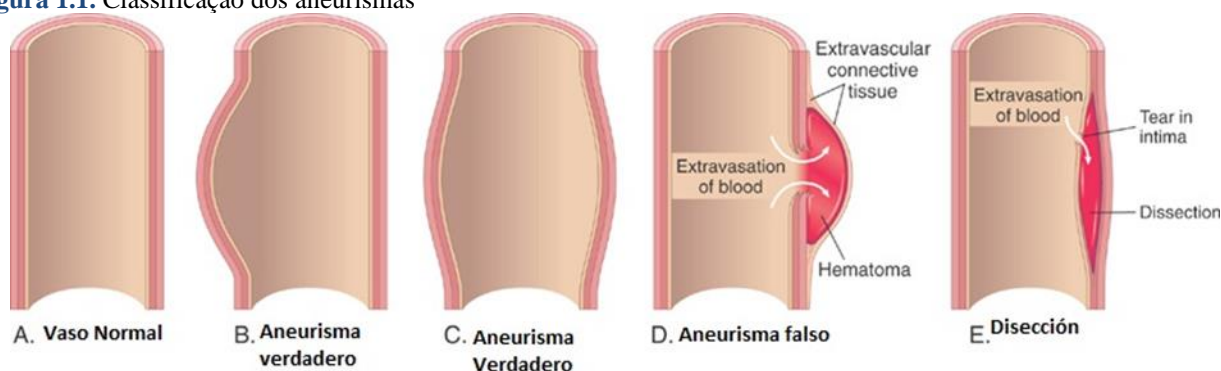
Aneurisma

Tem causa multifatorial e é definido como uma dilatação de uma área do vaso arterial. Essa dilatação vascular pode ser localizada ou difusa, e apresentar diâmetro transverso superior a 50% do diâmetro original (MENDONÇA *et al.*, 2020).

A prevalência do surgimento dos aneurismas da aorta aumenta cerca de 6% após os 65 anos de idade, sendo a idade média para o diagnóstico entre 65 a 75 anos, e com predomínio no sexo masculino (BICKERSTAFF *et al.*, 1984; LEOPOLD *et al.*, 1972).

Pode ser classificado como aneurisma verdadeiro, que contém todas as camadas do vaso acometidas; ou como um pseudoaneurisma, também conhecido como falso aneurisma ou hematoma pulsátil, que não atinge todas as camadas da artéria, sendo confinado por uma cápsula fibrosa. São comuns devido à infecção, processos inflamatórios crônicos e traumas, ou ainda, como aneurisma dissecante que se origina através de uma fissura da camada íntima do vaso, resultando em uma segunda luz (Figura 1.1) (LAGUNA-BARCENAS *et al.*, 2022).

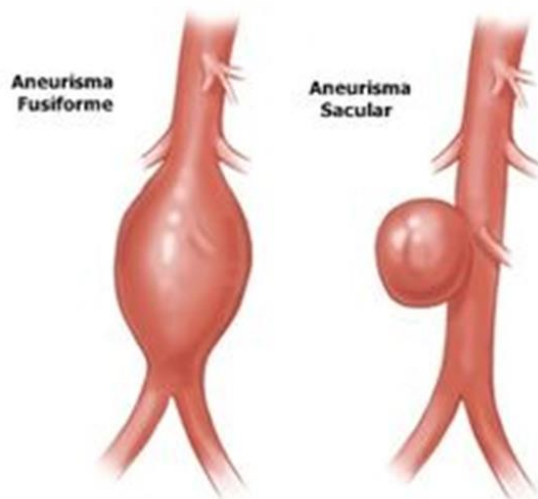
Figura 1.1. Classificação dos aneurismas



Legenda: A: Vaso Normal; B: Vaso apresentando aneurisma verdadeiro em um segmento; C: Vaso apresentando aneurisma verdadeiro em todos os seus segmentos; D: Vaso apresentando aneurisma falso acometendo apenas uma parede do vaso com hematoma pulsátil recoberto com cápsula fibrosa; E: Vaso fissurado com passagem de sangue para a camada íntima dissecando o vaso. **Fonte:** LAGUNA-BARCENAS *et al.*, 2022.

Além de sua classificação, também pode apresentar formas distintas como a sacular ou a fusiforme (**Figura 1.2**) (LAGUNA-BARCENAS *et al.*, 2022).

Figura 1.2. Formas de apresentação dos aneurismas



Fonte: Adaptado de LAGUNA-BARCENAS *et al.*, 2022.

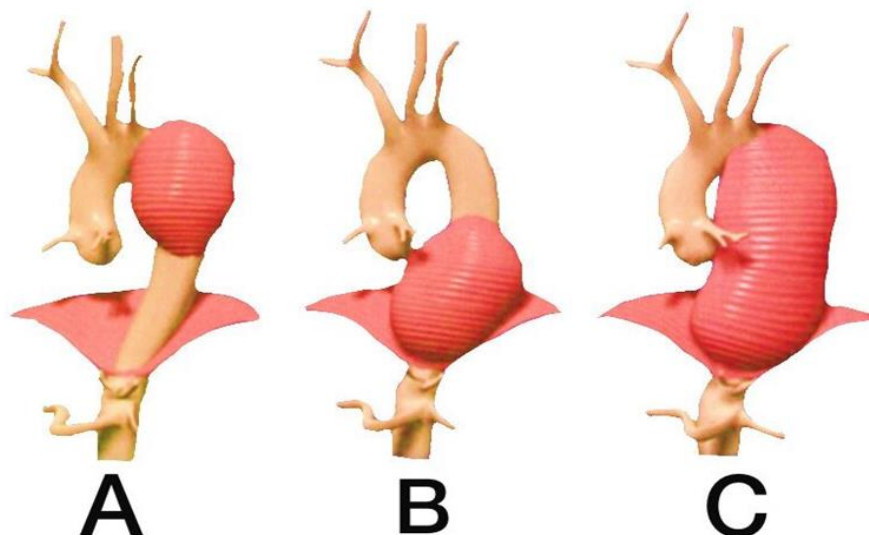
As causas para a formação dessa patologia podem ser por doenças prévias, desde as mais comuns, como a aterosclerose (aneurismas degenerativos), até por traumas ou outras doenças como a dissecação aórtica, infecção e vasculites. (LEOPOLD *et al.*, 1972; LAGUNA-BARCENAS *et al.*, 2022).

Aneurisma da aorta torácica descendente

A aorta é o vaso mais frequentemente acometido pelos aneurismas degenerativos. A degeneração ocorre devido a degradação de elastina e do colágeno da parede vascular por metaloproteinasas, inflamação do vaso por citocinas e linfócitos T e B e macrófagos (ZUNIGA *et al.*, 2022).

Os aneurismas da aorta torácica descendente são classificados por Kieffer em tipos A, B e C (ESPASANDIN *et al.*, 2022). (**Figura 1.3**)

Figura 1.3. Classificação de Kieffer para os aneurismas da aorta torácica descendente



Legenda: Tipo A: distal à subclávia até o sexto espaço intercostal esquerdo. Tipo B: do sexto espaço intercostal até acima do diafragma. Tipo C: toda a aorta descendente torácica, se estendendo de um segmento distal à subclávia esquerda até acima do diafragma. **Fonte:** modificado de LOZANO *et al.*, 2022.

O quadro clínico, na maior parte dos casos, é assintomático e descoberto ao acaso em exames de imagem, como radiografia de tórax. Quando

há sintomatologia, geralmente é a dor torácica mal definida, dispneia e disfagia por compressão esofágica (ESPASANDIN *et al.*, 2022).

Tratamento do aneurisma

A ausência de tratamento pode trazer malefícios como a ruptura do aneurisma em média a dois ou três anos após o diagnóstico (SHRIMANTH *et al.*, 2022).

Pacientes do sexo feminino desenvolvem o aneurisma mais tardiamente, porém, a ruptura é mais frequente (SHRIMANTH *et al.*, 2022).

O tratamento é cirúrgico e consiste na substituição do segmento acometido por uma prótese. O procedimento é complexo, podendo haver necessidade de circulação extracorpórea para alguns casos e acessos combinados como toracotomia e laparotomia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

As indicações cirúrgicas são devido aos sintomas presentes e diâmetro superior ou igual a 5,5 cm, sendo 7 cm um aneurisma com risco de quase 50% de ruptura se não operado (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

A terapia endovascular vem sendo cada vez mais utilizada para abordagem dos aneurismas

torácicos. Sendo bastante utilizada devido aos seus benefícios, os quais incluem pequenas incisões, eliminação de pinçamento cruzado aórtico, menor perda de sangue, menor incidência de isquemia visceral, renal e medular, e recuperação mais rápida. A realização desse procedimento ajuda a evitar o risco de complicações como, por exemplo, a ruptura do aneurisma (SKEIK *et al.*, 2014; ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

O tratamento endovascular tem como objetivo cessar por completo o saco aneurismático por intermédio de próteses em seu interior. Entretanto, algumas complicações podem ocorrer no pós-operatório com *stents* como o caso de persistência de fluxo sanguíneo no saco aneurismático (*endoleak*). (**Quadro 1.1**) É uma complicação observada em cerca de 10% a 25% dos casos, com resolução espontânea em apenas 40% a 50% deles. É também conhecido como endotensão (CHAGAS NETO *et al.*, 2010; WHITE *et al.*, 1997).

Quadro 1.1. Classificação modificada da *Endoleak*

Tipo I	Quando há fluxo sanguíneo para o <i>endoleak</i> originado da extremidade de acoplamento da prótese. Pode ser subdividido em proximal (IA) e distal (IB).
Tipo II	Fluxo sanguíneo proveniente de vasos colaterais ramos da aorta preenchendo o saco aneurismático.
Tipo III	Secundário a falha estrutural da endoprótese. Fraturas, orifícios ou separação de dispositivos modulados.
Tipo IV	Relacionado à porosidade do <i>stent</i> , podendo ser observado logo após a colocação da prótese.
Tipo V	Expansão do saco aneurismático sem a identificação de um <i>endoleak</i> .

Fonte: WHITE *et al.*, 1997.

Disfagia aórtica

Raramente é relatada na literatura médica. Sua primeira aparição foi em 1932 por Pape, que a descreveu como uma disfagia causada por um segmento aterosclerótico que se apresentava anormalmente tortuoso e com dilatação da aorta torácica devido à degeneração decorrente da idade avançada (CHOI *et al.*, 2018).

Outras causas raras incluem disfagia megalatriensis, também conhecida como disfagia cardiovascular ou cardíaca, que envolve um átrio esquerdo hipertrofiado causando disfagia, linfadenite tuberculosa mediastinal e disfagia lusória que envolve uma artéria subclávia aberrante resultando em um anel vascular ao

redor do esôfago causando disfagia (SULEMAN *et al.*, 2022).

Epidemiologia

Os casos mais relatados de disfagia aórtica encontram-se a maioria em mulheres com mais de 70 anos, baixa estatura, hipertensão e cifoescoliose, muitas vezes em associação com aumento do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca congestiva (SHRIMANTH *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2009a).

Estudos revelam uma taxa estimada de prevalência entre 16% e 22% em pacientes com idade acima de 50 anos (BADILA *et al.*, 2014).

Homens possuem uma maior prevalência de aneurismas da aorta torácica, porém, as mulheres têm um tamanho de aneurisma superior, juntamente com taxas de mortalidade mais altas, sendo um risco 40% maior e 3 vezes mais elevado de dissecação em comparação com os homens (BADILA *et al.*, 2014).

Como uma condição rara, a verdadeira incidência de disfagia aórtica é desconhecida, e a maioria dos casos é identificada incidentalmente após investigações radiológicas (GOUVEIA *et al.*, 2022).

A incidência estimada de disfagia aórtica é de 5,3 por 100 mil indivíduos por ano e a incidência de aneurismas torácicos rotos é de 1,6 por 100.000 indivíduos por ano (GOUVEIA *et al.*, 2022).

Como os aneurismas da aorta são um desafio de saúde global crescente, vários estudos foram realizados para avaliar a epidemiologia e a carga dessa doença. Cerca de 22% das pessoas sintomáticas com aneurisma da aorta morrem em casa antes de chegar ao hospital ou obter qualquer serviço médico e, entre os que recebem atendimento, 34% morrem dentro de um mês (CHEUNG *et al.*, 2017).

Sintomatologia

Os aneurismas de aorta torácica são geralmente assintomáticos. A disfagia aórtica pode ser diagnosticada incidentalmente, ou pode apresentar sintomas devido à compressão do mediastino, por dissecação ou ruptura do vaso. Normalmente, eles se apresentam com início súbito de dor nas costas interescapular ou dor torácica central. A disfagia como resultado da compressão esofágica é um sintoma incomum (RIVERA *et al.*, 1999).

Diagnóstico

A suspeita clínica da patologia continua a ser um dos pilares do diagnóstico. Não há uma investigação padrão-ouro para disfagia aórtica. Os sintomas clínicos juntamente com imagens radiológicas e endoscópicas podem auxiliar no diagnóstico (HILLER *et al.*, 2007; RIVERA *et al.*, 1999; GRIMALDI *et al.*, 2022).

A avaliação deve incluir uma radiografia e tomografia computadorizada de tórax com contraste oral e intravenoso. Além desses, outros exames podem ser solicitados como, a endoscopia digestiva alta – que pode mostrar estenose e torção do esôfago; manometria esofágica – que pode mostrar uma faixa de alta pressão localizada com batimentos superpostos que é sincronizado com a pulsação cardíaca; e bário ou estudo videofluoroscópico da deglutição – que pode revelar obstrução parcial do esôfago e movimento pulsátil do bário sincronizado com a pulsação aórtica, sendo esta última apenas de interesse acadêmico (KIM *et al.*, 2009; GRIMALDI *et al.*, 2022).

Tratamento

O manejo depende da gravidade da doença. Diversos pacientes podem ser considerados inaptos para qualquer abordagem endoscópica ou cirúrgica devido à idade avançada e múltiplas comorbidades, sendo orientados a

realizarem tratamentos conservadores com terapia anti-hipertensiva e dieta oral modificada ou por sonda de alimentação (GRIMALDI *et al.*, 2022).

O aneurisma da aorta é uma doença progressiva, e as diretrizes práticas atuais recomendam o tratamento nos casos assintomáticos com diâmetro $\geq 5,5$ cm. O tratamento convencional pode ser através do reparo endovascular da aorta torácica (TEVAR) ou reparo aberto de aneurisma (SKEIK *et al.*, 2014; ALBUQUERQUE *et al.* 2007; GRIMALDI *et al.*, 2022).

Os procedimentos do trato digestivo consistem em gastrostomia endoscópica percutânea (PEG), stents autoexpansíveis esofágicos endoscópicos, dilatação Maloney bougie e miotomia Heller laparoscópica e miotomia crural (SKEIK *et al.*, 2014; CHOI *et al.*, 2018; GRIMALDI *et al.*, 2022; SINAR *et al.*, 1977).

Pode-se ainda realizar procedimentos vasculares e digestivos combinados através do TEVAR e stent esofágico ou TEVAR e esofagectomia (HANNA *et al.*, 1969).

O reparo cirúrgico aberto direto do aneurisma e o TEVAR são as opções terapêuticas mais comuns em pacientes aptos para esses procedimentos. Ao longo dos últimos 20 anos, tornou-se a opção de tratamento inicial por prevenir o alargamento aórtico e a ruptura do vaso (HANNA *et al.*, 1969; CHOI *et al.*, 2019).

Complicações

As complicações do aneurisma da aorta torácica incluem dissecação, compressão e erosão em uma estrutura adjacente como: fístula aortoesofágica (FAE), vazamento ou ruptura e tromboembolismo (coagulação intravascular disseminada, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar) (SULEMAN *et al.*, 2022; CHOI *et al.*, 2019).

A FAE primária é a complicação mais temida, sendo rara, e representando menos de 10% de

todas as fístulas aortoentéricas. Tipicamente, no cenário de aneurisma da aorta torácica não tratada, ocorrem 5 a 10 casos por 100.000 pessoas/ano (HILLER *et al.*, 2007; SINAR *et al.*, 1977; CHOI *et al.*, 2019).

A compressão esofágica de longa duração pode evoluir para pseudoacalasia esofágica, uma condição rara que representa menos de 5% dos pacientes com síndrome semelhante à Acalásia (BEQARI *et al.*, 2017).

Os procedimentos cirúrgicos podem ocasionar hematoma periaórtico intratável e sua presença pode agravar a disfagia (HIRATZKA *et al.*, 2010).

A FAE secundária pode ocorrer após o reparo cirúrgico ou endovascular de aneurismas da aorta torácica. A apresentação típica foi descrita pela primeira vez por Chiari em 1914 como uma tríade de dor torácica, hematêmese sentinela e hemorragia maciça final com exsanguinação após um intervalo sem sintomas (CHIARI, 1914).

DISCUSSÃO

O diagnóstico da disfagia aórtica geralmente é tardio devido à falta de sintomatologia ou, quando presente, é pouco sugestiva para conclusão do quadro. Os pacientes podem viver com a doença por bastante tempo sem ter conhecimento de sua presença por geralmente 3-4 anos em média ou após ocorrer o surgimento dos primeiros sintomas, ou, ainda, ser um achado em exames de imagem de rotina (HILER *et al.*, 2007).

Homens possuem uma alta prevalência, enquanto idosos e hipertensos, possuem uma maior incidência para o surgimento de disfagia aórtica (KAHLBERG *et al.*, 2009).

Considerando a raridade da disfagia aórtica, não existe padrão-ouro para diagnóstico e terapia. Uma história prévia de aneurisma

aórtico ou enxerto aórtico ou TEVAR é a chave para o diagnóstico. As imagens radiológica e endoscópica fornecem um alto índice de suspeição (HILER *et al.*, 2007; RIVERA *et al.*, 1999; GRIMALDI *et al.*, 2022). A investigação diagnóstica deve incluir, principalmente, tomografia computadorizada de tórax com contraste oral e intravenoso, endoscopia digestiva alta e manometria esofágica (GRIMALDI *et al.*, 2022).

Os achados radiográficos podem ser inconclusivos porque uma aorta dilatada e tortuosa é frequentemente observada em pacientes idosos na ausência de um aneurisma verdadeiro (LIAO *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2009; OKAMURA *et al.*, 2015).

O tratamento da disfagia aórtica depende da gravidade dos sintomas e das comorbidades do paciente. A maioria dos que apresentam sintomas leves e intermitentes podem ser tratados de forma conservadora com uma dieta modificada (GRIMALDI *et al.* 2022). O tratamento da insuficiência cardíaca associada ou hipertensão arterial também pode reduzir significativamente a carga de sintomas, especialmente no caso de pequenos aneurismas (WILKINSON *et al.*, 1997).

A história prévia do aneurisma levanta suspeitas para a disfagia a sólidos do paciente, sendo indicada a realização da tomografia computadorizada de tórax, a qual pode comprovar e evidenciar, a presença da dilatação do vaso, com um calibre em torno de 7,4 cm, sendo essa uma métrica de alto risco para o surgimento de ruptura, uma vez que calibres superiores a 5,5 cm são indicados para reparo cirúrgico (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

A endoscopia digestiva alta tem o potencial de excluir outras possíveis causas de hemorragia

digestiva alta e detectar sinais de FAE, como pequenas erosões da mucosa, exsudação de uma erosão por orifício, úlcera com coágulo aderente sobre uma massa pulsátil ou exposição do enxerto (KIM *et al.*, 2009; GRIMALDI *et al.*, 2022).

Infelizmente, a associação de disfagia com aneurisma da aorta torácica permanece indefinida na maioria dos relatos, muitas vezes porque o sintoma é leve, intermitente ou negligenciado tanto pelo paciente quanto pelo médico (GRIMALDI *et al.*, 2022). Mais estudos são necessários para estabelecer a prevalência da disfagia aórtica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfagia aórtica é uma doença rara, com alta taxa de mortalidade e sem tratamento padronizado. Não é considerada durante a investigação de causas de disfagia por ser uma doença incomum, atrasando o diagnóstico.

Uma investigação completa é recomendada para excluir outras causas. O reparo do aneurisma é viável e pode prevenir a FAE. Deve-se ter vigilância dos pacientes com aneurismas da aorta torácica para se ter reconhecimento precoce dos sintomas atípicos, principalmente da disfagia, e poder evitar o surgimento da FAE.

Embora possam ser tratados de forma conservadora ou cirúrgica, os pacientes que apresentam sintomas atípicos, devem ser encaminhados com urgência para tratamento operatório em centros especializados pela chance elevada de ruptura do vaso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, L.C. *et al.* Diretrizes para o tratamento cirúrgico das doenças da aorta da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* [online]. 2007, v. 22, n. 2, p. 137, 2007.
- BADILA, E. *et al.* A rare cause of dysphagia-dysphagia aortica – complicated with intravascular disseminated coagulopathy. *Maedica*; v. 9, n. 1, p. 83, 2014.
- BEQARI, J. *et al.* Pseudoachalasia secondary to thoracic aortic aneurysm. *The Annals of Thoracic Surgery*, v. 103, p. e517, 2017.
- BICKERSTAFF L.K. *et al.* Abdominal aortic aneurysms: the changing natural history. *Journal of Vascular Surgery*, v. 1, p. 6, 1984.
- CAMPOS, S.M. de L. *et al.* Sinais e sintomas de disfagia orofaríngea em idosos institucionalizados: revisão integrativa. *Audiology - Communication Research*, v. 27, 2022.
- CHAGAS NETO, F.A. das *et al.* A importância do diagnóstico por imagem na classificação dos endoleaks como complicação do tratamento endovascular de aneurismas aórticos. *Radiologia Brasileira* [online], v. 43, n. 5, p. 289, 2010.
- CHEUNG, K. *et al.* Thoracic aortic aneurysm growth: role of sex and aneurysm etiology. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 2, p. e003792, 2017.
- CHIARI, H. Ueber Fremdkorperverletzung des Oesophagus mit Aortenperforation. *Berliner Klinische Wochenschrift*, v. 51, p. 7, 1914.
- CHOI H.Y. *et al.* A case of dysphagia aortica caused by a large thoracic aortic aneurysm. *Soonchunhyang Medical Science*, v. 24, n. 2, p. 216, 2018.
- CHOI, S.H.J. *et al.* Dysphagia aortica secondary to thoracoabdominal aortic aneurysm resolved after endograft placement. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques*, v. 5, p. 501, 2019.
- ESPASANDIN V.L.E. *et al.* Disfagia lusória por anormalidade anatômica de artéria subclávia direita - relato de caso. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n. 10, p.98260; 2021.
- GOUVEIA, E. *et al.* Incidence and prevalence of thoracic aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 34, p. 1, 2022.
- GRIMALDI S. *et al.* Dysphagia aortica. *European Surgery*, v. 54, n. 5, p. 228, 2022.
- HANNA A. *et al.* Dysphagia caused by tortuosity of the thoracic aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 57, p. 134, 1969.
- HAZIZ S.R.A. *et al.* Dysphagia aortica: a rare cause of dysphagia. *BMJ Case Reports*, 2015.
- HILLER, H.G. *et al.* Thoracic aortic aneurysm presenting with dysphagia: a fatal delay in diagnosis. *GMS Thoracic Surgical Science*, v. 4, 2007.
- HIRATZKA, L.F. *et al.* 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines, American association for thoracic surgery, American college of radiology, American stroke association, society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of thoracic surgeons, and society for vascular medicine. *Circulation*, v. 121, p. e266, 2010.
- KAHLBERG, *et al.* An Unusual Case of Dysphagia After Endovascular Exclusion of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm. *Journal of Endovascular Therapy*, v. 16, p. 238, 2009.
- KASPER, D.L. *Medicina Interna de Harrison*. 19 ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2v., 2017.
- KIM, J.-H. *et al.* A Patient with Dysphagia due to an Aortic Aneurysm. *Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*, 2009.
- KIM, J.H. *et al.* A patient with dysphagia due to an aortic aneurysm. *Korean Circulation Journal*, v. 39, p. 258, 2009a.
- LAGUNA-BARCENAS J. *et al.* Manejo híbrido de pseudoaneurisma de aorta abdominal. *Reporte de un caso. Revista Mexicana de Angiología, Ciudad de México*, v. 50, n. 3, p. 114-118, 2022.
- LEMME, E.M. de O. *et al.* Sintomas das Doenças do Esôfago. In: ZARTEKA, Schlioma; EISIG, Jaime Natan. *Tratado de Gastroenterologia: Da Graduação à Pós-Graduação*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, c. 38. p. 431-444, 2016.
- LEOPOLD G.R. *et al.* Ultrasonic detection and evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Surgery*, v.72, p. 939, 1972.
- LIAO, C.Y. *et al.* Dysphagia aortica: a fatal delay in diagnosis. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 33, p. 1117.e3, 2015.
- LOZANO, F.S.S. *et al.* Diagnostic and therapeutic protocol for thoracic aortic aneurysms. *Angiología*, 2022.
- MENDONÇA, R.V. *et al.* Manejo de pacientes com aneurisma de aorta torácica: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 3, n. 6, p. 15726-15737, 2020.
- MONTEIRO, O.F.C. *et al.* Pseudodisfagia: um novo sintoma. *Bvsalud.org*, p. 282, 2022.

NASI, A. Disfagia: definição, sintomas associados, causas e diagnóstico. CBCD - Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, 2022. Disponível em: <<https://cbcd.org.br/biblioteca-para-o-publico/disfagia-definicao-sintomas-associados-causas-e-diagnostico/>>. Acesso em: nov. 2022.

OKAMURA, K.; *et al.* Hybrid stenting therapy for dysphagia aortica with Rokitansky's diverticulum concomitant with thoracic aortic aneurysm. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2015.

RIVERA, P. *et al.* Non-Aneurysmatic Aortic Dysphagia. *Gastroenterology & Hepatology*, v. 22, n. 7, p. 345, 1999.

SHRIMANTH, Y.S. *et al.* Successful endovascular repair with coil embolization of ruptured right internal thoracic artery aneurysm. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 21, 2022.

SINAR, D.R. *et al.* Aortic aneurysm eroding the esophagus. Case report and review. *American Journal of Digestive Disease*, v. 22, p. 252, 1977.

SKEIK, N. *et al.* Large Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection with Rare Complication. *Annals of Vascular Surgery*, v. 28, p. 1034.e9, 2014.

SULEMAN, M. *et al.* Aortic aneurysm: An uncommon cause of dysphagia. *SAGE Open Med Case Reports*, 2022.

TAGLIARINI, J.V. *et al.* Estudo clínico do efeito da compressão extrínseca do esôfago causada por bócio mergulhante sobre a motilidade esofágica, utilizando como método a eletromanometria e a videofluoroscopia. 110 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, 2005. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/104017>>. Acesso em: out. 2022.

WHITE G.H. *et al.* Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *Journal Of Endovascular Surgery: The Official Journal Of The International Society For Endovascular Surgery*, v. 4, p. 152, 1997.

WILKINSON, J.M. *et al.* Diagnostic dilemmas in dysphagia aortica. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, v. 11, p. 222, 1997.

XAVIER, J.S. *et al.* Frequência de disfagia orofaríngea em idosos institucionalizados: uma revisão integrativa. *CoDAS – Communication Disorders, Audiology and Swallowing*, v. 33, n. 3, 2021.

ZUNIGA, E.C. *et al.* Aneurisma aorta torácica y falla cardíaca manejado con transplante cardíaco: descripción de un caso clínico. *Avances Cardiológicos / Sociedad Venezolana De Cardiología*, p. 187, 2022.

CAPÍTULO 2

GASTRITE LINFOCÍTICA

VIVIANE LOZANO ESPASANDIN¹
HELOÍSA HELENA CARDOSO MACHADO²
JOSILAINE CAETANO FERREIRA DA SILVA OLIVEIRA²
NICHOLAS PITA IHNS²
NÍCOLAS DE ALBUQUERQUE PEREIRA FEIJÓO²

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

² Discente da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA).

Palavras-chave
Gastrite; Linfocítica; Pangastrite.

INTRODUÇÃO

A gastrite linfocítica é um tipo de gastrite crônica incomum que se caracteriza por infiltrado linfocitário no epitélio foveolar e superficial (HAOT *et al.*, 1985).

Foi descrita pela primeira vez em 1985, em estudo retrospectivo, sendo caracterizada como imagem polimórfica, tipicamente não localizada, que acomete todo o estômago, em 76% dos casos, contrastando com a localização na gastrite inespecífica, onde a pangastrite ocorre em apenas 6% dos casos. Por muitos anos foi utilizada como sinônimo de gastrite varioliforme, hoje sendo descritas como entidades distintas.

É usualmente mais localizada na região pilórica (91%), podendo apresentar até 3 tipos de lesões, que aparecem concomitantes em 18% dos casos, sendo elas nódulos de diversos aspectos e tamanhos, erosões e grandes dobras enrugadas com localização preferencial em região de corpo gástrico (18%) (HAOT *et al.*, 1985).

A gastrite linfocítica é um achado histopatológico de relevância clínica desconhecida e a maioria dos casos pode apresentar uma expressão auto-limitada, podendo estar associada a outras condições gastrointestinais como infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), doença celíaca e doenças intestinais inflamatórias (GENTA *et al.*, 2021).

O objetivo deste capítulo é caracterizar a gastrite linfocítica como entidade não associada à definição de gastrite varioliforme, assim como descrever seu processo diagnóstico e evolutivo a fim de que esta patologia possa ser diagnosticada de forma precoce, fato de suma importância em se tratando de entidade com possíveis comorbidades associadas e potencial de malignização.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados aqui relatados foram coletados no período de janeiro a abril de 2023, através de

pesquisa bibliográfica nas plataformas SciElo, PubMed, *UptoDate*, Elsevier e EBSCOhost, utilizando os termos gastrite linfocítica, gastrite crônica, colite linfocítica e os termos em inglês “*lymphocytic gastritis*”, e “*celiac disease*”. Foram utilizados materiais disponibilizados pelo *The American Journal Of Surgical Pathology e pelo American Gastroenterological Association Institute*. Incluídos artigos em inglês e português.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Definição

A gastrite linfocítica é uma entidade idiopática, crônica, com sintomas abdominais inespecíficos. Acomete preferencialmente mulheres, e cerca de 40% dos pacientes diagnosticados têm associação com a doença celíaca, sugerindo uma patogenia mediada pela imunidade (KUMAR & ABBAS & FAUSTO, 2016).

Epidemiologia

Trata-se de patologia rara, ocorrendo em cerca de 1 a 4% das endoscopias realizadas em pacientes que apresentam gastrite crônica. A maior prevalência se dá entre as mulheres, e talvez decorra do fato de se correlacionar em cerca de 35% com a doença celíaca, de mesma epidemiologia e que desencadeia a mesma via imunológica (GENTA *et al.*, 2021; HAYAT *et al.*, 1999; PUDERECKI *et al.*, 2019).

A faixa etária mais prevalente está entre 50 e 70 anos, sem variações étnicas relevantes (GENTA *et al.*, 2021; RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 1998).

Etiologia, patologia e patogênese

A causa etiológica da gastrite linfocítica não foi apresentada até o momento, sendo sugerido que não se trata de doença, mas sim de uma reação imunológica relacionada a determinados fatores de certas doenças, fato que denota a

importância de buscar possíveis associações patológicas pelo especialista no momento da pesquisa diagnóstica (YIP *et al.*, 2018).

A correlação com portadores de *H. pylori* não é unânime, autores atuais não encontraram esta correlação, mas a sua maioria verifica a melhora do quadro clínico em pacientes com *H. pylori* positivo e que foram tratados de forma adequada (RIBEIRO *et al.*, 1998; HAYAT *et al.*, 1999).

Foi também estabelecida correlação com distúrbios imunomediados como a doença celíaca, em 50% dos casos, sendo esse percentual aumentado entre os pacientes pediátricos para mais de 60% (MONTALBAN-ANQUES *et al.*, 2016; YIP *et al.*, 2018).

Também é relatada associação com doença inflamatória intestinal (doença de Crohn); em 4% dos pacientes pode ser encontrada colite linfocítica e a colite microscópica em 15% dos casos (YANTISS *et al.*, 2016).

Cerca de 10-45% dos pacientes com sensibilidade ao glúten apresentam gastrite linfocítica, com NKG2D-NKG2DL e IL-15 se apresentando como fatores de indução para infiltração de CD8+, justificando o motivo pelo qual a gastrite linfocítica responde com resolução em 90% dos casos quando ocorre introdução de dieta sem glúten. Outra teoria é de que a desorganização da resposta inflamatória na mucosa intestinal, resultante da gastrite linfocítica, causaria a predisposição à enteropatias relacionadas ao glúten (GENTA *et al.*, 2021; HAYAT *et al.*, 1999; PUDERECKI *et al.*, 2019; YANTISS *et al.*, 2016).

A coexistência de colonização da mucosa gástrica por *propionibacterium acnes* alcança 50% dos pacientes. E em alguns casos, pode ser induzida por drogas como *Ticlopidine* e *Pembromizulab* (MONTALBAN-ANQUES *et al.*, 2016; YIP *et al.*, 2018; YANTISS *et al.*, 2016).

Linfomas gástricos podem coexistir, a apresentação chega a 32% em lesões pós-*linfoma* e as duas entidades podem ser confundidas por sua semelhança morfológica, pois ambas decorrem da estimulação anormal da resposta imune, com infiltrados linfocíticos intraepiteliais, e transformação das células B normais em clones malignos, devido à replicação exacerbada que costuma ocorrer em patologias crônicas (ARAÚJO *et al.*, 2018; GENTA *et al.*, 2021; MIETTINEM *et al.*, 1995).

O risco de neoplasia está ligado tanto à extensão, quanto à gravidade da atrofia gástrica. Alterações crônicas da mucosa podem resultar em metaplasias em suas mais variadas formas, entre elas a intestinal gástrica, quando as células do estômago se tornam semelhantes às do intestino, sendo consideradas lesões precursoras de condições benignas ou malignas, podendo apresentar diversos padrões de diferenciação e maturação das glândulas, desde estágios iniciais de atrofia, passando pela metaplasia, com evolução para a displasia (ARAÚJO *et al.*, 2018).

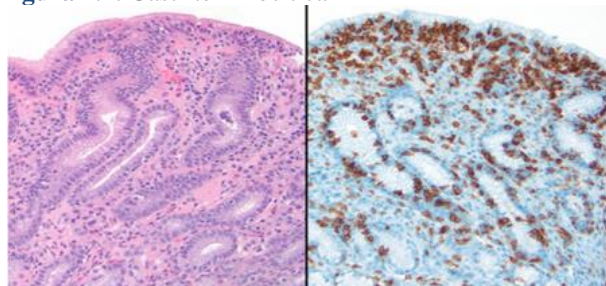
Histologia

Microscopicamente foi descrita, por D. J. Haot, clínico da *Université Catholique de Louvain* de Bruxelas, em 1998, como tecido com expressão de 7 vezes mais linfócitos na camada intra-epitelial do que em gastrites crônicas não específicas, 20 vezes mais linfócitos que na mucosa normal e com 70% de linfócitos sobre a quantidade de células epiteliais (HAOT *et al.*, 1988).

Mais de 20 anos depois, REJEB *et al.* (2016) apresentam o fenótipo citotóxico polimórfico predominante de CD3+/CD8+, composto essencialmente de linfócitos T Helper CD3+/CD4+, (**Figura 2.1**) sendo determinada sua caracterização pela presença de ao menos 25 a 30 linfócitos intraepiteliais em cada 100 células foveolares e na superfície epitelial, independente

da inflamação da lâmina própria epitelial, com necessária predominância de CD8+ (REJEB *et al.*, 2016; GENTA *et al.*, 2021; HAVERBACH, *et al.*, 2018).

Figura 2.1. Gastrite linfocítica

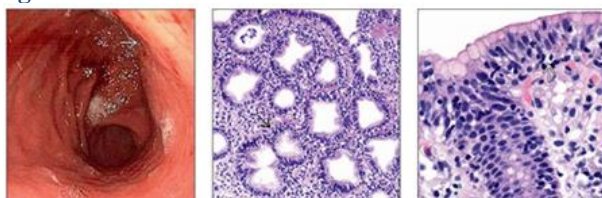


Legenda: As seções são coradas com hematoxilina e eosina (à esquerda) e coloração imuno-histoquímica anti-CD3 (à direita). Há infiltração marcada por linfócitos que reagem a CD3 tanto na superfície quanto no epitélio foveolar. **Fonte:** GENTA *et al.*, 2021.

É considerada uma gastrite crônica, pois de uma forma geral, apresenta infiltrados inflamatórios crônicos e é possível identificar um espesso infiltrado linfopasmocitário na lâmina própria (REJEB *et al.*, 2016).

Os linfócitos característicos são numerosos, intra-epiteliais, uniformemente dispersos entre as células epiteliais das foveólas gástricas e da superfície epitelial, com núcleo escuro, arredondado e apresentando halo claro perinuclear (**Figura 2.2**) (RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 1999).

Figura 2.2. Gastrite linfocítica



Legenda: À esquerda: Áreas da retirada do fragmento biopsiado com áreas nodulares com enantema em corpo e antro. Ao centro: Linfócitos intraepiteliais estão uniformemente dispersos entre as células epiteliais das foveólas gástricas e da superfície epitelial. A lâmina própria também contém células mononucleares aumentadas. (Direita) Linfócitos intraepiteliais estão numerosos (> 60/100 células epiteliais) e cercados por halos artefatuais. **Fonte:** YANTYS *et al.*, 2016.

A classificação de Sydney, criada em 1990, e atualizada em 1994, avalia gastrites em geral classificando-as em seus aspectos histológicos e endoscópicos. A gastrite linfocítica deve ser classificada dentro dos aspectos listados na **Figura 2.3**. Sua divisão histológica é de etiologia idiopática, podendo ter associação patogênica com *H. pylori* e doenças inflamatórias intestinais, é crônica, não localizada, se tratando de uma pangastrite. Os termos morfológicos mais associados são o início da atividade com inflamação, evoluindo para atrofia e metaplasia. Deve ser graduada em ausente, leve, moderada ou intensa (AVERBACH *et al.*, 2018).

Figura 2.3. Classificação de Sydney



Fonte: AVERBACH *et al.*, 2018.

A avaliação endoscópica vai demonstrar a topografia de pangastrite, e os termos descritivos podem associar até 3 aspectos distintos com nodosidades, erosão e edema. As pregas

costumam estar hiperplásicas. A categoria mais encontrada é a atrófica por pregas hiperplásicas (AVERBACH *et al.*, 2018).

A visualização na lâmina histológica é de aumento do infiltrado intraepitelial, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades. Serão relativas à comorbidade associada, neste caso características básicas da enteropatia celíaca. Lesões mucosas podem variar de mucosa arquite tonicamente normal, com apenas um aumento de linfócitos intraepiteliais (IELs), à atrofia vilosa grave e hiperplasia de cripta (ALSHENAWY & HASBY & ELFERT, 2009).

Outro achado que pode estar relacionado é o linfoma gástrico, que apresenta pregas gástricas proeminentes que podem mimetizar gastrite linfocítica. Histologia semelhante à gastrite linfocítica composta por infiltrado intraepitelial de linfócitos T, pode ser observada na periferia do linfoma gástrico de células B da zona marginal intermodal (linfoma MALT) (HAVERBACH *et al.*, 2018).

Sinais e sintomas

É comum o paciente procurar ajuda médica por sintomas leves como desconforto epigástrico, plenitude pós-prandial, náuseas, vômitos, perda de peso ou com quadro mais intenso quando, já se tem um processo ulceroso em andamento (NIELSEN *et al.*, 2014).

Os sintomas apresentados podem ser desde inespecíficos ou incluir refluxo (35%), dor abdominal (31%), anemia por deficiência de ferro (22%), diarreia (22%), disfagia (11%), hemorragia (11%), náuseas e vômitos (11%; NIELSEN *et al.*, 2014).

Diagnóstico

O paciente típico é do sexo feminino e idade acima dos 50 anos (50%). Apenas 18.75% das metaplasias intestinais ocorrem entre 40 e 50 anos (MANSOUR-GHANAIE *et al.*, 2022).

Fatores de risco modificáveis devem ser descritos na anamnese, como tabagismo, ingestão alcoólica, sedentarismo e consumo de alimentos processados, para determinar fatores presentes em diagnósticos diferenciais (PUDERECKI *et al.*, 2019).

Doenças intestinais como colite, doença celíaca, intolerância à lactose e substâncias que alterem a estrutura celular intestinal, devem ser consideradas e investigadas (PUDERECKI *et al.*, 2019).

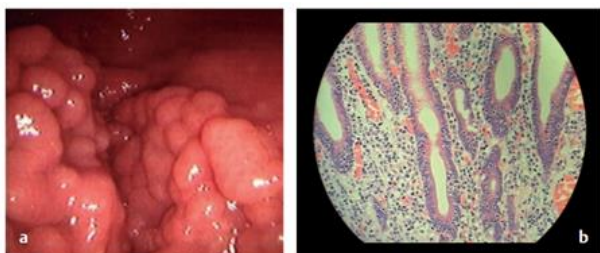
A pesquisa para *H. pylori* deve ser feita inicialmente através do teste da urease e sorologia, e preferencialmente confirmada por histologia pós-biópsia. Depois de realizada, a sua positividade vai influenciar a determinação do diagnóstico e o curso da doença. Estudos apontam que, grande percentual de pacientes com histologia negativa, pode apresentar sorologia positiva, e por esse motivo, é recomendada a realização dos métodos de forma complementar (GENTA *et al.*, 2021; PUDERECKI *et al.*, 2019).

A videoendoscopia digestiva alta do paciente pode apresentar enantema difuso e diagnóstico de pangastrite endoscópica enantematosa, este sendo um achado característico desta patologia. As lesões se localizam preferencialmente na região pilórica (91%) e podem ser concomitantes, com a presença tanto de nódulos de diversos aspectos e tamanhos (**Figura 2.4**), quanto com erosões e grandes dobras enrugadas com localização preferencial em região de corpo gástrico (18%) (HAOT *et al.*, 1985; YANTISS *et al.*, 2016; RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 2000).

A presença de pregas persistentes à insuflação é característica controversa, pois estas definem um padrão típico da gastrite varioliforme (**Figura 2.5**), que em estudos mais recentes têm sua correlação descartada com a gastrite

linfocítica e outros autores correlacionam a sua presença em 30% dos pacientes.

Figura 2.4. Endoscopia digestiva alta e histologia da Gastrite linfocítica



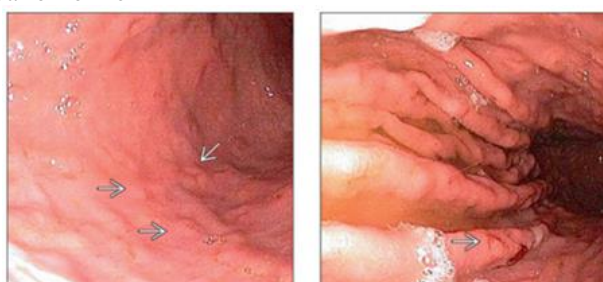
Legenda: Gastrite com aspecto nodular à endoscopia e numerosos linfócitos à histologia. **Fonte:** AVERBACH, *et al.* 2018.

Quanto mais extensa e mais heterogênea a metaplasia (padrão em mosaico) maior o risco de malignização (HAOT *et al.*, 1985; YANTISS *et al.*, 2016; RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 2000; LÚCIA *et al.*, 2000).

Em algumas séries foram relatadas imagem de Gastropatia Ménérier-like caracterizada endoscopicamente por dobras gástricas marcadamente edemaciadas e tortuosas em 20% dos pacientes (YANTISS *et al.*, 2016).

A análise de fragmentos retirados, preferencialmente de cada uma das diferentes localizações anatômicas do estômago, deve apresentar presença de ao menos 25 a 30 linfócitos intraepiteliais em cada 100 células epiteliais, com necessária predominância de CD8+ (REJEB *et al.*, 2016).

Figura 2.5. Endoscopia digestiva alta com gastrite varioliforme



Legenda: Gastrite com aspecto nodular indefinido no antro. Pregas levemente espessadas e exibem erosões sugerem a possibilidade de gastrite varioliforme. **Fonte:** YANTYS *et al.*, 2016.

Diagnóstico por imagem

Em endoscopia digestiva alta, a gastrite linfocítica muitas vezes surge como uma imagem inócua, sem grande repercussão, em mais de 50% dos pacientes (YANTISS *et al.*, 2016).

A partir de biópsias é possível evidenciar o aumento de mais de 25 linfócitos por cada 100 células epiteliais. No exame de imunohistoquímica, a infiltração dos linfócitos tipo CD8+ costuma estar presente na mucosa gástrica do corpo ao antro. Pode haver a presença de eritemas, erosões e atrofia. Quando descrita pela primeira vez, foi caracterizada por um denso infiltrado inflamatório intra-epitelial e passou a ser correlacionada com outras patologias como doença celíaca, linfoma, adenocarcinoma gástrico, doença de *Menetrier* e a gastrite varioliforme (RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 2000).

A gastrite ou gastropatia, outro termo igualmente utilizado na endoscopia, pode ser classificada pelo Sistema Sidney, que visa identificar a topografia: em todo o estômago (pangastrite), ou apenas localizada em antro ou corpo. Vai enquadrar o achado em uma categoria específica, a fim de observar se é enantematosa, erosiva plana, erosiva elevada, atrófica, hemorrágica, por refluxo, ou se há pregas mucosas hiperplásicas. Avalia também seu grau de intensidade, dizendo se é leve, moderada ou severa (AVERBACH, *et al.* 2018).

Estadiamento

Uma das classificações utilizadas para determinação de risco de malignização, realizada por estudos endoscópicos, que utilizam fatores como localização e processo inflamatório contendo atrofia e displasia, são as escalas OLGA, que avalia a presença de atrofia, e de OLGIM (**Figura 2.6**), que usa como critério a metaplasia. O estadiamento da gastrite resultante em estágio II e IV foi relacionado a alto risco de

desenvolvimento de neoplasia gástrica (RODRIGUES *et al.*, 2001; RUGGE *et al.*, 2010).

Figura 2.6. Sistemas de Estadiamento: OLGA e OLGIM

OLGA - ATROFIA (Operative link on gastritis assessment staging system)					
SCORE DE ATROFIIA		CORPO			
		SEM ATROFIA (SCORE 0)	ATROFIA LEVE (SCORE 1)	ATROFIA MODERADA (SCORE 2)	ATROFIA SEVERA (SCORE 3)
ANTRO (Incluindo incisura angular)	SEM ATROFIA (SCORE 0)	ESTÁGIO 0	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II
	ATROFIA LEVE (SCORE 1)	ESTÁGIO I	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III
	ATROFIA MODERADA (SCORE 2)	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
	ATROFIA SEVERA (SCORE 3)	ESTÁGIO III	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV	ESTÁGIO IV

OLGIM - METAPLASIA (Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment).					
SCORE DE METAPLASIA		CORPO			
		SEM METAPLASIA (SCORE 0)	METAPLASIA LEVE (SCORE 1)	METAPLASIA MODERADA (SCORE 2)	METAPLASIA SEVERA (SCORE 3)
ANTRO (Incluindo incisura angular)	SEM METAPLASIA (SCORE 0)	ESTÁGIO 0	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II
	METAPLASIA LEVE (SCORE 1)	ESTÁGIO I	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III
	METAPLASIA MODERADA (SCORE 2)	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
	METAPLASIA SEVERA (SCORE 3)	ESTÁGIO III	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV	ESTÁGIO IV

Legenda: Sistemas de Estadiamento: OLGA (*Operative link on gastritis assessment staging system*) e OLGIM (*Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment*). **Fonte:** Adaptado de WENG *et al.*, 2021.

O risco para desenvolvimento de câncer gástrico em pacientes com metaplasia é de 67%, sendo que 98,2% se encontram no estágio OLGA III e IV, já para o adenocarcinoma gástrico 73,7% dos pacientes apresenta-se dentro da classificação de baixo risco (MANSOUR-GHANAIE *et al.*, 2022; RUGGE *et al.*, 2010).

Tratamento

Entre as recomendações está o controle do tabagismo, um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). É fundamental uma rotina de atividade física e a implementação de uma alimentação saudável,

evitando o consumo excessivo de açúcares e gorduras saturadas, manter o controle da ingestão de sódio e a redução do consumo de álcool, principalmente quando usado de maneira nociva (HERMSDORFF *et al.*, 2019).

Na existência de comorbidades associadas, estas devem ser tratadas. Também é necessário realizar a erradicação do *H. pylori*, por reduzir em 32% o risco de malignização. A terapia de primeira linha é a associação tripla de um inibidor de bomba de prótons (IBP), claritromicina e amoxicilina. É possível administrar fármacos para o controle de sintomas associados como dor epigástrica e desconforto digestivo (HAYAT *et al.*, 1999; RIBEIRO & BARBOSA & BARROS, 2000).

Deve ser pesquisada coexistência de parasitas, assim como alergias e intolerâncias alimentares. Em pacientes com doença celíaca deve-se restringir a ingestão de glúten, e esta medida pode ser testada mesmo com a pesquisa de anticorpos anti-gliadina e anti-transglutaminase negativos. Da mesma forma, intolerantes à lactose devem ter dieta restritiva destes alimentos (YANTISS, 2016).

Após o tratamento das comorbidades pode ser repetida a biópsia para confirmação do diagnóstico de gastrite linfocítica como entidade individual (HAYAT *et al.*, 1999).

Acompanhamento

A avaliação do risco deve ser individualizada e compartilhada com o paciente para evitar a piora do quadro por excesso de exames, mas deve ser utilizada para casos que necessitem melhor avaliação. O acompanhamento deve ser personalizado de acordo com as características individuais. Deve-se considerar a existência de fatores de risco associados, entre eles, a presença de metaplasia incompleta, metaplasia extensa e histórico familiar de neoplasia gástrica. Além destes, a residência em região de alto risco para

malignidade, onde a América Latina está incluída, e o fato de fazer parte de minorias étnicas e raciais, devem ser considerados (ARAÚJO *et al.*, 2018).

A vigilância para casos de câncer gástrico consiste em biópsias direcionadas às áreas suspeitas, a cada 3-5 anos, devido ao risco acumulado chegar a 3,5 em 10 anos. No Brasil, se o estadiamento encontrado for OLGA III ou IV deve-se realizar segmento endoscópico a cada 2 anos (ARAÚJO *et al.*, 2018; COELHO *et al.*, 2018; GUPTA *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A gastrite linfocítica permanece como uma entidade nosológica incomum, idiopática, dependente da presença de infiltrado linfocitário no epitélio foveolar e superficial.

Sua associação com outras condições de base, principalmente imunomediadas, nas doenças intestinais como colite, doença celíaca, intolerância à lactose e substâncias que alterem a estrutura celular intestinal, alertam para a necessidade de suspeição em pacientes com sinais e sintomas característicos desta patologia.

O tratamento não apresentou avanços, restrito a erradicação do *H. pylori*, concomitante controle do consumo de glúten e lactose, e melhora do estilo de vida e alimentar.

Portanto, o reconhecimento rápido desse tipo de reação, que deve ser realizada através de exames laboratoriais complementados por imagens e biópsia de diferentes áreas do estômago, pode permitir intervenção precoce, precisa e eficaz contra a possibilidade de malignização e desenvolvimento de comorbidades advindas do processo patológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSHENAWY, H.A. & HASBY, E.A. & ELFERT, A.A. A study of duodenal intraepithelial lymphocytic population and its relation to coeliac disease in a cohort of patients in the Nile delta of Egypt, *Arab Journal of Gastroenterology*, v. 10, n. 4, p. 135, 2009.
- ARAÚJO, H.F. de *et al.* Linfoma gástrico tipo malt: uma revisão da literatura. *Anais III CONBRACIS*. Campina Grande: Realize Editora, 2018.
- AVERBACH, M. *et al.* Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva. – 1 Ed. – Rio de Janeiro, RJ. Thieme Revinter Publicações, 2018.
- COELHO L.G.V. *et al.* IV Consenso Brasileiro sobre Infecção pelo *Helicobacter pylori*. 2018..
- GENTA, R.M. *et al.* Lymphocytic gastritis and its relationships with other gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 54, n. 9, p. 1170, 2021.
- GUPTA, S. *et al.* American Gastroenterological Association Institute Guidelines for Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*, 2019.
- HAOT, J. *et al.* Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. *An International Journal OF Gastroenterology AND Hepatology*, v. 29, n. 9, p. 1258, 1988.
- HAOT, J. *et al.* La gastrite “à lymphocytes”. Une nouvelle entité? *Acta Endoscopica*, v. 15, n. 2, p. 187, 1985.
- HAYAT, M. *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of lymphocytic gastritis. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 45, n. 4, p. 495, 1999.
- HERMSDORFF, H.H.M. *et al.*, Genômica nutricional nas doenças crônicas não transmissíveis, Rubio, 2019.
- KUMAR, V. & ABBAS, A. & ASTER, J. Robbins & Cotran, patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro; Elsevier; 9 ed.; 2016.
- LÚCIA, V. *et al.* Gastrite varioliforme: frequência e relação com a gastrite linfocítica, *Arquivos de Gastroenterologia*, n. 1, 2000.
- MIETTINEN, A. & KARTTUNEN, T.J. & ALAVAIIKKO, M. Lymphocytic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in gastric lymphoma. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 37, n. 4, p. 471, 1995.
- MONTALBAN-ARQUES, A. *et al.* Propionibacterium acnes overabundance and natural killer group 2 member D system activation in corpus-dominant lymphocytic gastritis. *The Journal of Pathology*, v. 240, n. 4, p. 425, 2016.
- NIELSEN, J. A. *et al.* Lymphocytic Gastritis is not Associated with active *Helicobacter pylori* Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 19, n. 5, 2014.
- PUDERECKI, M. *et al.* Lymphocytic gastritis. *Polish Journal of Pathology*, v. 70, n. 3, p. 155, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/337899243_Lymphocytic_gastritis Acesso em: 10 mai 2023.
- REJEB, B. *et al.* La gastrite lymphocytaire: Caractéristiques cliniques, endoscopiques et anatomopathologiques, v. 94, p. 157, 2016.
- RIBEIRO, V.L.Â.A. & BARBOSA, A.J.A. & BARROS, C.A.S. Gastrite varioliforme: frequência e relação com a gastrite linfocítica. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 37, n. 1, p. 7, 2000.
- RODRIGUES, L.G.M. *et al.* Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 37, n. 4, 2001.
- RUGGE, M. *et al.* Gastritis OLGA-staging & gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010.
- WENG, C.-Y. *et al.* *Helicobacter pylori* eradication: Exploring its impacts on the gastric mucosa. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 31, p. 5152, 2021.
- YANTISS, R.K. *et al.* Patologia de diagnóstico: correlação anatomoendoscópica do trato gastrointestinal. Tradução Adilson Dias Salles, Adriana de Siqueira. – 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- YIP, R.H.L. *et al.* Lymphocytic gastritis induced by pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. *Melanoma Research*, v. 28, n. 6, p. 645, 2018.

CAPÍTULO 3

UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

MARCELLA MORAES FALCON¹
RAFAEL DREYER¹
AMANDA CARDOSO MOHAMED¹
ISABELLA FERREIRA PINTO DE MELO¹
MARIA CLARA MELHORATO PETRI¹
ALÉXIA LUISSA FERREIRA DOS SANTOS¹
INGRID OLIVEIRA BIAZUCCI¹
CÍNTIA SANTISO MALHEIRO CARVALHO DA SILVA¹
VINÍCIUS FREITAS SORIANO¹
PAULA CRISTINA DA SILVA JORDÃO MOREIRA¹
PAULO CESAR MOUCHALOUAT FILHO¹
MATHEUS FERREIRA HENRIQUES¹

¹ Discente – Medicina da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO).

Palavras-chave

Biomarcadores; Carcinoma hepatocelular; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Os tumores hepáticos representam o oitavo tipo de câncer mais comum no mundo e a sexta maior causa de morte por câncer na última década. O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário do fígado mais prevalente e com pior prognóstico, o que está amplamente relacionado ao seu diagnóstico tardio e suas altas taxas de mortalidade. No Brasil, a incidência e mortalidade do CHC são em torno de 3,3% a 6% por 100.000 pessoas/ano, sendo a taxa mais alta no Espírito Santo e na Bahia (MAGALHÃES *et al.*, 2023).

Trata-se de um tumor com maior suscetibilidade em pacientes do sexo masculino, com sobrepeso e na faixa etária em torno dos 60 anos. Dentre os fatores de risco estão as infecções crônicas pelos vírus das hepatites B e C, doença hepática gordurosa não alcoólica e, sobretudo, cirrose hepática. Alguns estudos sugerem que a infecção pelo HIV também seja um fator de risco para CHC devido à hepatotoxicidade da terapia anti-HIV, especialmente quando associada ao tratamento das hepatites (FERNANDES-FERREIRA *et al.*, 2022).

É considerada uma patologia perigosa visto que muitas vezes é assintomática e não possui um único método de detecção eficaz, por isso, o uso de biomarcadores mostrou-se um método de detecção mais sensível e aprimorado em relação aos usados previamente. Os biomarcadores são substâncias ou características biológicas que podem ser encontradas no sangue, urina e tecidos e indicam a presença, ausência ou características de uma doença ou processo biológico. Eles são usados para diagnosticar patologias, monitorar sua progressão, avaliar a resposta a tratamentos e identificar riscos para a saúde.

A alfa-fetoproteína (AFP) é o biomarcador mais utilizado no CHC e pode estar elevado em cerca de 70% dos casos. No entanto, ela não é específica para o carcinoma hepatocelular e

pode estar elevada em outras doenças hepáticas e neoplásicas. A des-gama-carboxiprotrombina (DCP) é outro biomarcador utilizado no CHC, que pode estar elevado em cerca de 40-50% dos casos e é mais específico para o hepatocarcinoma do que a AFP. Ademais, existem diversos outros biomarcadores do carcinoma hepatocelular, como o microRNA (miRNA), gene AKR1B10, gene Midkine (MDK), gene USP44 e antip53 anticorpo (MARQUES *et al.*, 2020).

O presente estudo tem como objetivo elucidar o papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular, evidenciando suas principais funções e características. Ademais, trata de maneira clara e fidedigna a importância da associação entre rastreamento precoce e diagnóstico preciso a fim de aumentar as chances de tratamento e sobrevida dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura baseada em um conjunto de artigos científicos coletados de acordo com o tema selecionado — Utilização de biomarcadores para o diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular, realizada no período de março de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Acadêmico, com os descritores “Biomarcadores”, “Carcinoma Hepatocelular” e “*Early Diagnosis*”. Desta busca foram encontrados 348 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos de revisão nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2018 a 2023, disponibilizados gratuitamente na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e não atualizados, fontes não

confiáveis, 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: fatores de risco, biomarcadores e métodos diagnósticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um câncer primário do fígado que, em outros termos, é derivado das principais células do fígado, os hepatócitos. Como as demais neoplasias, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração repetitiva nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados ao CHC incluem a infecção por hepatite B e C, cirrose hepática, consumo de álcool excessivo, exposição à aflatoxinas, doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes mellitus tipo 2 e infecção pelo HIV (LOPES *et al.*, 2021). A cirrose hepática é um fator importante na etiologia do CHC, com cerca de 80% dos pacientes apresentando cirrose hepática subjacente (CORAL *et al.*, 2021). O CHC é geralmente classificado como um tumor de alto grau, o que significa que tem uma taxa de crescimento rápida e é mais agressivo do que outros tipos de câncer de fígado. O diagnóstico tardio do carcinoma hepatocelular é uma das principais razões para a alta taxa de mortalidade, dessa

maneira, os biomarcadores desempenham um papel fundamental na abordagem precoce e não invasiva para detectar o CHC em estágios iniciais, permitindo interações terapêuticas curativas.

Biomarcadores

Os biomarcadores são substâncias mensuráveis que podem ser encontradas no sangue, saliva, urina ou em tecidos e estão associadas a processos biológicos que ocorrem durante o desenvolvimento do câncer e de outras doenças. Eles são utilizados como indicadores de alterações moleculares que podem estar presentes em células ou tecidos doentes, auxiliando no diagnóstico e prognóstico da doença. Dentre os biomarcadores do CHC, destacam-se des-gama-carboxiprotrombina (DCP), alfa-fetoproteína (AFP), microRNA (miRNA), gene AKR1B10, gene Midkine, gene USP44 e antip53 anticorpo (MARQUES *et al.*, 2020). No entanto, embora os biomarcadores tenham mostrado avanços significativos na investigação pelo carcinoma hepatocelular, é importante ressaltar que nenhum biomarcador individual apresenta sensibilidade e especificidade ideais, sendo necessária uma junção dos biomarcadores e uma abordagem amplificada para a obtenção de resultados fidedignos.

A des-gama-carboxiprotrombina (DCP) é uma forma modificada da protrombina, uma proteína produzida no fígado, que ocorre com a remoção de aminoácidos dessa proteína. No CHC, as células cancerígenas produzem grandes quantidades de protrombina, levando a um aumento da concentração de DCP no sangue. A dosagem da DCP é utilizada como um marcador complementar aos exames de imagem para o rastreamento e diagnóstico precoce do CHC, principalmente em pacientes com cirrose hepática e hepatite crônica B ou C. Estudos demonstram que a DCP tem uma sensibilidade

variável na detecção do CHC em estágios iniciais, podendo identificar tumores com diâmetro menor que 3 cm em até 60% dos casos. No entanto, a des-gama-carboxiprotrombina pode ser elevada em outras doenças hepáticas, nesse sentido, a interpretação dos resultados dos testes de DCP deve ser feita em conjunto com outras informações clínicas e testes diagnósticos.

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma proteína produzida principalmente no fígado durante o desenvolvimento fetal. Normalmente, níveis de AFP em circulação diminuem após o nascimento, tornando-se indetectáveis em adultos saudáveis. Ela também é produzida na maioria dos casos de câncer de fígado, apresentando níveis elevados no sangue, assim como em outros tipos de câncer. Elevações nos níveis de AFP têm sido detectadas em cerca de 60-70% dos pacientes com carcinoma hepatocelular, destarte, a AFP tem sido utilizada como um marcador tumoral para o diagnóstico e monitoramento do câncer de fígado. No entanto, a sensibilidade e especificidade da AFP no diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular são limitadas visto que os níveis de AFP também podem ser elevados em outras condições, como durante a gravidez, em doenças hepáticas e renais e em alguns tumores não relacionados ao fígado (TZARTZEVA *et al.*, 2018). Portanto, testes de marcadores tumorais devem ser interpretados em conjunto com outros exames clínicos.

Os miRNAs são pequenos RNAs não-codificantes que regulam a expressão gênica pós-transcricional, podem ser detectáveis na saliva e mostraram potencial como biomarcadores não invasivos para uma série de cânceres, incluindo câncer de fígado, mama, oral e pulmão. Eles desempenham um papel fundamental na regulação de processos biológicos, como regulação da inflamação, resposta

imunológica e regulação da proliferação celular, desse modo, a disfunção de miRNAs está associada a várias doenças além do câncer, como a hepatite B (TRUNG *et al.*, 2018). Entre os miRNAs mais estudados estão miR-122, miR-21, miR-223 e miR-221 (MARIAM *et al.*, 2022). O miR-122 é um miRNA hepático que mostrou ser útil para distinguir o CHC de outras doenças hepáticas benignas. Além disso, a diminuição dos níveis de miR-122 tem sido associada à progressão do CHC, piores prognósticos nos pacientes e à resposta inadequada ao tratamento.

AKR1B10 é uma redutase dependente de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH) humana que pertence a subfamília 1B das aldo-ceto redutase (AKR). Ele catalisa aldeídos, cetonas e quinonas, além de interagir com a acetil-CoA carboxilase. Apesar de ser altamente expresso em células epiteliais do estômago e intestino, é baixo em outros tecidos. O AKR1B10 é considerado um biomarcador em potencial devido a sua superexpressão no CHC em comparação com o tecido não tumoral e devido à associação ao grau histológico, mostrando níveis muito elevados em CHC bem diferenciado em comparação com tumores moderadamente diferenciados (ENDO *et al.*, 2021). Mas por sua expressão ser quase indetectável em células do carcinoma hepatocelular com alta capacidade invasiva, a compreensão completa da função e do significado clínico do gene AKR1B10 ainda está em desenvolvimento, e mais pesquisas são necessárias para elucidar seu papel em diferentes condições patológicas (DISTEFANO & DAVIS, 2019). Dessa forma entende-se que as evidências relacionadas ao envolvimento do AKR1B10 são conflitantes, principalmente quando se supõe que a indução deste por fatores específicos promova a proliferação de células do CHC através do esgotamento do ácido retinóico nas fases iniciais (WANG *et al.*, 2022).

O MDK é um fator de crescimento de ligação à heparina com um baixo peso molecular. Em adultos normais, sua expressão sérica ocorre em níveis baixos ou são indetectáveis, sendo, entretanto, fortemente expresso durante a embriogênese. Nos últimos anos, o MDK teve destaque por participar da modulação de várias atividades biológicas relacionadas à atividade tumoral, por meio de receptores de superfície celular. Atualmente, o MDK tem sido proposto como um dos mais promissores marcadores de CHC, apesar dos resultados atuais ainda serem pouco consistentes (JIANG *et al.*, 2019). Comparativamente, o MDK é mais preciso que o AFP para detecção precoce do CHC em estágio inicial e para os casos de CHC negativo para AFP. Quando usados juntos, apresentam maior sensibilidade para detecção do CHC (LU *et al.*, 2020).

Quanto à USP44, protease 44 específica da ubiquitina (proteína reguladora da degradação de proteínas pelo proteassoma), foi descoberta como uma substância complexa e inerente ao contexto, capaz de impedir o início precoce dos estágios mais avançados da meiose, assim, evitando a segregação incorreta dos cromossomos dos genes (ZHOU *et al.*, 2020). Dessa forma, por sua ação atingir diretamente o homólogo da proteína 20 do ciclo de divisão celular (codificado pelo gene Cdc20), justificase sua pesquisa para avaliação da progressão e metástase de diversos tumores. Assim, através da validação clínica em estudos atuais, foi possível identificar que o ensaio USP44 MS-HRM possui elevada sensibilidade e especificidade para análise de amostra sanguínea para detecção de carcinoma hepatocelular na sua fase inicial em pacientes de alto risco (KIM *et al.*, 2022). Isso se explica na descoberta de uma sequência de nucleotídeos no promotor USP44, uma ilha CpG, que passa pelo processo de metilação especificamente nos quadros do CHC,

de forma que mesmo havendo maior expressão dessa protease em locais como testículo, pulmão e rim, quando empregada juntamente com outros exames diagnósticos, a pesquisa desta substância colabora para o diagnóstico precoce de carcinoma hepatocelular.

O anti-p53 é um autoanticorpo que está atrelado à p53, uma proteína sintetizada por meio da codificação do gene supressor de tumor p53. Tal gene possui íntima relação com a reparação de danos ao DNA, além de se associar à apoptose, angiogênese e regulação do ciclo celular. A ocorrência de mutações em sua estrutura tem sido associada ao surgimento de diversos tipos de neoplasias malignas e ao acúmulo de proteínas p53 anormais. Essas estruturas proteicas anômalas podem agir como antígenos e ocasionar a produção endógena de anticorpos anti-p53 em diversos locais do organismo do paciente. Atualmente, estudos indicam que, apesar de estar ligado a outros tipos de câncer, o anticorpo anti-p53 pode ser um importante biomarcador para possibilitar o diagnóstico precoce do CHC em virtude de sua alta especificidade. Entretanto, nota-se que a sensibilidade do mesmo é baixa, o que limita sua utilização na prática clínica, ou seja, o anticorpo anti-p53 seria útil para excluir o CHC, mas não ajudaria a descartá-lo precocemente (CHANG *et al.*, 2021). Nesse sentido, tem-se investido na detecção de antígenos associados ao tumor para que os mesmos possam ser utilizados em conjunto com o anti-p53 com a finalidade de elevar seu potencial diagnóstico, viabilizando sua aplicação no contexto desejado.

Métodos diagnósticos

Embora os biomarcadores sejam dosados no sangue, na urina, em tecidos ou outras amostras biológicas, eles podem fornecer informações importantes relacionadas aos exames de imagem. Entre essas relações estão: níveis mais

altos de AFP podem sugerir tumores com tamanhos maiores ou múltiplas lesões, além disso, a redução desse biomarcador após o tratamento pode indicar resposta positiva, confirmada pela diminuição das lesões ao serem comparadas com os exames de imagem iniciais; A des-gama-carboxiprotrombina também pode ser relacionada com a investigação por imagem, sendo utilizada como maneira para avaliar a invasão vascular e monitorar a eficiência do tratamento. Isso porque foram observadas relações entre níveis elevados de DCP e invasão vascular através de exames como angiografia por TC ou RM, utilizados também como forma de avaliar a progressão da doença; Pesquisas demonstram que o gene AKR1B10 e o gene Midkine (MDK), em suas expressões elevadas, estão associados a características específicas do carcinoma hepatocelular, como a presença de nódulos hepáticos hipervascularizados, detectados nas tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas e podem caracterizar maior agressividade do CHC. Além dessas relações entre os principais biomarcadores e exames de imagem, existem estudos que sugerem ligações entre os marcadores miRNA, gene USP44 e antip53 anticorpo e alterações desses mesmos exames. Essas manifestações incluem: tamanho do tumor, invasão vascular e metástases, importantes para avaliação prognóstica da doença (WALAKIRA *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Neste capítulo, foi explorado o uso de biomarcadores no diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular, que por ser uma doença devastadora e frequentemente diagnosticada em estágios avançados, as chances de um tratamento bem-sucedido são reduzidas. Sendo assim, o estudo sobre métodos de diagnóstico precoce, não invasivo e de fácil obtenção é

fundamental para melhorar os resultados dos pacientes.

O presente estudo apresentou os biomarcadores que estão sendo estudados com o intuito de auxiliar a identificação precoce de CHC, sendo eles: Des-gama-carboxiprotrombina (DCP), alfa-fetoproteína (AFP), microRNA (miRNA), gene AKR1B10, gene Midkine, gene USP44 e antip53 anticorpo (MARQUES *et al.*, 2020). Alguns desses biomarcadores já são utilizados na prática clínica, entretanto, ainda podem ser feitas melhorias em relação a sua especificidade, sensibilidade e precisão diagnóstica para que sua utilização seja mais eficaz.

Com o avanço na tecnologia de análise molecular, é possível uma abordagem mais ampla na detecção de biomarcadores, visto que com esses avanços tecnológicos é realizada a identificação de múltiplos biomarcadores simultaneamente, contribuindo para o diagnóstico em estágios iniciais e favorecendo o prognóstico do paciente. No entanto, a pesquisa sobre os biomarcadores está em processo, em razão da necessidade de mais estudos para comprovar a eficiência deles em grandes populações e para a realização de protocolos clínicos padronizados.

Portanto, é de extrema importância continuar incentivando a pesquisa na área dos biomarcadores, para que novos estudos possam explorar a sua utilidade clínica, aplicabilidade em diferentes cenários populacionais e sua padronização em protocolos de triagem que possam conduzir grandes avanços no diagnóstico precoce de CHC, possibilitando um tratamento mais assertivo e ampliando sua perspectiva de reabilitação e sobrevida em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHANG, Y. *et al.* Value of anti-p53 antibody as a biomarker for hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, v. 99, 2021.
- CORAL, G.P. *et al.* Results Of Immunohistochemistry In The Differential Diagnosis Of Early Hepatocellular Carcinoma And Nodules With High-Grade Dysplasia In Patients With Cirrhosis. *Arquivo de Gastroenterologia*, v. 58, 2021.
- DISTEFANO, J.K. & DAVIS, B. Diagnostic and Prognostic Potential of AKR1B10 in Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, v. 11, p. 486, 2019.
- ENDO, S. *et al.* The Role of AKR1B10 in Physiology and Pathophysiology. *Metabolites*, v. 11, p. 332, 2021.
- FERNANDES-FERREIRA, R. *et al.* Genes Expression And Serum Biomarkers For Diagnosis Of Hepatocellular Carcinoma, Cirrhosis And Hepatitis C. *Arquivo de Gastroenterologia*, v. 59, 2022.
- JIANG, Y. *et al.* The Diagnostic Value of MicroRNAs as a Biomarker for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2019.
- KIM, S-C. *et al.* Methylation-sensitive high-resolution melting analysis of the USP44 promoter can detect early-stage hepatocellular carcinoma in blood samples. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, v. 55, p. 553, 2022.
- LOPES, J.E.L. *et al.* Análise das características associadas à dificuldade de rastreamento e diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular em pacientes de risco. *Arquivos médicos dos Hospitais e da Faculdade de ciências médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 66, e023, 2021.
- LU, Q. *et al.* Comparison of diagnostic accuracy of Midkine and AFP for detecting hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience Reports*, v. 40, 2020.
- MAGALHÃES, C.R. *et al.* Perfil Clínico E Epidemiológico Do Carcinoma Hepatocelular No Brasil. *Revista Foco*, v. 16, e1388, 2023.
- MARIAM, A. *et al.* Salivary miRNAs as non-invasive biomarkers of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Peer J*, v.10, e12715, 2022.
- MARQUES, H.P. *et al.* Emerging biomarkers in HCC patients: Current status. *International Journal of Surgery*, v. 82, p. 70, 2020.
- TRUNG, N.T. *et al.* Optimisation of quantitative miRNA panels to consolidate the diagnostic surveillance of HBV - related hepatocellular carcinoma. *Public Library of Science One*, v. 13, e0196081, 2018.
- TZARTZEVA, K. *et al.* Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 154, p. 1706, 2018.
- WALAKIRA, A. *et al.* Integrative computational modeling to unravel novel potential biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Computers in Biology and Medicine*, v. 159, p. 106957, 2023.
- WANG, Z. *et al.* Clinical value of AKR1B10 in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, v. 17, e0279591, 2022.
- ZHOU, J. *et al.* Ubiquitin-specific protease-44 inhibits the proliferation and migration of cells via inhibition of JNK pathway in clear cell renal cell carcinoma. *BioMed Central Cancer*, v. 20, p. 214, 2020.

CAPÍTULO 4

ECTASIA VASCULAR ANTRAL GÁSTRICA

MARIA BEATRIZ REBELLO RODRIGUES¹
MARINA SIQUEIRA D’AFFONSECA MONTEIRO¹
MONICA MULLER TAULOIS²
VIVIANE LOZANO ESPASANDIN³

¹ Discente – Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO/AFYA).

² Médica pediatra – Prefeitura do Rio de Janeiro e da Policlínica Piquet Carneiro (Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ).

³ Docente – Gastroenterologia da 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
GAVE; Anemia; Endoscopia.

INTRODUÇÃO

A Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE) é uma causa rara de hemorragia digestiva e anemia, que se caracteriza pelo surgimento de lesões vasculares localizadas no antro gástrico (RAYMONDI *et al.*, 2018). Essa patologia é responsável por cerca de 4% das causas não varicosas de sangramento gastrointestinal alto (SELINGER & ANG, 2008).

A etiopatogenia da doença ainda não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que ocorra um prolapso da mucosa antral e obstrução dos vasos sanguíneos decorrentes da contração gástrica anormal, o que resulta na dilatação dos vasos sanguíneos com hiperplasia fibromuscular. Além disso, alguns mediadores como prostaglandina E2, gástrica e o peptídeo intestinal vasoativo estão envolvidos na patogênese, assim como o processo de vasodilatação. Alguns distúrbios como doenças do tecido conjuntivo, cirrose hepática e transplante de medula óssea estão associados ao desenvolvimento da GAVE (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2021).

O diagnóstico da doença é dado pela Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e, em alguns casos, a análise histológica pode auxiliar. Os principais achados endoscópicos consistem na presença de listras que irradiam para o piloro (“estômago em melancia”), lesões puntiformes difusas (mais comum em pacientes cirróticos) e lesão do tipo nodular. Já de forma histológica, os achados consistem em capilares mucosos dilatados e tortuosos, que com frequência estão ocluídos por trombos, e veias submucosas dilatadas, rodeadas por fibroblastos e hiperplasia fibromuscular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2021; MENG-YUAN, 2021).

O tratamento mais indicado para a GAVE, considerado primeira linha, é a terapia endoscópica com ablação, podendo ser realizada

através da coagulação com plasma de argônio ou ligadura elástica endoscópica. As terapias farmacológicas com ácido tranexâmico, talidomida e estrogênio/progesterona só devem ser usadas se as medidas endoscópicas falharem como método de interrupção do sangramento crônico (SELINGER & ANG, 2008; MENG-YUAN *et al.*, 2021; CHAVES *et al.*, 2021). Os principais efeitos adversos da coagulação com plasma de argônio consistem na sepse, pólipos gástricos hiperplásicos e Síndrome de Mallory-Weiss (MENG-YUAN, 2021). Há ainda o tratamento de ressecção cirúrgica que possui chance de resolução completa da GAVE, no entanto, é um método invasivo cujo risco é elevado para complicações pós-operatórias (ZEPEDA-GÓMEZ *et al.*, 2017).

O objetivo deste capítulo é caracterizar a GAVE e demonstrar sua forma de apresentação a fim de auxiliar no seu reconhecimento correto e manejo, visto que se trata de uma patologia pouco conhecida e que pode gerar morbidade ao paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologia da pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da base de dados do SciELO, PubMed, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva, Sociedade Brasileira de Gastroenterologia, Sociedade Brasileira do Aparelho Digestivo e o Tratado de Medicina Interna (Harrison). Devido à raridade do caso, foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, publicados no período de 2006 a 2022. Os critérios utilizados para incluir os artigos e serem analisados no trabalho foram os seguintes termos: “*Gastric antral vascular ectasia*”, “GAVE” e “anemia”. Os critérios de

exclusão foram artigos não disponíveis na íntegra e duplicados.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Definição

A Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE), também conhecida como “estômago em melancia”, é uma condição incomum de sangramento gastrointestinal alto e de anemia crônica, caracterizada pela presença de lesões vasculares localizadas no antro gástrico (MENGYUAN *et al.*, 2021; NGUYEN *et al.*, 2009; HIRSCH *et al.*, 2022). Ela foi relatada pela primeira vez por Rider em 1953. Após três décadas, em 1984, Jabbarei e seus colegas descreveram o termo “estômago em melancia” e explicaram sua aparência endoscópica clássica (SANCHEZ, 2018).

Epidemiologia

É responsável por cerca de 4% dos casos de sangramento não varicoso do trato gastrointestinal superior e pode estar presente em aproximadamente 6 a 14% dos pacientes com cirrose hepática (SELINGER & ANG, 2008; HIRSCH *et al.*, 2022). Cerca de 62% dos pacientes necessitarão de transfusão sanguínea devido ao quadro de anemia crônica desencadeada pela doença (HIRSCH *et al.*, 2022). Acomete, principalmente, o sexo feminino e a população idosa, em torno de 73 anos de idade para as mulheres e 65 anos para os homens (MENGYUAN *et al.*, 2021; NGUYEN *et al.*, 2009; HIRSCH *et al.*, 2022; SANCHEZ *et al.*, 2018; KICHLOO *et al.*, 2021). Há uma estimativa que 71% dos pacientes com GAVE de origem não cirrótica são mulheres com aproximadamente 70 anos e 75% dos pacientes cirróticos com GAVE são homens em torno de 60 anos (NAIDU *et al.*, 2014).

Fisiopatologia e etiologia

É considerada uma anormalidade adquirida que resulta na ectasia da mucosa gástrica e da microvasculatura (RAYMONDI *et al.*, 2018). No entanto, sua fisiopatologia é pouco conhecida e a maior parte das teorias são baseadas nos casos clínicos e estudos pequenos, com cerca de até 15 casos. Acredita-se que a contração anormal de ondas gástricas induz ao prolapso ou intussuscepção da mucosa antral do estômago para o piloro de forma crônica e recorrente, causando hiperplasia fibromuscular e ectasia vascular. A contração do antro gástrico de forma descoordenada causa alongamento e dilatação dos vasos da mucosa resultando nos vasos ectásicos da GAVE. Além disso, entende-se que o desequilíbrio de mediadores vasoativos e angiogênicos estão envolvidos na patogênese da doença, tais como prostaglandina E2, peptídeo intestinal vasoativo, 5-hidroxitriptamina e gastrina (HIRSCH *et al.*, 2022; NAIDU *et al.*, 2014). Essas substâncias são secretadas pelas células neuroendócrinas circundantes e podem resultar em mau funcionamento dos esfíncteres pré-capilares que por sua vez, resulta em vasodilatação, ectasia e maior propensão para sangramento. Os níveis elevados de gastrina foram observados em vários casos, o que pode explicar a angiodisplasia (NAIDU *et al.*, 2014).

Encontra-se associada a doenças sistêmicas assim como: distúrbios do tecido conjuntivo (como a esclerose sistêmica), cirrose hepática, transplante de medula óssea, insuficiência renal crônica e enfermidades cardíacas crônicas (SELINGER & ANG, 2008; SANCHEZ *et al.*, 2018). Cerca de 30% dos pacientes com GAVE apresentam cirrose hepática. No entanto, foi visto que a hipertensão portal não possui um

papel importante no desenvolvimento da doença, pois não há uma relação entre o grau de ectasia vascular e o grau de hipertensão portal. Já nos pacientes não cirróticos, as condições clínicas mais encontradas relacionadas à GAVE são as doenças autoimunes do tecido conjuntivo, fenômeno de Raynaud e esclerodactilia (SELINGER & ANG, 2008). Dada à diversidade de condições associadas, é pouco provável que exista apenas uma etiologia para a doença (NAIDU *et al.*, 2014).

Diagnóstico

É feito, geralmente, através da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e pode se apresentar de três formas diferentes: faixas planas, lineares e eritematosas de vasos ectásicos que irradiam para o piloro (padrão clássico de "estômago em melancia", mais comum em pacientes que não possuem cirrose hepática); lesões puntiformes difusas, onde a ectasia se manifesta como angiomas antrais difusos (mais comum em pacientes cirróticos) e tipo nodular. Nos casos de incerteza do diagnóstico, é necessária a avaliação histológica (SELINGER & ANG, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2021; NAIDU *et al.*, 2021). Quanto à histologia, é descrita como hiperplasia da mucosa com ectasia capilar e trombose, hiperplasia fibromuscular da lâmina própria e vasos anormais na submucosa e mucosa (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2021) Sendo assim, pode-se afirmar que a apresentação de colunas visíveis de vasos tortuosos vermelhos ao longo das dobras longitudinais do antro são patognomônicas de GAVE e descrevem a condição chamada de "estômago em melancia" (SELINGER & ANG, 2008) (**Figura 4.1**).

Figura 4.1. Apresentação endoscópica da GAVE



Fonte: SILVA, 2019.

Tratamento

O tratamento da GAVE inclui farmacoterapia, endoscopia e cirurgia. A opção terapêutica mais comum e considerada primeira linha é a terapia endoscópica com coagulação por plasma de argônio (APC), cujo método possui um sucesso de cerca de 40 a 100%, porém, geralmente, necessita de uma série de sessões de tratamento pelo risco de recidiva (**Figura 4.2**). A terapia endoscópica com ablação por radiofrequência (RFA) e ligadura elástica endoscópica (EBL) possuem sucesso terapêutico respectivamente de 90 - 100% e 77,8 - 100% e seus riscos de recidiva são de 21,4 - 33,3% e 8,3 - 48,1%, respectivamente. Os principais efeitos adversos ligados à APC são pólipos gástricos hiperplásicos e sepse. Já a EBL possui efeitos adversos raros e mais leves como náuseas, vômitos e dor abdominal. A EBL e a RFA são terapias cada vez mais utilizadas como alternativas em pacientes com a GAVE refratária. Por sua vez, a farmacoterapia com estrogênio e/ou progesterona, ácido tranexâmico e talidomida não possuem eficácia confirmada, apenas são apresentados em relatos de caso, devendo ser usados quando ocorre falha no tratamento endoscópico. A cirurgia como medida de intervenção só passa a ser considerada como método quando o tratamento conservador pela endoscopia for ineficaz visto que está associado

a uma elevada mortalidade (MENGYUAN, 2021; NAIDU *et al.*, 2014).

Figura 4.2. Tratamento endoscópico com coagulação de plasma argônio (APC)

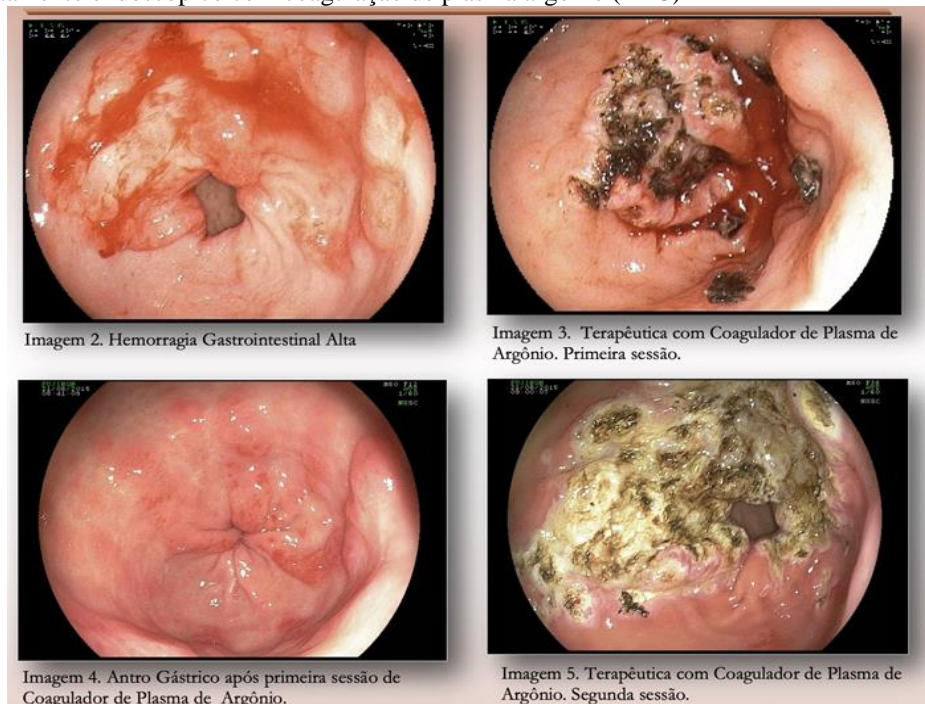


Imagem 2. Hemorragia Gastrointestinal Alta

Imagem 3. Terapêutica com Coagulador de Plasma de Argônio. Primeira sessão.

Imagem 4. Antro Gástrico após primeira sessão de Coagulador de Plasma de Argônio.

Imagem 5. Terapêutica com Coagulador de Plasma de Argônio. Segunda sessão.

Fonte: RIBAS *et al.*, 2015.

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da GAVE é a Gastropatia portal hipertensiva (GPH) (SELINGER & ANG, 2008). Nos pacientes com cirrose hepática ou com outras apresentações de hipertensão portal, pode ocorrer dúvida quanto à característica da EDA. Entretanto, são patologias distintas e com manejo diferentes, necessitando de mais um método de distinção, sendo a biópsia o principal meio de escolha. A GAVE é comumente restrita ao antro gástrico e, em geral, surge nos pacientes com hepatopatias mais graves, maior perda sanguínea, níveis séricos de gastrina mais baixos e maior incidência de escleroterapia prévia. Já a GPH gera alterações no fundo e corpo gástrico. Além disso, na biópsia da GAVE podem estar presentes trombos microvasculares, ectasia vascular, proliferação de células fusiformes e fibro-hialinose em região de antro (SELINGER *et al.*, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA, 2021).

DISCUSSÃO

A Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE) é caracterizada pela presença de lesões vasculares presentes em faixas longitudinais ao longo do antro gástrico (NAIDU *et al.*, 2014). Como parte de sua epidemiologia, sabe-se que o acometimento mais comum surge em mulheres e idosos, em torno dos 73 anos. É uma causa pouco frequente de hemorragia digestiva alta (HDA) e de anemia crônica, podendo manifestar-se através de melena ou sangue oculto nas fezes (SELINGER & ANG, 2008; NAIDU *et al.*, 2014).

Dentre as causas mais comuns de GAVE, tem-se a cirrose hepática, patologias cardíacas, insuficiência renal crônica e doenças do tecido conjuntivo como a esclerose sistêmica. Endoscopicamente, pode ser dividida em três subtipos, sendo a apresentação padrão aquela com a presença de faixas planas, lineares e eritematosas de vasos ectasiados no antro que

irradiam para o piloro, bem característica de pacientes que não possuem cirrose hepática (NAIDU *et al.*, 2014).

A gastropatia portal hipertensiva (GPH) é um importante diagnóstico diferencial da GAVE. Apesar das manifestações clínicas semelhantes, sua fisiopatologia e manejo são diferentes. A GPH é uma lesão vascular decorrente do aumento do fluxo sanguíneo desencadeado pela hipertensão portal em pacientes com cirrose hepática ou trombose de veia porta, e enquanto o tratamento da GAVE é majoritariamente endoscópico, o pilar do manejo da GPH é baseado em medidas farmacológicas (CHAVES *et al.*, 2006; ZEPEDA *et al.*, 2017).

O tratamento mais indicado para a GAVE, considerado primeira linha, é a terapia endoscópica com ablação, podendo ser realizada através da coagulação com plasma de argônio ou ligadura elástica. Em caso de falha no tratamento endoscópico, a terapia farmacológica pode ser uma alternativa como método de interrupção do sangramento crônico. Os fármacos utilizados

incluem: ácido tranexâmico, talidomida e estrogênio/progesterona. O tratamento cirúrgico oferece resolução completa da lesão vascular, no entanto, é um método invasivo, com risco elevado para complicações pós-operatórias (SELINGER & ANG, 2008; MENGYUAN *et al.*, 2021; PIZZUTO & ELLUL & SHOUKRY, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A GAVE é uma condição rara, com manifestações clínicas inespecíficas e pouco conhecidas.

Pela raridade desta condição, supõe-se que grande parte dos casos são subnotificados devido ao não conhecimento da patologia. Sendo assim, o estudo e atendimento acerca da doença, e da sua apresentação endoscópica de "estômago em melancia", é de extrema importância para o seu diagnóstico, prognóstico e acompanhamento corretos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAVES D.M. *et al.* Watermelon stomach: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. Ectasia vascular do antro gástrico ("watermelon stomach"): aspectos clínicos e tratamento com coagulação com plasma de argônio. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 43, n.3, p.191. 2006.
- HIRSCH B, *et al.* Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 68, n. 2, p.125, 2022.
- KICHLOO A, *et al.* Gastric Antral Vascular Ectasia: Trends of Hospitalizations, Biodemographic Characteristics, and Outcomes With Watermelon Stomach. *Gastroenterology Research* v. 14, n.2, p. 104, 2021.
- MENGYUAN, P. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, v. 12, 2021.
- MENGYUAN, P. *et al.* Pharmacotherapy for the Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia: A Narrative Review. *Pharmacotherapy for the Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia: A Narrative Review. Advances in therapy*, v. 38, n. 10, p. 5065, 2021.
- NAIDU H. *et al.* Gastric antral vascular ectasia: the evolution of therapeutic modalities. *Gastric antral vascular ectasia: the evolution of therapeutic modalities. Endoscopy International Open*, v. 2, n.2, p. 67, 2014.
- NGUYEN H, *et al.* Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach)-an enigmatic and often-overlooked cause of gastrointestinal bleeding in the elderly. *The Permanente Journal*, v. 13, n. 4, p. 46, 2009.
- PIZZUTO M. & ELLUL S. & SHOUKRY M. Gastric antral vascular ectasia in children, rare presentation. *Gastric antral vascular ectasia in children, rare presentation. BMJ Case Reports*, v.13, n. 11, p. e236896, 2020.
- RAYMONDI R. *et al.* Ectasia Vascular do Antro Gástrico (Estômago em Melancia) – um Relato de Caso. Autores. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 47, n. 3, p. 204, 2018.
- RIBAS C.J. *et al.* Ectasia Vascular do Antro Gástrico (Estômago em Melancia) - um Relato de Caso. Universidade do Vale do Itajaí, 2015. Disponível em: <<https://clinicamedica2015.iweventos.com.br/upload/trabalhos/tVvy0osYLOSjJawftbDlpKPAj737.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- SANCHEZ G.N.L. Ectasia vascular antral gástrica. *Presentación clínica y manejo terapéutico. SCIELO [Internet]*, p. 1, 2018.
- SELINGER C.P. & ANG Y.S. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion*, v. 77, n. 2, p.131, 2008.
- SILVA O. *Gastropatias. Endoscopia Terapêutica*, 2019. Disponível em: <<https://endoscopiaterapeutica.com.br/novo-gastropatias/>>. Acesso em: 8, jun. 2023.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA. Tratamento Endoscópico de Ectasia Vascular Antral Gástrica (GAVE). Associação Médica Brasileira [Internet], 2021. Disponível em: <<https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/tratamento-endoscopico-de-ectasia-final-22.03.2021.pdf>>. Acesso em: 8 jun. 2023.
- ZEPEDA-GÓMEZ S. *et al.* Endoscopic Treatment for Gastric Antral Vascular Ectasia: Current Options Ectasia Vascular do Antro Gástrico (GAVE): Opções Atuais. *Ectasia Vascular do Antro Gástrico (GAVE): Opções Atuais. GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 4, 2017.

CAPÍTULO 5

VARIZES ESOFÁGICAS POR CIRROSE HEPÁTICA

BEATRIZ AZEVEDO RIBERA¹
ANDREIA LEÃO BENTO DE SOUZA¹
PITER PICOLE SILVA DE SOUSA²
ANDREIA DA SILVA COSTA¹
MAYANA BASTOS DE SOUZA ANDRADE²
GABRIELA IBIAPINO DA SILVA¹
GABRIEL SILVA DE OLIVEIRA¹
LIANA MIRANDA PEREIRA¹
YANNI FLORES ALENCAR¹
NICOLAS PEREIRA DE BRITO¹
BÁRBARA BARBOSA PIRES¹
ANA MARIA BEZERRA RAMOS¹
MARIANA BOBATO PULGATTI³
ISABELI MARIA MANSANO PARDI¹
CLEBER QUEIROZ LEITE⁴

¹ Discente em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL).

² Discente em Medicina pelo Centro Universitário Aparício de Carvalho (FIMCA).

³ Discente em Medicina pela Universidade Federal de Rondônia (UNIR).

⁴ Graduado em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL). Docente pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR).

Palavras-chave
Cirrose hepática; Varizes esofágicas; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é uma alteração da arquitetura interna do fígado, que ocorre quando há um dano de maneira repetida e contínua do órgão. Nesse caso, o tecido hepático normal é permanentemente substituído por tecido cicatricial não funcional (GONÇALVES *et al.*, 2021). Assim, a principal causa que leva a cirrose são as doenças crônicas: a hepatite C, a hepatite B, o álcool e a doença hepática não gordurosa. Para identificação e estratificação da gravidade da cirrose hepática nesses pacientes, é utilizada a classificação de Child-Pugh, através de critérios clínicos (SANTOS FILHO *et al.*, 2022).

Inicialmente, o fígado sofre alteração da sua forma, que ocorre de modo assintomático. Nessa fase, a cirrose é dita compensada. Entretanto, com o avançar da doença, o fígado não funciona de forma adequada, chegando na fase descompensada, que é sintomática (GONÇALVES *et al.*, 2021). Diante disso, a primeira alteração que ocorre é a hipertensão portal, resultado do aumento do fluxo sanguíneo nos vasos do abdômen e da maior resistência ao fluxo pela alteração da arquitetura do fígado na cirrose. Isso pode levar a formação de varizes no esôfago, que se dilatam, podendo romper e causar sangramento digestivo (IBRAFIG, 2018).

Nesse cenário, é de grande importância o rastreamento de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal. De acordo com o 1º Consenso de Hemorragia Digestiva Alta Varicosa, o rastreamento deve ser feito em todo paciente cirrótico no momento do diagnóstico, independentemente do grau de comprometimento da função hepática, por meio da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) (SBH, 2011).

Durante a avaliação endoscópica, as varizes deverão ser classificadas pelo tamanho, sendo de fino, médio ou grosso calibre, além da presença da descrição de sinais vermelhos, os chamados

“*red spots*” (BORGIO *et al.*, 2019). Dessa forma, é avaliada a intervenção, que pode ser de forma profilática, a fim de evitar o surgimento de varizes ou seu crescimento, de modo a evitar sangramento digestivo alto em cirróticos, podendo ser profilaxias em forma primária ou secundária. Além disso, é possível a intervenção de urgência com uso do balão de Sengstaken Blakemore e do *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (COELHO *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo fornecer uma análise aprofundada da literatura sobre varizes esofágicas associadas à cirrose hepática, abordando dados epidemiológicos, fisiopatologia, sinais e sintomas, prevenção, diagnóstico e tratamento. A proposta é ampliar, atualizar e fomentar a pesquisa científica no campo da gastroenterologia e hepatologia, visando uma compreensão abrangente dessa complicação específica da cirrose hepática.

MÉTODOS

Para atingir esse objetivo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, por meio da busca de artigos indexados nas bases de dados SciELO, Lilacs, PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “Cirrose hepática”, “Varizes esofágicas”, “Diagnóstico” e “Tratamento”. A seleção dos artigos foi restrita aos últimos 10 anos, considerando apenas aqueles escritos em português, espanhol e inglês, e que estavam disponíveis na íntegra e de forma gratuita. Contudo, foram utilizados também artigos fora do período temporal selecionado que traziam estudos originais envolvendo procedimentos realizados em seres humanos, para fomentar a análise dos dados.

FISIOPATOLOGIA

Ao se referir a cirrose hepática, é notório que se trata de uma doença de curso insidioso, visto

que de início, a progressão é assintomática. O fígado de um paciente cirrótico, apresenta mecanismos de compensação à medida em que o tecido sofre fibrose e a circulação enterohepática fica comprometida (FONSECA *et al.*, 2022). A pressão intravascular de vasos adjacentes aumenta, e esse quadro, com a posterior cronificação da doença, gera a conhecida hipertensão portal (LABRECQUE *et al.*, 2015).

Desse modo, o sistema venoso porta-hepático é considerado de baixa pressão. À medida em que há tecido comprometido no fígado e esse vai perdendo sua capacidade de irrigação, essa pressão tende a subir, o que pode levar ao quadro de hipertensão portal (> 10mmHg) que acende um alerta para o surgimento de varizes esofágicas (VE). Tais varizes, características fisiopatológicas de uma hipertensão portal descompensada, quando sofrem ação de pressões superiores a 12 mmHg, estão predispostas ao rompimento (COELHO *et al.*, 2014).

Nesse contexto, a hipertensão portal provoca um desvio do fluxo sanguíneo para os sistemas colaterais ao fígado, o que leva ao desenvolvimento das varizes esofagianas. Tendo em vista essa correlação, as VEs devem ser classificadas em pequeno (≤ 5 mm) ou grosso calibre (> 5 mm) o que leva ao prognóstico de possível hemorragia digestiva alta (SANTOS & ORTOLAN, 2020). Em relação à progressão da doença, as VEs que possuem origem relacionada à hipertensão portal geralmente surgem na região de junção esofagogástrica e tendem a se expandir em direção proximal do esôfago (COELHO *et al.*, 2014). A coloração encontrada na imagem endoscópica possui grande relevância para definir o estadiamento do quadro das varizes. A presença de sinais avermelhados nas superfícies das varizes mostra a dilatação de vênulas superficiais (GONÇALVES *et al.*, 2021).

Em relação à evolução natural da doença, a hemorragia digestiva alta é o prognóstico mais agudo, apresentando alta morbimortalidade (cerca de 10 a 20% em seis semanas). Procedimentos endoscópicos e terapia medicamentosa com betabloqueadores fazem parte do protocolo de profilaxia primária e secundária para evitar a evolução a uma hemorragia, que apresenta um manejo complexo (AVERBACH *et al.*, 2020).

SINAIS E SINTOMAS

A habilidade de reconhecer e interpretar corretamente os sinais e sintomas clínicos está diretamente associada às conclusões válidas e ao sucesso no manejo das doenças (LOPES *et al.*, 2019). Essa habilidade é uma competência essencial para os profissionais da saúde, possibilitando uma abordagem eficaz no cuidado e tratamento dos pacientes (BORGIO *et al.*, 2019). Diante disso, é válido ressaltar que o quadro clínico sintomatológico das varizes surge quando há uma diferença de pressão entre as veias portal e hepática, uma vez que excede 12 mmHg, podendo se formar em qualquer segmento do tubo digestivo, contudo, a maior parte se manifesta no terço inferior do esôfago (SANYAL & BAJAJ, 2012).

No caso das varizes esofágicas, são notados alguns sintomas clínicos importantes que devem ser vistos tanto pelo paciente quanto pelo profissional de saúde que o acompanha, dentre eles, êmese sanguinolenta, fezes escurecidas e com odor forte, palidez ou icterícia, tontura; fraqueza, sensação de mal-estar, edema abdominal, edema em membros inferiores e taquipneia (BIANCINI *et al.*, 2022).

Em pacientes cirróticos, aproximadamente metade desenvolve varizes esofágicas (GARCIA-TSAO & BOSH, 2010). Dentro dessa população, de 25 a 40% dos pacientes apresentaram risco de sangramento. O primeiro episódio de sangramento está associado a uma

taxa de mortalidade de 50% (JALAN & HAYES, 2000). Após sobreviverem ao primeiro episódio hemorrágico, mais da metade dos pacientes apresentam um novo episódio de sangramento dentro de um ano. É importante destacar que o risco máximo de uma nova hemorragia ocorre nos primeiros dias imediatamente após o sangramento ativo, com uma diminuição gradual ao longo das seis semanas seguintes (KARSAN *et al.*, 2005).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do quadro de varizes esofágicas tem aumentado no Brasil na última década, com predomínio nas regiões Sul e Sudeste (cerca de 77%), onde também se concentra a maior taxa de óbitos, que somam aproximadamente 83% dos registros nos anos de 2016 a 2020 (SANTOS *et al.*, 2022).

A presença de varizes esofágicas em paciente com cirrose hepática alterna de acordo com a função metabólica do fígado. De acordo com a classificação de Child-Pugh, somente 30% dos pacientes compensados (Child A) apresentam varizes, enquanto os descompensados (Child B e C) representam aproximadamente 60% dos casos (BITTENCOURT *et al.*, 2010). Ainda, podem apresentar quadro de progressão das varizes, de acordo com a evolução e agravamento da doença, como observado em 12% das de varizes de fino calibre em um ano de doença e em até 31% em três anos (MERLI *et al.*, 2003).

Foi demonstrado que a taxa de mortalidade por varizes esofágicas é de aproximadamente 21%, predominantemente do sexo masculino (SANTOS & ORTOLAN, 2020), fato relacionado a maior prevalência deste grupo para casos de cirrose, por razões ligadas a hábitos etílicos, que, historicamente, estão mais relacionados ao sexo masculino (CHALASANI *et al.*, 2003).

PREVENÇÃO

Há o reconhecimento pela sociedade de que saúde não é uma conquista, nem uma responsabilidade exclusiva do setor, mas o resultado de um conjunto de fatores sociais, psicológicos e culturais, que se articulam de forma particular em cada sociedade, a partir de conjunturas específicas, o que possibilita a existência de sociedades mais ou menos saudáveis (SANTOS *et al.*, 2022). A promoção da saúde, a prevenção de doenças e o tratamento e a reabilitação das enfermidades são as três principais estratégias para intervir no processo saúde-doença (GONÇALVES *et al.*, 2021). Essas estratégias encontram-se situadas em campos de conhecimento bastante complexos e esforçados integrados para levá-las a melhorar a saúde das pessoas (ARAÚJO & ASSUNÇÃO, 2004).

Com relação à profilaxia pré-primária, não existem estratégias específicas; a melhor recomendação é o tratamento da doença de base. Com isso, nota-se que a melhor forma de prevenir as varizes esofágicas causadas por cirrose hepática, dá-se pela prevenção à cirrose (COELHO *et al.*, 2014).

Dessa forma, a prevenção e o tratamento da cirrose será o mais efetivo método de prevenção de varizes esofágicas por cirrose hepática (SANTOS *et al.*, 2022). O transplante de fígado é o único tratamento curativo para esta doença hepática, quando em caráter terminal. Estratégias podem ser adotadas com o intuito de prevenir a cirrose. É sabido que 70 a 80% das doenças hepáticas terminais são causadas pelo consumo excessivo de álcool e por hepatites virais, que são doenças passíveis de prevenção (GONÇALVES *et al.*, 2021). No que tange às hepatites virais, destaca-se as dos tipos B e C, que têm impacto direto na saúde pública, que apresentam possibilidades de prevenção por

vacina (hepatite B) e tratamento completo com poder curativo (hepatite C) (SILVA *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico das varizes esofágicas deve se basear nos hábitos de vida do paciente, características clínicas que se pode apresentar e a etiologia das varizes esofágicas (GONÇALVES *et al.*, 2021). Ainda que geralmente assintomáticas, as manifestações clínicas mais preocupantes das varizes que são relatadas como queixa principal durante o atendimento são: êmese sanguinolenta e fezes escuras e fétidas (sangue oculto nas fezes) (BORGIO *et al.*, 2019). Partindo desse princípio, o exame mais comum para a verificação de varizes esofágicas é a endoscopia, sendo que nela as varizes se apresentarão com um aspecto vultuoso e tortuoso, distal do esôfago e proximal do estômago (LOPES *et al.*, 2019). A depender do estágio da doença, pode-se observar uma mucosa íntegra, ulcerada ou em fase necrótica (ROBBINS *et al.*, 2014).

A investigação complementar da doença leva em conta sua etiologia, a hipertensão portal (aumento da resistência hepática ao fluxo sanguíneo eferente ao órgão, acarretando um acúmulo volêmico nas estruturas venosas que desembocam na veia porta), proveniente da cirrose hepática, onde a clínica se apresenta com aspecto de cabeça de medusa no abdômen, esplenomegalia, astenia, palidez ou icterícia, hemorróidas, sangramentos, entre outros sintomas (PORTH & MATFIN, 2010).

Os exames laboratoriais que podem instruir o estudo do fígado são AST, ALT e lactato desidrogenase, que indicam lesão hepática; fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total e frações, que podem avaliar o fluxo biliar; e para a avaliação da produção e síntese hepática, marcadores como a albumina e fatores de coagulação

são úteis, além da biópsia (VASCONCELOS, 2022).

Para exames de imagem, a ultrassonografia (USG) é indicada para averiguação inicial, porém, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RNM) também são de alternativas devido à capacidade de avaliar parênquima, estruturas adjacentes, volume, densidade, vascularização e possíveis massas do órgão rastreado (LOPES *et al.*, 2019).

Para o manejo agudo de sangramentos por varizes esofágicas, primariamente faz-se a estabilização hemodinâmica do paciente e, caso haja necessidade, transfusão sanguínea (VASCONCELOS, 2022). Além disso, o uso de drogas que diminuem o fluxo sanguíneo pelo sistema porta também é indicado, como drogas vasoativas (pela ação de dilatação) e a somatostatina (que causa vasoconstrição esplâncnica seletiva e reduz a secreção gástrica, impedindo a destruição de coágulos já formados) (GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 2010).

Durante uma situação de emergência, é comum o uso de TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*), uma técnica que visa a cateterização da veia hepática e a instalação de um *stent*, que reduzirá a hipertensão portal aumentando o retorno venoso a veia cava inferior (GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 2010).

Em relação ao manejo mais tardio, têm-se: ligadura elástica como tratamento preferencial, que baseia-se na endoscopia com ligadura que estrangula a variz, reduzindo sua chance de sangramento e mortalidade do paciente (VADERA *et al.*, 2019); escleroterapia, uma forma de injeção de substância por meio endoscópico, que causa a fibrose da variz, diminuindo sua propensão a se romper (GANA *et al.*, 2020); utilização de alça pré-amarrada com fio de poliamida, que se baseia no mesmo sentido da ligadura elástica, o estrangulamento da variz,

sendo seguro, eficaz, acessível e de baixo custo (LOPES *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

A cirrose hepática é uma condição grave e progressiva que resulta em danos irreversíveis ao fígado, levando à formação de tecido cicatricial não funcional. Assim, o rastreamento de varizes esofágicas em pacientes com hipertensão portal é crucial para a identificação precoce e a prevenção de complicações graves, como sangramento digestivo alto. O manejo das varizes pode ser realizado de forma profilática, visando prevenir o aparecimento e o crescimento

dessas lesões, ou de forma emergencial, utilizando dispositivos como o balão de Sengstaken-Blakemore ou o *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico.

Diante do exposto, pode-se concluir que o manejo das varizes esofágicas em pacientes com cirrose hepática é um processo complexo que abrange várias etapas, desde rastreamento e classificação até prevenção de sangramentos e tratamento da doença. É evidente, portanto, a importância de um manejo adequado visando proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.R.N. & ASSUNÇÃO, R.S. A atuação do agente comunitário de saúde na promoção da saúde e na prevenção de doenças. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 57, p. 19, 2004.
- AVERBACH, M. *et al.* Atlas de endoscopia digestiva da SOBED. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2020.
- BIANCINI, C.C. *et al.* Concomitância da hemorragia digestiva alta com varizes esofágicas recorrente de Hipertensão portal. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 74826, 2022.
- BITTENCOURT, P.L. *et al.* Hemorragia varicosa: relatório da reunião de consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 47, p. 202, 2010.
- BORGO, C.M. *et al.* Cirrose hepática e suas principais complicações: conhecimento direcionado ao farmacêutico. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 1, p. 73, 2019.
- CHALASANI, N. *et al.* Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 98, p. 653, 2003.
- COELHO, F.F. *et al.* Management of variceal hemorrhage: current concepts. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 27, p. 138, 2014.
- FONSECA, G.S.G.B. *et al.* Cirrose hepática e suas principais etiologias: revisão da literatura. *E-Acadêmica*, v. 3, e8332249, 2022.
- GANNA, J.C. *et al.* Band ligation versus sclerotherapy for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding in children with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2021, 2020.
- GARCÍA-PAGÁN, J.C. *et al.* Early Use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *New England Journal of Medicine*, v. 362, p. 2370, 2010.
- GARCIA-TSAO, G. & BOSCH, J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, v. 362, p. 823, 2010.
- GONÇALVES, B.C. *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica: evolução e risco de desenvolvimento de cirrose hepática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, e7036, 2021.
- INSTITUTO BRASILEIRO DO FÍGADO - IBRAFIG. Cartilha sobre Cirrose. Tudo sobre o fígado, 19 ago. 2018. Disponível em: <https://tudosobrefigado.com.br/doencas-mais-comuns/cirrose/cartilha-cirrose/>. Acesso em: 4 maio 2023.
- JALAN, R. & HAYES, P.C. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *BSG Guidelines in Gastroenterology*, 2000.
- KARSAN, H.A. *et al.* Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 50, p. 399, 2005.
- LABRECQUE, D. *et al.* Varizes esofágicas. *World Gastroenterology Organisation*, jan. 2015. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/esophageal-varices/esophageal-varices-portuguese>. Acesso em: 18 jul. 2023.
- LOPES, J.R.B. *et al.* Abordagem das varizes de esôfago no paciente pediátrico cirrótico: rastreamento, profilaxia primária e conduta no sangramento agudo. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 29, p. S15, 2019.
- MERLI, M. *et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *Journal of Hepatology*, v. 38, p. 266, 2003.
- PORTH, C.M. & MATFIN, G. *Fisiopatologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.
- ROBBINS, S.L. *et al.* *Patologia: Bases Patológicas das doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- SANTOS, M.C. & ORTOLAN, G.L. Análise da prevalência de varizes esofágicas em pacientes internados por hemorragia digestiva alta no HURCG. *Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 26, p. 100, 2020.
- SANTOS, S.O. *et al.* Aspectos epidemiológicos do tratamento cirúrgico das varizes esofágicas entre 2016-2022 no Brasil. *Research, Society and Development*, v. 11, e174111738509, 2022.
- SANTOS FILHO, S.R.F. *et al.* Fatores de risco e prevenção primária da hemorragia digestiva alta: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, e33511324681, 2022.
- SANYAL, A.J. & BAJAJ, J.S. Prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *UpToDate*, jun. 2012. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-recurrent-variceal-hemorrhage-inpatients-withcirrhosis?source=search_result&search=General+principles+of+the+management+of+variceal+hemorrhage&selectedTitle=4~150. Acesso em: 03 jun. 2023.
- SILVA, A.S. *et al.* Chronic liver disease prevention strategies and liver transplantation. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 21, p. 79, 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA - SBH. Hemorragia digestiva alta varicosa: Relatório do 1º Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, v. 30, 2011. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/pdf/consensos/consenso1.pdf>. Acesso em: 4 maio 2023.

VADERA, S. *et al.* Band ligation versus no intervention for primary prevention of upper gastrointestinal bleeding in adults with cirrhosis and oesophageal varices. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 6, 2019.

VASCONCELOS, R.B. Função hepática: marcadores bioquímicos da função hepática [produção didática]. Gama: UNICEPLAC, 2022.

CAPÍTULO 6

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

ANA CAROLINA ALVES MINEIRO¹
LARA GARCIA MAGALHÃES²
MARINA BUENO DE CASTILHO SILVA³

¹ Discente – Medicina Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ-CCO).

² Discente – Medicina Faculdade Ciências Médicas De Minas Gerais (FCMMG).

³ Discente – Medicina Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH).

Palavras-chave

Doença do refluxo gastroesofágico; Fisiopatologia; Manejo.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é a doença esofágica mais comum e uma das doenças digestivas mais frequentes na prática médica, sendo considerada uma condição crônica. É provocada pela falha nos fatores de proteção, como barreira antirrefluxo, mecanismos de depuração intraluminal e resistência intrínseca do epitélio esofágico. Dessa forma, ocorre o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago, laringe, cavidade oral ou pulmão devido a alterações anatômicas e funcionais do esfíncter esofágico inferior (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021; MEIRA *et al.*, 2019).

A DRGE representa um grande problema de saúde pública por seu grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, possuindo uma prevalência de aproximadamente 7,3% da população do Brasil.

Os principais sintomas são pirose, regurgitação, tosse, distúrbios de sono, broncoespasmos, laringite e otite. Pode se manifestar em duas formas clínicas, sendo elas a forma não erosiva, que se caracteriza pelo surgimento de sintomas sem o aparecimento de lesões esofágicas visualizadas pela endoscopia, e em forma erosiva, na qual ocorrem os sintomas associados a alterações endoscópicas (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021; MEIRA *et al.*, 2019).

Para o diagnóstico dessa condição crônica, o clínico deve se atentar ao amplo espectro de manifestações clínicas e aos diferentes graus e formas de apresentação. Deve-se associar a anamnese e o exame físico com a realização de exames complementares, como a endoscopia digestiva alta, a manometria esofágica, a pHmetria e o exame radiológico contrastado do esôfago (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

Já o tratamento da DRGE deve se basear em terapia medicamentosa, que visa a melhora dos

sintomas e das lesões, além de evitar complicações, e em mudanças do estilo de vida, que podem ajudar na redução dos sintomas (YOUNG *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise, com base em uma revisão de literatura, dos principais aspectos da doença do refluxo gastroesofágico, com enfoque na fisiopatologia, nos diferentes métodos de realização do diagnóstico, de exames complementares e no tratamento, reforçando a importância de os profissionais médicos compreenderem como deve ser o manejo e a gestão de um paciente com sintomas compatíveis da DRGE, principalmente devido à prevalência relevante dessa doença no país.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura acerca da doença do refluxo gastroesofágico, realizada no período de maio e junho de 2023, por meio de pesquisas na base de dados SciELO e Pubmed. Foram utilizados os descritores doença do refluxo gastroesofágico and/or fisiopatologia and/or fator de risco. Os critérios de seleção utilizados foram: artigos nos idiomas português e inglês, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Assim, foram utilizados para estudo e elaboração do trabalho um total de quatro artigos na íntegra.

Além disso, também foram utilizados na elaboração do estudo o livro *Gastroenterologia Essencial* (4ª edição), *e-books*, *guidelines* elaborados pela Organização Mundial de Gastroenterologia e materiais disponibilizados na plataforma digital *UpToDate*.

FISIOPATOLOGIA

Fatores protetores da mucosa esofágica

O mecanismo pelo qual o refluxo gastroesofágico se torna patológico é multifatorial e está

relacionado com uma sequência de eventos que envolve os principais fatores protetores do esôfago. Estes incluem a barreira antirrefluxo, os mecanismos de depuração intraluminal e a resistência intrínseca do epitélio esofágico.

A barreira antirrefluxo é uma zona anatômica na junção esofagogástrica (JEG), que compreende o esfíncter esofágico inferior (EEI), a crura diafragmática e ângulo de His (MORAES FILHO & DOMINGUES, 2019).

O EEI, também chamado de esfíncter interno, é um anel, formado por músculo liso, de 2 a 4 cm de extensão, cuja pressão de repouso varia de 10 a 30 mmHg. Esta zona de alta pressão é fundamental para que ele se mantenha fechado, em repouso. É influenciada pela crura diafragmática, que compõe o esfíncter externo, proporciona uma compressão extrínseca ao EEI e contribui com uma pressão de 5 a 10mmHg. Determinadas situações, como a deglutição e a distensão gástrica, proporcionam seu relaxamento, considerado um reflexo ativo, assintomático, de curta duração, mediado pelo nervo vago, que faz parte do mecanismo fisiológico do arroto. No entanto, pode haver o relaxamento transitório do EEI que, diferentemente daquele induzido pela deglutição, não está relacionado com as refeições, ocorre sem a contração faríngea e o peristaltismo esofágico associados e pode persistir por mais de 10 segundos (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

Por fim, a competência da barreira antirrefluxo é influenciada pelo ângulo agudo de His com a grande curvatura gástrica, formado pela entrada oblíqua do esôfago no estômago. Fisiologicamente, o conteúdo gástrico distende o fundo do estômago, aumentando a pressão na parte abdominal do esôfago por compressão extrínseca. Dessa forma, o ângulo de His atua

como uma válvula na prevenção do refluxo (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

A depuração intraluminal, também chamada de *clearance* esofágico, atua na eliminação do material refluxado, presente na luz do esôfago. É proporcionada por mecanismos químicos, como a saliva e a mucosa esofágica, cujo pH neutraliza o conteúdo residual, bem como por mecanismos físicos, ilustrados pelos movimentos peristálticos e pela gravidade (BRITO & MORETZSOHN, 2011).

A resistência intrínseca do epitélio esofágico é representada por três tipos de defesa, que asseguram a integridade da mucosa. A defesa pré-epitelial proporciona a barreira fisicoquímica, formada por bicarbonato, água e muco. Por sua vez, as junções intercelulares do epitélio estratificado pavimentoso compõem a barreira epitelial e impedem a retrodifusão de íons e de substâncias tamponadoras intersticiais. Em conclusão aos mecanismos protetores, tem-se a barreira pós-epitelial, na qual o sangue faz o aporte de oxigênio, de nutrientes e a remoção de metabólitos (BRITO & MORETZSOHN, 2011).

Haja vista os fatores protetores, pode ocorrer, em indivíduos saudáveis, o refluxo gastroesofágico fisiológico (RGE), caracterizado pelo retorno do suco gástrico para o interior do esôfago. Esta condição resulta da abertura rápida e transitória do EEI e é solucionada pelo *clearance* esofágico. Quando o retorno é em quantidades superiores às consideradas fisiológicas, de forma que a depuração intraluminal é incapaz de atuar adequadamente, observa-se a DRGE. Esta, por sua vez, é uma condição crônica que se desenvolve quando o refluxo do conteúdo gástrico causa sintomas, incômodos e/ou complicações, em função do desequilíbrio entre fatores protetores e agressivos (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

Fatores agressivos e que favorecem o desenvolvimento da DRGE

Incompetência da barreira antirrefluxo

Apesar de a minoria dos indivíduos com DRGE possuir o EII hipotenso (visualizado apenas nas formas graves da doença), o principal mecanismo fisiopatológico envolvido na DRGE é o seu relaxamento transitório (KAHRILAS, 2022). Esta redução abrupta na pressão do EII, mediada pela colecistocinina (CCK), o óxido nítrico, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), assim como o tabagismo, permite o refluxo do conteúdo estomacal ácido, que lesiona a mucosa esofágica (NORTON & PENNA, 2000).

A hérnia de hiato é definida pela migração proximal do esfíncter esofágico inferior em relação à crura diafragmática em função do enfraquecimento ou da ruptura do ligamento frenoesofágico (MORAES FILHO & DOMINGUES, 2019). Como provoca uma alteração morfológica na JEG, levando à diminuição na pressão do EII, pode suscitar episódios de refluxo. Além disso, a gravidade da doença e a refratariedade ao tratamento clínico se correlacionam com o tamanho da hérnia de hiato, destacando-se aquelas superiores a 3 cm. Por fim, também foi observada sua associação com tempos de depuração ácida prolongados em decúbito pela motilidade ineficaz do esôfago e pelo refluxo (DEL GRANDE *et al.*, 2018).

A obesidade é um fator de risco para a doença, já que aumenta a pressão intra-abdominal. Além disso, a obesidade distorce a anatomia da JEG, elemento fundamental para contenção do refluxo, levando a uma hérnia hiatal e à maior exposição ao conteúdo ácido. A pressão intra-abdominal também pode ser influenciada pelo uso de roupas apertadas ao nível do abdome (cintas) e pelo levantamento excessivo de peso (DEL GRANDE *et al.*, 2018).

É válido ressaltar que a azia ocorre em 30 a 50% das gestações e isso se deve à redução do

tônus do EEI pelo estrogênio e pela progesterona, bem como pelo fator mecânico (útero gravídico) (ZHANG *et al.*, 2019).

A DRGE também se relaciona às doenças pulmonares, como asma, fibrose pulmonar, tosse crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica. Isso ocorre, pois a doença provoca aspiração do conteúdo gástrico para as vias aéreas superiores e pulmões, ocasionando inflamação secundária (SOUZA, 2018).

Ineficácia dos mecanismos de depuração intraluminal

Como dito anteriormente, a depuração intraluminal é possível devido ao peristaltismo e à saliva. No entanto, no desenvolvimento da DRGE, ambos os agentes são considerados ineficientes, favorecendo episódios de refluxo e o prolongamento do tempo de *clearance*.

A diminuição do fluxo salivar se associa à síndrome de Sjögren, ao uso de medicamentos e à nicotina presente no tabaco. Além disso, como há redução da salivagem durante a noite e falta de ação da gravidade na posição supina, episódios de refluxo, no momento do sono, são duradouros e têm mais chance de lesionar a mucosa (BRITO & MORETZSOHN, 2011).

Por outro lado, a falta de ação do peristaltismo pode ser primária ou secundária. Quando primária, associa-se a distúrbios motores do esôfago, manifestados em contrações peristálticas falhadas ou hipotensas, que podem ocorrer por ação do alcoolismo. Quando secundária, relaciona-se a doenças (esclerodermia) e ao fluxo retrógrado (decorrente da hérnia hiatal) (BRITO & MORETZSOHN, 2011).

Defesa epitelial prejudicada

Dos agentes agressores à mucosa do esôfago e que desempenham papel relevante na fisiopatologia da Doença do Refluxo Gastroesofágico, destacam-se o aumento das junções

epiteliais e a ação do álcool e do conteúdo duodenal (SOUZA, 2018).

A DRGE prejudica a defesa pós-epitelial, causando um aumento da permeabilidade paracelular (junções intercelulares). Como resultado, o espaço intercelular começa a dilatar e a permitir a entrada de substâncias ácidas, causando lesões à mucosa. Por outro lado, o epitélio do esôfago se torna suscetível à ação lesiva do suco gástrico por ação direta do álcool e pelo próprio refluxo, o qual tem conteúdo duodenal (bile e secreções pancreáticas), que atinge o estômago e, através do piloro, atinge o esôfago (BRITO & MORETZSOHN, 2011).

DIAGNÓSTICO

O processo de diagnóstico da DRGE deve levar em consideração o amplo espectro de manifestações clínicas e os graus de apresentação da doença. Assim, a associação da anamnese completa e dos exames complementares é indispensável.

A avaliação inicial deve ser realizada de forma empírica durante a anamnese. A presença, severidade e frequência de azia, além da regurgitação, são indicativos relevantes, posto que pacientes que apresentam essas manifestações com frequência mínima de duas vezes por semana, há cerca de quatro a oito semanas, são considerados possíveis portadores de DRGE. Os sinais de alerta também devem ser buscados, entre eles: disfagia, odinofagia, anemia, hemorragia digestiva e emagrecimento, história familiar de câncer, náuseas e vômitos. Fatores de piora, como dieta, atividades e posicionamento, e de alívio também devem ser analisados pelo profissional.

Cabe destacar que a ausência dessas manifestações típicas não exclui o diagnóstico de DRGE, uma vez que sintomas atípicos, como dor torácica sem evidência de enfermidade coronariana, tosse crônica, hemoptise, bron-

quite, bronquiectasia e pneumonias de repetição, apesar de raros, também podem estar presentes (AMB, 2003).

O uso de fármacos pelo paciente que possam contribuir para os sintomas da via digestiva alta também deve ser pesquisado. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tetraciclina, agonistas β_2 -adrenérgicos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, entre outros são potenciais agentes contribuintes para o quadro.

Algumas ferramentas para auxílio ao diagnóstico foram desenvolvidas, a exemplo do questionário de doença do refluxo (RDQ) e questionário de doença do refluxo gastroesofágico (GERDQ). Contudo, a literatura indica limitações e uma baixa acurácia desses métodos, favorecendo a prática clínica (GYAWALI *et al.*, 2018).

Ademais, é importante pesquisar e excluir os diagnósticos diferenciais, a citar alterações gastrointestinais, especialmente o câncer gastrointestinal alto e a doença ulcerosa, e cardiopatias isquêmicas.

EXAMES COMPLEMENTARES

Endoscopia digestiva alta

As atuais diretrizes indicam que pacientes com sintomas típicos devem receber inicialmente um teste de tratamento com IBPs. No entanto, pacientes com sintomas de alerta, incluindo disfagia, anemia, perda de peso, sangramento e vômitos recorrentes, devem ser encaminhados diretamente para a endoscopia. Em casos de irresponsividade ao tratamento com IBP, também deve-se prosseguir para a realização de EDA.

O exame endoscópico é o método de escolha para diagnóstico de lesões esofágicas devido à sua facilidade de realização e disponibilidade na maioria dos centros médicos. Além da visualização de possíveis lesões, permite a avaliação da gravidade da esofagite e também realizar

biópsia nos casos complicados, como úlceras, estenose péptica e esôfago de Barrett. O exame apresenta 60% de sensibilidade.

O consenso em relação à interpretação dos achados ainda é uma limitação desse exame. A

fim de uniformizar os achados, usa-se a classificação de Los Angeles (**Figura 6.1**) para melhor qualificar o grau das lesões.

Figura 6.1. Classificação endoscópica de Los Angeles

Classificação endoscópica de Los Angeles	
Grau	Achado
A	Uma ou mais erosões menores do que 5 mm;
B	Uma ou mais erosões maiores do que 5 mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas;
C	Erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo menos do que 75% do órgão;
D	Erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão.

Fonte: AMB, 2003.

A realização de biópsia está indicada apenas para avaliar a probabilidade de complicações ou de esofagite eosinofílica, na presença de sem úlcera, estenose ou suspeita de metaplasia colunar.

Manometria esofágica

A manometria esofágica não está indicada de rotina para diagnóstico da DRGE. A realização é recomendada para avaliar alterações do tônus do esfíncter esofágico inferior e a peristalse, detectar distúrbios motores importantes antes de um tratamento cirúrgico antirrefluxo (ARS) ou quando os sintomas não melhoram com a terapia para DRGE, para exclusão de acalásia e avaliação pré-operatória (WGO, 2015).

A manometria permite ao cirurgião considerar a possibilidade da realização de funduplicatura parcial, além de estabelecer o ponto preciso de instalação do eletrodo antes da realização de pHmetria.

pHmetria

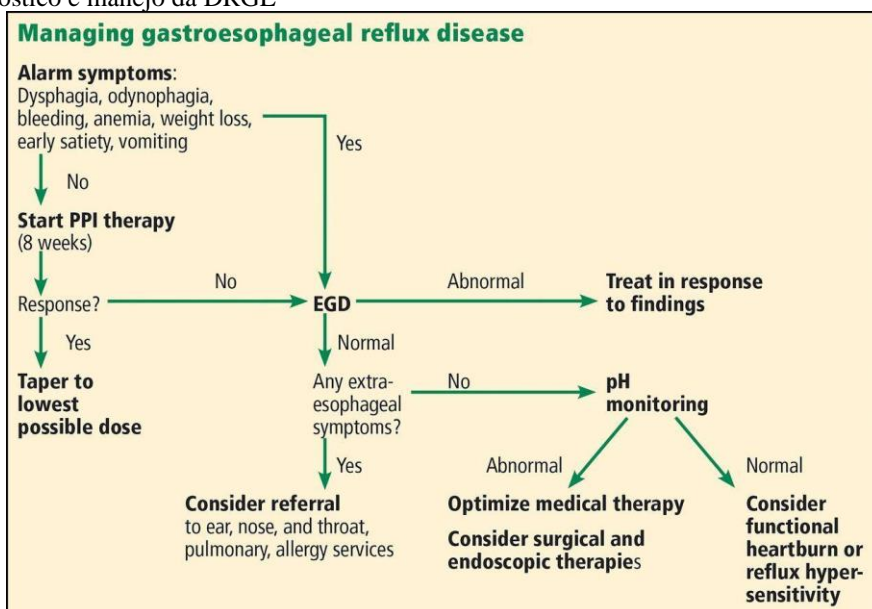
A monitorização do pH esofágico é indicada em pacientes com sintomas persistentes refratários ao tratamento com IBP e com resultados normais na endoscopia, antes de se considerar intervenções cirúrgicas ou endoscópicas (YOUNG *et al.*, 2020).

É considerada o padrão-ouro para caracterização do refluxo, e é o único teste que pode avaliar a associação de sintomas relatados pelo paciente e episódios de refluxo. É considerado patológico quando o pH intraesofágico se mantém abaixo de quatro por mais de 4% do tempo total da duração do exame (AMB, 2003).

Exame radiológico contrastado do esôfago

A radiografia não está indicada na rotina de investigação da DRGE, pois apresenta baixa sensibilidade, particularmente nos casos de esofagite leve. Pode sim ser apropriada em pacientes com sintomas de disfagia, para avaliar anomalias estruturais (hérnia hiatal, malrotação) ou distúrbios de motilidade (acalasia) (WGO, 2015).

Figura 6.2. Diagnóstico e manejo da DRGE



Legenda: PPI = inibidor de bomba de prótons, EGD = esofagogastroduodenoscopia. **Fonte:** YOUNG *et al.*, 2020.

TRATAMENTO

O tratamento da DRGE envolve mudanças comportamentais e terapia medicamentosa. Os principais objetivos são o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões e a prevenção de recidivas e de complicações. É importante ressaltar que cada caso deve ser analisado individualmente.

Em relação à mudança de hábitos, perda de peso, dieta adequada, cessação do tabagismo e moderação no consumo de álcool podem ajudar a reduzir e eliminar os sintomas da DRGE. Evitar refeições de 2 a 3 horas antes de dormir e elevar a cabeceira da cama também se mostraram medidas eficazes (YOUNG *et al.*, 2020).

As classes de fármacos mais prescritas são antiácidos, bloqueadores dos receptores H₂ da histamina, IBPs e procinéticos. Os IBPs são considerados a terapia de escolha para o alívio sintomático e cicatrização da esofagite erosiva por inibirem a secreção de ácido gástrico ao inativar as moléculas de ATPase de potássio de hidrogênio das células parietais. Após o curso inicial de oito semanas de terapia, a maioria dos pacientes nota melhor controle dos sintomas. No entanto, pacientes com esofagite erosiva grave

(grau C ou D), esôfago de Barrett e estenoses pépticas necessitam de tratamento contínuo a longo prazo (YOUNG *et al.*, 2020).

O tratamento cirúrgico, geralmente por funduplicatura, pode ser considerado em casos de hérnia hiatal extensa que cause sintomas de refluxo e quando há evidências de aspiração ou disfunção do esfíncter esofágico inferior. Outras indicações podem envolver a falta de adesão ao tratamento medicamentoso, efeitos colaterais associados ao tratamento medicamentoso, esofagite refratária e para pacientes dos quais é exigido tratamento de manutenção com IBP, especialmente aqueles com menos de 40 anos de idade.

A cirurgia antirrefluxo pode ser convencional ou laparoscópica. Ambas as técnicas são equivalentes no que concerne ao prognóstico (AMB, 2003; WGO, 2015).

CONCLUSÃO

Como discutido, a DRGE é uma condição multifatorial e prevalente que afeta a qualidade de vida de grande parte da população. Com uma abordagem que engloba o entendimento de sua

fisiopatologia, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento, é possível aprimorar o manejo da doença e oferecer novas perspectivas aos pacientes.

Destaca-se que o profissional de saúde possui um papel fundamental na gestão dessa patologia. O diagnóstico adequado da DRGE é essencial para o tratamento eficaz da doença.

Notou-se uma evolução no que concerne aos métodos diagnósticos, o que permitiu melhores prognósticos e o estabelecimento de terapias individualizadas. Por meio de uma combinação de anamnese detalhada, avaliação dos sintomas e exames complementares é possível identificar a presença da doença e de lesões, avaliar sua gravidade e direcionar o tratamento de forma individualizada para cada paciente. Ademais, avanços tecnológicos e aprimoramentos nos métodos de diagnóstico podem trazer novas perspectivas, oferecendo maior precisão e acessibilidade na avaliação da DRGE.

O tratamento envolve uma abordagem múltipla, que inclui mudanças no estilo de vida, terapia medicamentosa e, em casos mais específicos, intervenção cirúrgica. O aspecto mais abordado na literatura são as mudanças no

estilo de vida, práticas que podem ajudar a reduzir a frequência e a intensidade dos episódios de refluxo. Foi analisado que a terapia medicamentosa desempenha um papel importante no tratamento da DRGE. Os IBPs são amplamente prescritos e têm se mostrado eficazes na redução da produção de ácido gástrico, aliviando os sintomas e promovendo a cicatrização da mucosa esofágica. Além dos IBPs, outros medicamentos, como antiácidos e bloqueadores de receptores de histamina, também podem ser utilizados para controle dos sintomas. Em situações em que o tratamento clínico não é suficiente, a intervenção cirúrgica pode ser considerada. A funduplicatura, para fortalecer o esfíncter esofágico inferior, é um procedimento comumente realizado.

No campo da pesquisa, novas perspectivas estão sendo exploradas para melhor compreender e tratar a DRGE. Estudos estão investigando terapias alternativas, como estimulação elétrica do esfíncter esofágico inferior, dispositivos de barreira esofágica e terapia com células-tronco, buscando opções terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA - AMB. Refluxo gastroesofágico: diagnóstico e tratamento. [S.l.]: AMB, 2003. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/refluxo-gastroesofagico-diagnostico-e-tratamento.pdf. Acesso em: 21 Jul 2023.
- BRITO, E.M. & MORETZSOHN, L.D. Doença por refluxo gastroesofágico. In: DANI, R. & PASSOS, M.C.F. Gastroenterologia essencial. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- DEL GRANDE, L.M. *et al.* The role of the transdiaphragmatic pressure gradient in the pathophysiology of the gastroesophageal reflux disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 55, p. 13, 2018.
- DOMINGUES, G. & MORAES FILHO, J.P. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 58, 2021.
- GYAWALI, C. P. *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, v. 67, p. 1351, 2018.
- KAHRILAS, P.J. Pathophysiology of reflux esophagitis. *UpToDate*, 2 mar. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-reflux-esophagitis/print?search=drge>. Acesso em: 25 jun. 2023.
- MEIRA, A.T.S. *et al.* Clinical and endoscopic evaluation in patients with gastroesophageal symptoms. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 56, 2019.
- MORAES FILHO, J.P. & DOMINGUES, G. Doença do refluxo gastroesofágico. In: QUILICI, F.A. A gastroenterologia no século XXI: manual do residente da Federação Brasileira de Gastroenterologia. Barueri: Manole, 2019.
- NORTON, R.C. & PENNA, F. J. Refluxo gastroesofágico. *Jornal de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria*, v. 76, 2000.
- SOUZA, G.N. Fatores de risco para a doença do refluxo gastroesofágico. In: NÓBREGA, G. Eu tenho a doença do refluxo gastroesofágico: e agora? Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2018.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION - WGO. Gastroesophageal reflux disease (GERD): a global perspective. [S.l.]: WGO Global Guidelines, 2015. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/gastroesophageal-reflux-disease-portuguese-2015.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- YOUNG, A. *et al.* GERD: a practical approach. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, v. 87, p. 223, 2020.
- ZHANG, J. *et al.* Knowledge of laryngopharyngeal reflux disease among otolaryngologists in 3A hospitals in Beijing. *Journal of International Medical Research*, v. 48, 2019.

CAPÍTULO 7

RECONSTRUÇÃO DO FLUXO BÍLIO-PANCREÁTICO NA DUODENOPANCREATECTOMIA EM TUMOR DE PAPILA: RELATO DE CASO

BERNARDO GOMES JOSÉ DE BRITO¹
ÁLVARO MARTINS BRAUN¹
VICTÓRIA LOPES PARANHOS GONÇALVES PINTO¹
ÂNGELA CAROLINE DIAS ALBINO DESTRO DE MACÊDO²

¹ Discente – Medicina do Centro Universitário Arthur de Sá Earp Neto.

² Discente – Residente do Departamento de Cirurgia Geral do Centro Universitário Arthur de Sá Earp Neto.

Palavras-chave

Tumor de papila; Anastomose; Gastroduodenopancreatectomia.

INTRODUÇÃO

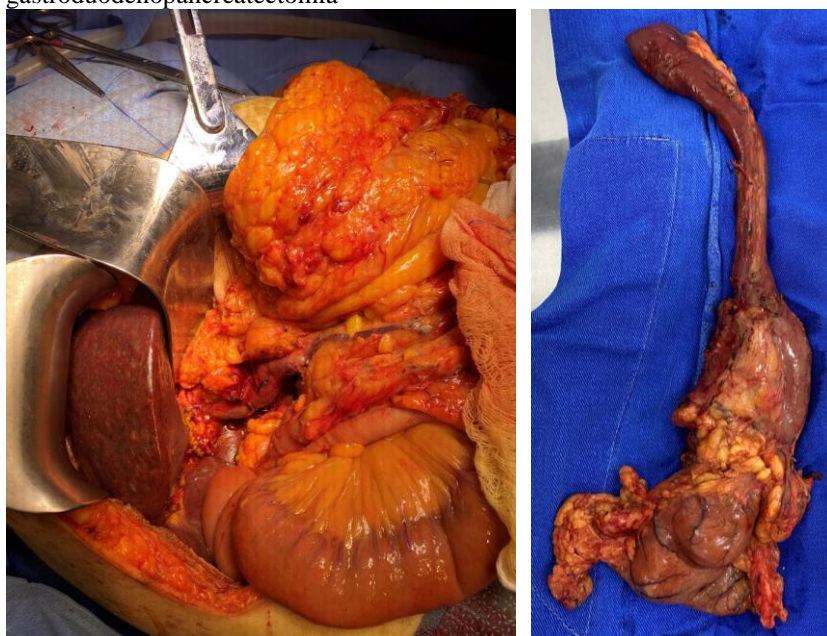
Tumores que acometem a cabeça do pâncreas, via biliar distal, papila duodenal e segunda porção duodenal são conhecidos como neoplasias periampulares. Fatores de risco associados a esse tumor compreendem predisposição genética, idade avançada, tabagismo, diabetes mellitus e obesidade (PADUA, 2018). O sintoma mais frequente corresponde à icterícia devido à obstrução via biliar pela tumoração, além de desconforto abdominal, perda ponderal, entre outros (PADUA, 2018). Dentre os pacientes diagnosticados, cerca de 20% são candidatos à cirurgia curativa, conhecida como cirurgia gastroduodenopancreatectomia (GDP).

Este trabalho objetiva relatar um caso elegível para cirurgia, que ocorreu de forma bem-sucedida e sem complicações pós-operatórias, além de discutir a escolha de reconstrução do trânsito intestinal durante o procedimento cirúrgico, visando reduzir o risco da complicação com maior morbidade: a fístula pancreática.

RELATO DE CASO

Paciente sexo feminino, 66 anos, DM2, admitida com quadro de síndrome coleostática com quatro meses de evolução. Realizou exames e investigação do quadro e foi evidenciada dilatação da árvore biliar e do ducto pancreático principal até a região periampular, com estenose abrupta, associada à sobredistensão da vesícula biliar em tomografia computadorizada e colangiressonância. Durante a endoscopia digestiva alta e a duodenoscopia houve suspeita de adenoma de papila. Tendo como principal hipótese diagnóstica o tumor de papila, foi realizada gastroduodenopancreatectomia, na qual foram evidenciadas dilatação via biliar e tumoração em região de transição de terceira para quarta porção duodenal em íntima relação com restante do mesentério, sem evidência de lesões secundárias ou líquido livre. Realizada a GDP com reconstrução em alça única, anastomose pancreatojejunal término-lateral (T-L) ducto-mucosa com passagem de cateter transanastomótico, hepático jejunal e gastrojejunal T-L.

Figura 7.1. Cirurgia gastroduodenopancreatectomia



Legenda: À esquerda, inspeção da cavidade abdominal antes da ressecção tumoral; à direita, peça cirúrgica após a GDP.

A paciente evoluiu de forma satisfatória no pós-operatório, sendo escolhida pelo serviço a dieta parenteral para início precoce da nutrição, assim, minimizando o risco de formação de íleo metabólico com o uso de sonda nasogástrica, fazendo 7 dias de NPT e posterior evolução gradual para dieta oral com ausência de complicações pós-operatórias. Recebeu alta no 10º dia de pós-operatório, com boa aceitação da dieta branda e programado acompanhamento ambulatorial. Ao histopatológico, no 28º dia de pós-operatório, adenocarcinoma moderadamente diferenciado de baixo grau, intracapsular, medindo 2 cm, invadindo ampola, esfíncter de Oddi, mucosa duodenal e tecido pancreático em até 0,5 cm. Presença de infiltração perineural e angiolinfática, além de isolamento de 2 linfonodos perilesionais positivos para malignidade. pT3a, pN1.

DISCUSSÃO

O procedimento cirúrgico conhecido como GDP, uma das operações mais complexas do aparelho digestivo, tem como objetivo retirar completamente tumores periampulares e restabelecer o trânsito gastrointestinal, conectando árvore biliar, estômago, pâncreas residual e intestino delgado. Durante a cirurgia, são ressecados antro e canal pilórico, duodeno, vesícula biliar, colédoco, cabeça de pâncreas e, em seguida, é realizada a reconstrução do trânsito intestinal (PADUA, 2018).

A reconstrução em alça única jejunal com anastomoses pancreatojejunal, hepaticojejunal e gastrojejunal representa uma das opções. A mais grave e frequente complicação desta cirurgia é a fístula pancreática pós-operatória, podendo evoluir com abscessos, sepse e necessidade de reintervenção (PADUA, 2018; MALI JÚNIOR

et al., 2007). Tal complicação pode ser suspeitada pela presença de valores de amilase e lipase nos drenos maior que três vezes o valor da amilase sérica no terceiro dia pós-operatório (PADUA, 2018). A vantagem da reconstrução da alça isolada de Roux é que as enzimas pancreáticas são ativadas a uma distância maior da anastomose pancreatojejunal, visto que a anastomose biliar ocorre longe da primeira, diminuindo, assim, a incidência da fístula pancreática (PADUA, 2018). O emprego de cateteres transanastomóticos tem o objetivo de prevenir obstrução ductal e acelerar a cicatrização da anastomose pancreática, apesar de sua efetividade ainda não ter sido comprovada (MALI JÚNIOR *et al.*, 2007). Dentre muitos fatores que podem influenciar a ocorrência de deiscência da anastomose pancreatojejunal, a consistência do pâncreas e o calibre do ducto pancreático estão fortemente associados à gênese da fístula pancreática (MALI JÚNIOR *et al.*, 2007).

CONCLUSÃO

A gastroduodenopancreatectomia, ainda associada à considerável morbidade, apresenta a fístula pancreatojejunal como principal complicação, sendo a mais importante causa de morte no pós-operatório. A experiência do cirurgião e a presença de fatores de risco (consistência do pâncreas e calibre do ducto) são os principais elementos associados à morbimortalidade. No caso exposto, foi possível avaliar o sucesso da técnica empregada na reconstrução pancreática e sua relação com a formação de fístula pancreática, contudo, não é possível afirmar que a técnica empregada é isenta da complicação analisada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MALI JÚNIOR, J. *et al.* Emprego da anastomose pancreatojejunal tipo ducto-mucosa sem cateter transanastomótico em pâncreas de consistência mole e ducto fino: experiência inicial do Instituto Nacional de Câncer. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 34, p. 218, 2007.

PADUA, P. Avaliação da morbimortalidade perioperatória da cirurgia de gastroduodenopancreatectomia no hospital do servidor público municipal. São Paulo: HSPM, 2018.

CAPÍTULO 8

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DA DOENÇA DE CHAGAS: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

LUIZA LOPES CARVALHO¹
MARCELLE ALVES TORRES DA SILVA¹
AMANDA CRESPO DIEGUEZ¹
RAÍSSA CARDOSO ANTONIO¹
LEONARDO LITOUS MEURER¹
LORENA CARDOSO DE SÁ LOPES¹
CÍNTIA SANTISO MALHEIRO CARVALHO DA SILVA¹
TIAGO VALENTE DE CARVALHO¹
THACIANE SILVA DE OLIVEIRA¹
ANA CLARA DUARTE CARVALHO VELASQUEZ¹

¹ Discente - Medicina da Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - AFYA.

Palavras-chave
Tripanossomíase; Doença de Chagas; Gastroenteropatias.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, ou tripanossomíase americana, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é a antropozoonose tropical negligenciada de maior prevalência no hemisfério ocidental. Essa doença permanece como um importante desafio social, econômico e de saúde pública na atualidade, sendo encontrada em áreas endêmicas de 21 países da América Latina, como, Argentina, Belize, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai e Venezuela (OMS, 2023).

Essa doença tem sido cada vez mais detectada em ambiente urbanos e países mais desenvolvidos, como Estados Unidos da América e Canadá, várias nações europeias e algumas nações africanas, assim em regiões do Mediterrâneo Oriental e Pacífico Ocidental, alcançando um ecossistema mundial devido à migração e globalização da população nas décadas recentes (OMS, 2023).

Há uma estimativa significativa de cerca de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* em áreas endêmicas. Ademais, os registros apontam para um número preocupante de aproximadamente 6 mil óbitos anuais em decorrência das complicações da doença de Chagas durante a fase crônica (PEREIRA-SILVA *et al.*, 2022).

No Brasil, foi conduzido um estudo observacional descritivo com o objetivo de analisar os casos de doença de Chagas aguda registrados nos anos de 2019 e 2020. Os dados utilizados foram obtidos a partir da base nominal do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Em 2020, no Brasil, foram registrados 146 casos confirmados de doença de Chagas aguda (DCA), com uma taxa

de letalidade de 2%, em que todos os óbitos ocorreram no estado do Pará. A região Norte apresentou a maior taxa de incidência da doença. Ao analisar a faixa etária, verificou-se que a maior proporção de casos de DCA ocorreu em adultos jovens do sexo masculino (BRASIL, 2021).

Morfologia

O *T. cruzi* possui diversas formas evolutivas em seu ciclo biológico nos hospedeiros invertebrados e vertebrados. É um protozoário unicelular e parasita obrigatório que pertence à família *Trypanosomatidae*. Apresenta alternância de formas celulares durante seu ciclo biológico, sendo as principais: tripomastigota, epimastigota e amastigota. Cada uma dessas formas possui características morfológicas específicas que são adaptadas a diferentes ambientes e processos biológicos (REY, 2011).

Os tripomastigotas são encontrados, principalmente, na corrente sanguínea do hospedeiro mamífero (conhecidos como tripomastigotas sanguícolas ou sanguíneos) e na extremidade distal do tubo digestório do vetor (denominados tripomastigotas metacíclicos). Em relação a sua morfologia, são formas extracelulares alongadas, de aproximadamente 15 µm de comprimento, caracterizadas por apresentarem um flagelo que emerge do bolso flagelar na parte posterior da célula, percorrendo longitudinalmente até a parte anterior responsável por produzir movimentos ondulatórios e pela motilidade do parasita. No tripomastigota, o cinetoplasto está localizado na extremidade posterior ao núcleo (REY, 2011).

Os epimastigotas são estágios extracelulares encontrados no trato digestivo dos triatomíneos. Essa forma evolutiva apresenta um formato alongado fusiforme, medindo aproximadamente 20 µm de comprimento e apresenta o cinetoplasto localizado em posição anterior

próximo ao núcleo. O flagelo também está presente e forma uma membrana ondulante, porém, é mais curto e menos evidente em comparação às outras formas do parasita. Esses epimastigotas são encontrados no intestino médio dos triatomíneos, vetores da doença de Chagas, onde se multiplicam abundantemente por fissão binária, sendo as únicas formas do *T. cruzi* capazes de se reproduzir em cultivos axênicos, ou seja, em meios de cultura livre de células vivas (REY, 2011).

Os amastigotas de *T. cruzi* são parasitas de pequenas dimensões e contorno aproximadamente arredondado ou ovoide, com um diâmetro aproximado de 3 a 5 µm. Essas formas do parasita apresentam um flagelo incipiente que não emerge completamente do bolso flagelar, sendo praticamente imóvel, e o cinetoplasto localizado próximo ao núcleo. Os amastigotas se multiplicam por fissão binária, na qual o parasita se divide no citoplasma das células hospedeiras infectadas (REY, 2011).

Ciclo biológico

A principal via de transmissão em países endêmicos é através de vetores, sendo realizada por insetos hematófagos das espécies *Triatoma infestans*, *Pastrongylus megistus* e *Rhodinus prolixus*, popularmente conhecidos como “barbeiro”. O ciclo biológico do *T. cruzi* é heteroxênico, ou seja, evidencia-se a participação de hospedeiros intermediários (invertebrados) e definitivos (vertebrados) (NEVES, 2022).

O triatomíneo, ao sugar o sangue de um vertebrado infectado, ingere tripomastigotas sanguíneos e, a partir disso, se inicia o desenvolvimento de parasitos na luz do tubo digestivo do inseto. Por meio de flagelos, grande parte consegue adentrar o intestino do vetor, onde assumem a forma de epimastigota e se estabelecem permanentemente, pois esse é o

local de infecção do triatomíneo por toda a sua vida. À vista disso, após a troca de forma evolutiva de tripomastigota para epimastigota, o mesmo teve sua capacidade reprodutiva restabelecida (NEVES, 2022).

A forma epimastigota não é infectante para vertebrados. Ao serem direcionados para o segmento posterior do intestino (reto) do vetor, sofrem uma nova metamorfose, transformando-se novamente em tripomastigotas, entretanto, desta vez em sua forma metacíclica, caracterizando o final do ciclo no inseto. Eventualmente, em um repasto sanguíneo no humano, essa forma evolutiva final é expulsa juntamente com as fezes do triatomíneo, sendo carregado para a lesão da picada após a sensação de prurido, penetra ativamente pelo folículo piloso ou para a conjuntiva em picadas próximas a região ocular, adentrando no hospedeiro humano (NEVES, 2022).

Os tripomastigotas metacíclicos interagem com as células do sistema mononuclear fagocitário da pele. Após sua fagocitose, o mesmo se diferencia em amastigota, o qual irá realizar sua multiplicação por divisão binária dentro da célula. A seguir, a forma amastigota retorna para tripomastigota, que é liberado da célula imune hospedeira, caindo na circulação sanguínea, sendo, portanto, a forma sanguínea. Esses tripomastigotas podem atingir qualquer célula de tecido ou órgão para cumprir seu ciclo, gerando, assim, a sintomatologia no ser humano. Desta forma, a presença do parasito na corrente sanguínea permite que outros triatomíneos se infectem, contribuindo para o retorno do ciclo (NEVES, 2022).

São possíveis outras formas de transmissão da doença de Chagas além da vetorial. A transmissão oral pode ocorrer a partir da ingestão de alimentos contaminados com fragmentos ou fezes do vetor infectado ou, até mesmo, via amamentação, visto que *T. cruzi* já

foi encontrado no leite materno na fase aguda da doença. Outras vias descritas são por transmissão congênita, transplante, transfusão sanguínea e acidentes de laboratório (NEVES, 2022).

Objetivo

O objetivo deste estudo é expor informações atuais e relevantes acerca do ciclo bifásico da doença de Chagas, com ênfase nas manifestações gastrointestinais, detalhando sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a junho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: Tripanossomíase, Doença de Chagas, Gastroenteropatias. Desta busca, foram encontrados 204 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2018 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análises, disponibilizados na íntegra e gratuitos, além de capítulos de livros e boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde. 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 18 materiais que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: introdução ao tema, fisiopatologia da doença de Chagas, sintomatologia e achados gastroin-

testinais, diagnóstico clínico e laboratorial, critérios de cura, tratamento e profilaxia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A doença de Chagas pode ser dividida em duas fases distintas: fase aguda, que ocorre logo após a entrada do parasito no organismo, e fase crônica, que se manifesta mais tardiamente em três formas diferentes: indeterminada, cardíaca e gastrointestinal (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

Durante a fase aguda, o parasito circula pelo sangue e se transforma em amastigotas, causando destruição celular e tecidual devido a processos inflamatórios. Essa fase inicial é caracterizada por uma alta carga parasitária, o que facilita sua detecção por meio de testes parasitológicos e sorológicos. Os sintomas da fase aguda incluem hipoxemia, manifestações cutâneas como chagomas e rash, sinal de Romaña nos olhos, linfadenomegalia satélite, febre prolongada e recorrente, anorexia, astenia, edema facial ou de membros, mialgia, ascite, hepatoesplenomegalia e, em casos mais graves, miocardite e/ou meningoencefalite (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

A fase crônica da doença ocorre cerca de 10 a 20 anos após a fase aguda. A forma indeterminada, que é caracterizada pela ausência de sintomas e sorologia positiva, geralmente se desenvolve durante a primeira década após a fase aguda. Na forma cardíaca, ocorre uma miocardite fibrosante progressiva, com perda de cardiomiócitos e substituição por tecido fibrótico, resultando em alterações no sistema de condução e dilatação cardíaca, levando eventualmente a insuficiência cardíaca congestiva (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

A forma gastrointestinal é caracterizada por lesões nos plexos intramurais e mioentéricos,

causando alterações morfofuncionais no esôfago ou cólon, resultando no desenvolvimento de “megacólon” e “megaesôfago”. Essas alterações ocorrem devido à presença de amastigotas nas células de Schwann, fibroblastos das bainhas dos feixes nervosos e histiócitos adjacentes aos gânglios, levando à desnervação parassimpática e destruição das fibras nervosas devido à inflamação com infiltrado mononuclear. A fisiopatologia do megacólon chagásico é complexa e engloba diversos processos, sendo os principais: alterações da motilidade basal, incoordenação motora retossigmoideana, acalasia do esfíncter interno do ânus e redução da sensibilidade da ampola retal, necessitando de maior estímulo mecânico para ocasionar o desejo de defecação. No esôfago, podem ser observadas modificações morfológicas, como acantose, paraqueratose e queratinização, além do megaesôfago, o qual caracteriza-se pela desnervação intrínseca do esôfago, resultando em aperistalse e falta de relaxamento do esfíncter esofágico inferior às deglutições (acalasia). Esta lesão do Sistema Nervoso Entérico cursa com disfagia no paciente e resulta em sintomas secundários, como regurgitação, epigastralgia, tosse, odinofagia, hipertrofia das glândulas parótidas, salivação, soluços, perda de peso, aspiração broncopulmonar e pneumonia por aspiração brônquica (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

Por outro lado, os sintomas característicos do megacólon incluem a obstipação, devido a sua dilatação e ausência de peristaltismo, meteorismo, distensão e dor abdominal, anorexia, halitose, formação de fecalomas, torções e vôlvulos (TEZA *et al.*, 2020; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

Mecanismos de transmissão

Os mecanismos de transmissão da doença de Chagas são variados, com destaque para a

transmissão pelo vetor que é a via de maior importância epidemiológica. Nesse mecanismo, a infecção ocorre pela inoculação de tripomastigotas metacíclicos pelo barbeiro na pele ou mucosa do indivíduo. O segundo modo de transmissão mais frequente é a transfusão sanguínea, porém, esse modo está decrescendo à medida que o Ministério da Saúde tem fomentado o controle e aperfeiçoamento da triagem e das técnicas de transfusão. A transmissão congênita também tem incidência importante e ocorre de modo que ninhos de amastigotas na placenta conseguem alcançar a circulação fetal na forma de tripomastigotas em qualquer momento da gestação, com maior prevalência no último trimestre (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Outras formas de transmissão, ainda que mais raras, incluem acidentes de laboratório, transmissão oral e via transplante de órgãos. A transmissão sexual também é citada na literatura, porém, não foi evidenciada na espécie humana (NEVES, 2022).

Sintomatologia e achados gastrointestinais

A doença de Chagas possui uma fase aguda e uma fase crônica. A primeira geralmente se apresenta assintomática durante o primeiro trimestre da infecção ou com sintomas inespecíficos como febre, chagoma, cefaleia e hipotensão, ocorrendo, no máximo, hepatoesplenomegalia leve como achado gastrointestinal. Os indivíduos que sobrevivem à fase aguda e evoluem para a fase crônica apresentam sintomatologia importante, como alterações no trato gastrointestinal decorrentes dos distúrbios da atividade motora, principalmente do esôfago e do cólon descendente e sigmoide (ALMEIDA *et al.*, 2019).

Os sintomas gastrointestinais presentes nesses pacientes durante a fase crônica incluem disfagia, refluxo gastroesofágico, constipação,

acalasia e gastroparesia. Esses distúrbios ocorrem devido a invasão do *Trypanosoma Cruzi* nas células musculares, fibroblastos e no sistema nervoso entérico (plexos submucoso e mioentérico) distribuídos por todo trato gastrointestinal. Dependendo do grau, extensão e local das lesões pelo parasita, surgem sinais de incoordenação motora em associação com alterações de secreção e absorção intestinal (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Além disso, também pode ocorrer aumento dos órgãos digestivos, sendo o megaesôfago e o megacólon as principais complicações intestinais, ocorrendo em 30% dos pacientes com doença de Chagas. Macroscopicamente, essas vísceras aumentadas são visualizadas com dilatação permanente, espessamento da camada muscular, alterações da mucosa (como pólipos, leucoplasia e úlceras) e porção terminal sem lesão aparente. Na microscopia, as lesões são mais características e, mesmo com poucos ou ausência de sintomas, é comum visualizar parasitismo nas células musculares e plexos nervosos. Além disso, são sintomas comuns: miosite, periganglionite, perineurite com predomínio de células mononucleadas, fibrilopose focal e difusa, hipertrofia das células da muscular interna e inflamação crônica da mucosa e submucosa, sendo frequentes ulcerações e perfurações (NEVES, 2022).

Diagnóstico clínico e laboratorial: fase aguda

A fase aguda é, normalmente, uma fase assintomática, porém, pode apresentar algumas sintomatologias somáticas inespecíficas. Na clínica, podemos encontrar febre aguda, linfadenite regional e difusão para sangue e tecidos. Primeiramente, encontramos uma lesão primária subcutânea, conhecida como chagoma, desenvolvida ao redor de onde ocorreu a picada do vetor, o barbeiro. Quando a picada ocorre

próxima à região do olho, temos como resultado um inchaço das pálpebras, conhecido como sinal de Romaña. Sua resolução pode ocorrer em semanas ou meses, entretanto, caso não tratada, a doença pode evoluir para sua forma crônica (ENGROFF *et al.*, 2021).

Para auxiliar o diagnóstico dessa parasitologia, temos alguns exames laboratoriais, são eles: microscopia, que consiste na detecção de tripomastigotas sanguíneos em exame a fresco em lâminas (coloração vital - azul de metileno), gota espessa ou esfregaço corado com Giemsa ou Leishman, que pode ser realizado após centrifugação em tubos de micro-hematócrito. Há a técnica de Strout, onde é realizada uma centrifugação de amostras de soro, com isso, temos o exame sorológico, onde serão verificados níveis elevados de IgM, na reação de imunofluorescência indireta ou ELISA, sugestivo a uma recente infecção, porém, possui uma sensibilidade relativamente baixa. De forma isolada, não é possível diagnosticar. Há também o xenodiagnóstico e a hemocultura, que podem detectar baixas parasitemias, e a reação em cadeia de polimerase (PCR), que pode detectar o DNA do parasita na corrente sanguínea.

Diagnóstico clínico e laboratorial: fase crônica

A fase crônica se inicia em algumas semanas ou em poucos meses depois da infecção pelo parasita e se manifesta pela ausência de parasitemia e forte resposta do sistema imune humoral, com a presença principalmente dos anticorpos de tipo IgG (FERREIRA, 2020).

Na forma crônica, o coração e o trato gastrointestinal são afetados na maioria das vezes. Por conta disso, ocorre dano tecidual e inflamação, visto que as formas amastigotas matam as células mononucleares (ENGROFF *et al.*, 2021).

Assim, é comum na clínica o paciente apresentar megacólon e megaesôfago por conta desse ataque ao sistema gastrointestinal, o que corrobora o aparecimento de disfagia, pneumonia por broncoaspiração, adenocarcinoma esofágico, constipação intestinal, fecalomas. entre outros (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2020).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, é o exame preferencial é o sorológico, que deve ser realizado com um teste de alta sensibilidade como o ELISA com antígeno total ou a imunofluorescência indireta, junto com outro método de alta especificidade, como a hemaglutinação indireta. Esses testes em conjunto, definem o diagnóstico em praticamente 100% dos casos (ENGROFF *et al.*, 2021).

Além dos exames sorológicos, existem os métodos indiretos, que são úteis nessa fase já que há uma baixa parasitemia sanguínea. O xenodiagnóstico e a hemocultura permitem a identificação do parasita através de sua multiplicação e, caso apresentem baixa sensibilidade, podem ser realizados mais de uma vez por serem exames simples e de baixo custo.

Crítérios de cura

No que diz respeito aos critérios de cura, é sabido que não há critérios clínicos que definem de modo assertivo a cura dos pacientes com doença de Chagas. Desse modo, a cura é determinada pela negatização do *T. cruzi* por meio dos testes sorológicos como o ensaio imunoenzimático indireto (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI) e hemaglutinação indireta (HAI) e parasitológicos (PCR, hemocultura e/ou xenodiagnóstico) (BARROS *et al.*, 2020). Em casos da doença aguda, recomenda-se realizar anualmente exames sorológicos convencionais (IgM e IgG) ao longo de um período de cinco anos. A redução dos títulos ou o declínio progressivo e persistente, a partir de três exames sucessivos não reagentes, é indicativo de que o

paciente está em processo de cura e, portanto, a pesquisa pelo parasita deve ser encerrada (BARROS *et al.*, 2020). Ademais, exames parasitológicos não são obrigatórios como controle de cura, mas, em caso de positividade em qualquer período da evolução da doença, indicam fracasso terapêutico (BARROS *et al.*, 2020).

O tempo necessário para que não haja mais detecção de anticorpos nos exames sorológicos é dependente da fase e do tempo de doença. Assim, para infecção congênita varia cerca de um ano, três a cinco anos para a fase aguda, cinco a dez anos para a fase crônica recente e mais que 10 anos (em torno de 20 a 25 anos) para a fase crônica de longa duração (BARROS *et al.*, 2020). Contudo, não é recomendada, rotineiramente, a monitorização parasitológica de cura para pacientes na fase crônica da doença (BRASIL, 2018). Outrossim, a quantificação de carga do parasita na amostra corrobora a decisão médica no que diz respeito à introdução ou não da terapêutica específica para combate a infecção pelo *T. cruzi* (D'ÁVILA *et al.*, 2018).

Tratamento e profilaxia

De acordo com o II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas de 2016, em pacientes na fase aguda da doença ou aqueles diagnosticados com doença congênita, deve-se realizar o tratamento terapêutico, independente da via de transmissão do parasita. Assim, para a fase aguda é indicado o tratamento tripanocida de modo a reduzir a gravidade dos sintomas, diminuir o tempo de doença e reduzir o tempo de parasitemia detectável ao exame fresco. Nesse viés, sabe-se que há estimativa de cura clínica e parasitológica em 80 a 90% dos casos. Contudo, o tratamento para aqueles que estiverem na fase crônica é estabelecido segundo o perfil do paciente e a condição clínica da doença, tendo maior benefício na forma indeterminada, especial-

mente em crianças, adolescentes e adultos com até 50 anos (BRASIL, 2018).

A partir disso, crianças com idade igual ou inferior a 12 anos com diagnóstico de doença de Chagas em fase crônica necessitam de tratamento farmacológico, bem como adolescentes entre 13 e 18 anos e adultos com infecção crônica (com diagnóstico de infecção recente, antes dos 12 anos) devem ser tratados com antiparasitários (BRASIL, 2020).

A terapêutica de primeira escolha é o benznidazol. Este medicamento atua de modo a eliminar o *T. cruzi*, a fim de reduzir o desenvolvimento da doença por meio da interrupção da cadeia de transmissão do parasito. O benznidazol é um fármaco heterocíclico, cujo efeito tripanocida se dá pela formação de ligações covalentes com macromoléculas do parasita. Além disso, diminui a síntese de proteínas, a incorporação de precursores de RNA e a incorporação de timina em DNA, com consequente diminuição da biossíntese de macromoléculas. Segundo alguns autores, benznidazol aumenta a fagocitose e, portanto, a lise de *T. cruzi* induzida. Ainda, o nifurtimox é utilizado como alternativa em casos de intolerância ou não resposta ao tratamento com benznidazol (SANTOS, 2022).

O tratamento tripanocida reduz a probabilidade de transmissão vertical de maneira significativa e diminui o risco de evolução para doenças cardíacas a longo prazo. Este último pode ser explicado pela redução da carga parasitária e a diminuição do dano a alguns órgãos, além de aumentar a chance de parasitemia negativa em curto prazo e sorologia em longo prazo (OPAS, 2018).

Infere-se, portanto, que os principais benefícios para a terapêutica são melhora dos sintomas clínicos, aumento da expectativa de vida, redução das complicações clínicas, redução da parasitemia e da reativação da

doença, bem como aumento da qualidade de vida. Entretanto, a eficácia terapêutica é embasada no tempo de infecção, imunidade do paciente, adesão ao tratamento e suscetibilidade da cepa de *T. cruzi* para o medicamento (BARROS *et al.*, 2020).

Além disso, há limitações para os esquemas atuais, tais como presença de soroconversão com cerca de 50 a 80% na fase aguda da doença, e 8 a 20% na fase crônica da doença, bem como o uso de drogas e seus eventos adversos. Assim, em torno de 15% dos doentes interrompem o tratamento por esse motivo, sendo a taxa ainda mais alta naqueles que realizam a terapêutica com nifurtimox (MOLINA-MORANT *et al.*, 2020).

Concomitante à terapêutica medicamentosa, medidas de suporte podem ser prescritas para ajudar no tratamento desse paciente. A suspensão de bebidas alcoólicas durante o tratamento, pela interação entre o álcool com o benznidazol, bem como a restrição hídrica e sódica para aqueles com comprometimento cardíaco, podem ser indicadas. Internação hospitalar somente ocorre em casos de comprometimento geral, cardiopatia de moderada a grave, quadros hemorrágicos e meningoencefalites (SANTOS, 2022).

A profilaxia da doença de Chagas consiste na prevenção das formas de transmissão, sendo a maior o controle do barbeiro vetor. Desse modo, para áreas endêmicas, recomenda-se a utilização de inseticidas residuais por equipe técnica habilitada. Além disso, são sugeridas medidas de proteção individual, tais como repelente, roupas de mangas longas e sapatos fechados na prática de atividades noturnas em áreas de matas, principalmente áreas endêmicas da doença. Ademais, outra medida profilática seria o consumo pasteurizado de alimentos de origem vegetal (BRASIL, 2020).

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou uma revisão narrativa sobre a doença de Chagas, destacando ciclo biológico, morfologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, com ênfase nas manifestações gastrointestinais. Observa-se que a doença de Chagas continua sendo um desafio para a saúde pública, especialmente nas áreas endêmicas da América Latina, onde a prevalência é maior. No entanto, também tem sido detectada em outras regiões do mundo devido à migração e globalização.

A fisiopatologia da doença envolve diferentes fases, desde a fase aguda até a fase crônica, com manifestações cardíacas e gastrointestinais. Sua forma gastrointestinal pode levar ao desenvolvimento de “megacólon” e “megaesôfago”, resultando em alterações na motilidade e no funcionamento desses órgãos.

O diagnóstico clínico e laboratorial é fundamental para seu tratamento adequado e controle. São utilizados testes parasitológicos e sorológicos para detectar a presença do parasito e avaliar a resposta imunológica do paciente. Quanto ao tratamento, há medicamentos disponíveis para combater o parasito e reduzir os

sintomas da doença. No entanto, são mais eficazes na fase aguda e menos efetivos na fase crônica, especialmente nas formas cardíacas e gastrointestinais.

Em relação às perspectivas de novos estudos, é essencial continuar pesquisando e aprimorando as estratégias de diagnóstico, tratamento e prevenção da doença de Chagas. Além disso, é importante realizar estudos que investiguem abordagens terapêuticas mais eficazes para suas manifestações gastrointestinais, como o desenvolvimento de terapias direcionadas aos distúrbios da motilidade gastrointestinal.

Em suma, a doença de Chagas continua sendo um problema de saúde pública significativo, exigindo esforços contínuos para controle e prevenção. Novas pesquisas são necessárias para melhor compreender a fisiopatologia da doença, aprimorar o diagnóstico e o tratamento e desenvolver intervenções mais eficazes para as manifestações gastrointestinais. A colaboração entre pesquisadores, profissionais de saúde e políticas públicas é essencial para enfrentar esse desafio e reduzir o impacto da doença de Chagas na população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA A.C. *et al.* Clinical and manometric investigation in constipated Chagasic patients with and without megacolon. *Journal of Coloproctology*, v. 39, p. 145, 2019.
- ALMEIDA A.C. *et al.* Chagas disease: Epidemiological, physiopathological and transmission aspects. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 18931, 2021.
- BARROS, A.C.L. *et al.* Considerações sobre o tratamento da Doença de Chagas e os critérios de cura: revisão de literatura [trabalho de conclusão de curso]. Ipatinga: Instituto Metropolitano de Ensino Superior, 2020.
- BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Doença de Chagas. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico: doença de Chagas: 14 de abril – dia mundial. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico. Dia Mundial da Doença de Chagas (ano 2). Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- D'ÁVILA D.A. *et al.* Monitoring the parasite load in chronic Chagas disease patients: comparison between blood culture and quantitative real time PCR. *PloS One*, v. 13, e0208133, 2018.
- ENGROFF, P. *et al.* Parasitologia clínica. Porto Alegre: Sagah, 2021.
- FERREIRA, M.U. Parasitologia contemporânea. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2020.
- MOLINA-MORANT, D.M. *et al.* Efficacy and safety assessment of different dosage of benznidazol for the treatment of Chagas disease in chronic phase in adults (MULTIBENZ study): study protocol for a multicenter randomized Phase II non-inferiority clinical trial. *Trials*, v. 21, 2020.
- NEVES, D.P. Parasitologia humana. 14. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2022.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). OMS, 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 21 jun. 2023.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD - OPAS. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2018.
- PEREIRA-SILVA, F.S. *et al.* Doença de Chagas: enfrentando a invisibilidade pela análise de histórias de vida de portadores crônicos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 1939, 2022.
- REY, L. Bases da parasitologia médica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.
- SANTOS, D.R. Doença de Chagas: uma revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 5, 2022.
- SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* Parasitologia: fundamentos e prática clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- TEZA D.C.B. *et al.* Bowel frequency and symptoms of constipation and its relation with the level of physical activity in patients with Chagas' disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 57, p. 161, 2020.

CAPÍTULO 9

BYPASS GÁSTRICO PARA REMISSÃO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES OBESOS

ISABELLA SEGANTINI LOPES DE SOUZA¹
FÁBIO RODRIGUES BENGTTSSON¹
GABRIELA DINIZ RABELO BICALHO¹
ISADORA MARTINEZ VILELA¹

¹ Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave

Bypass gástrico; Roux-en-Y; Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrina caracterizada pela hiperglicemia crônica que leva, em curto e longo prazo, a sequelas micro e macrovasculares importantes. Seus critérios diagnósticos se baseiam nos índices de glicose plasmática. Se dois exames diferentes alterados coletados em mesma amostra ou mesmo exame coletado em duas ocasiões distintas indica diagnóstico de DM:

- Glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL, com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica;

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (sem ingestão calórica por ≥ 8 horas);

- Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ≥ 200 mg/dL, com administração oral de 75 g de glicose;

- HbA1c $\geq 6,5$ % (levar em consideração que HbA1c pode não ser preciso para o diagnóstico em alguns casos, como gestação, hemoglobinopatias, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, HIV soropositivo, hemodiálise, perda sanguínea recente ou hemotransfusões (ELSAYED *et al.*, 2023).

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é caracterizada pela hiperglicemia que decorre da perda progressiva não autoimune da secreção adequada de insulina pelas células betapancreáticas, frequentemente no contexto de resistência à insulina e de síndrome metabólica. A DM2 é responsável por 90-95% de todos os casos de Diabetes Mellitus (ELSAYED *et al.*, 2023).

Ainda que uma etiologia específica para a DM2 ainda não seja conhecida, alguns fatores de risco estão associados ao maior desenvolvimento da DM2: sedentarismo, idade avançada, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemias, Síndrome de do Ovário Policístico, história prévia de Diabetes Mellitus Gestacional e sobrepeso/obesidade (ELSAYED *et al.*, 2023).

A obesidade apresenta forte correlação com o desenvolvimento de DM2, já que o excesso de peso por si só provoca resistência insulínica. Além disso, evidencia-se que uma perda de 3-7% do peso provoca melhora do perfil glicêmico e reduz a necessidade de medicações antidiabéticas (ELSAYED *et al.*, 2023). É importante ressaltar a preocupante situação global, do aumento da obesidade em todos os estratos da sociedade. Apenas no Brasil, aproximadamente 17% dos homens e 25% das mulheres estão obesos; destes, 14% também são portadores de DM2 (FERREIRA *et al.*, 2019).

Com o aumento do número de obesos, a cirurgia bariátrica tem sido realizada com maior frequência, especialmente por promover perda de peso significativa e duradoura, sendo considerada o método mais efetivo de tratamento para pacientes com obesidade mórbida (FRIED *et al.*, 2014). Atualmente, a abordagem cirúrgica da obesidade tem sido indicada também como tratamento de pacientes obesos portadores de DM2, dada uma melhora da hiperglicemia e da homeostase glicêmica em estudos recentes. Essa modalidade cirúrgica ficou conhecida como cirurgia metabólica ou cirurgia bariátrica metabólica (ELSAYED *et al.*, 2023).

Para esse procedimento, os critérios de elegibilidade para realização da cirurgia bariátrica do *Diabetes Surgery Summit II* (COHEN *et al.*, 2012) são:

- Pacientes obesos grau III (IMC > 40 kg/m², sem comorbidades);

- Pacientes obesos grau II (IMC > 35 kg/m² com comorbidades);

- Pacientes obesos grau I portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. Esse último critério, estabelecido pelas Diretrizes Europeias sobre Cirurgia em Obesidade Severa (*European Guidelines on Surgery of Severe Obesity*) (FRIED *et al.*, 2013), tem base em estudos que

apontavam os benefícios da cirurgia bariátrica como um método de tratamento para a DM2.

Em concordância com os consensos e diretrizes internacionais, por meio da Resolução nº 2.172/2017, a cirurgia bariátrica metabólica foi reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) como opção terapêutica para portadores de DM2. Pelos critérios estabelecidos, são elegíveis para esse procedimento:

- Índice de massa corporal (IMC) entre 30 kg/m² e 34,6 kg/m²;

- Idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos;

- Refração comprovada ao tratamento clínico;

- Não possuir contraindicações ao procedimento;

- Diagnóstico definido de DM2 com menos de 10 anos de história de progressão (CFM, 2017).

Ressalta-se ainda procedimento de 1ª escolha a derivação gastrojejunal em Y de Roux (RYGB) e a gastrectomia vertical (GV) como alternativa caso haja alguma contraindicação ou desvantagem da RYGB (CFM, 2017). Neste capítulo, iremos analisar o bypass gástrico em Y de Roux com alça alimentar longa. Esse procedimento cirúrgico consiste na exclusão do intestino anterior (duodeno) do fluxo de alimentos pelo trato gastrointestinal, que será rapidamente entregue em região mais distal do intestino delgado (10 cm distalmente do Ligamento de Trietz) (RUBINO *et al.*, 2006). Essencialmente, o RYGB consiste em três passos fundamentais:

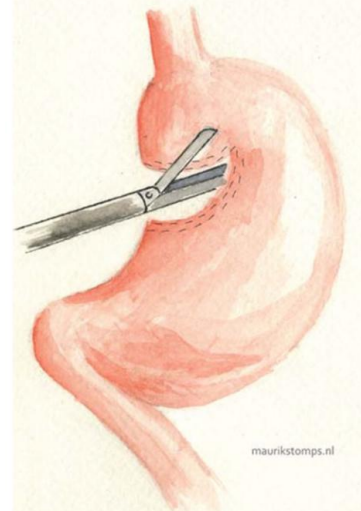
1. Criar a bolsa gástrica (**Figura 9.1**).

- 1.1. Abertura do peritônio.

- 1.2. Abertura do ligamento gastro-hepático a cerca de 5 cm distal da junção gastroesofágica, criando assim um túnel dorsal ao estômago.

- 1.3. Em seguida, há secção do estômago, criando a bolsa gástrica de 25-30 cm³.

Figura 9.1. Criando a bolsa gástrica



Fonte: IORDENS *et al.*, 2012.

2. Criar a anastomose proximal (**Figura 9.2**).

Figura 9.2. Criando a anastomose gastrojejunal proximal



Fonte: IORDENS *et al.*, 2012.

- 2.1. Após identificar a posição correta do ligamento de Trietz para a anastomose gastrojejunal na bolsa gástrica, duas suturas de suporte são aplicadas.

- 2.2. Uma alça jejunal é puxada 30-50 cm distalmente ao ligamento de Trietz para garantir uma anastomose subsequente sem tensão.

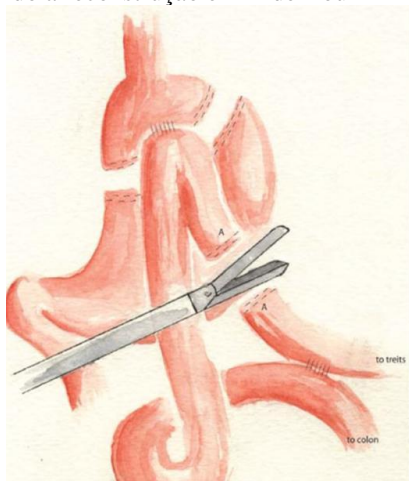
- 2.3. Realiza-se então pequena abertura na bolsa gástrica e na região jejunal a ser anexada na bolsa.

- 2.4. Fixação da gastrojejunoanastomose com grampos.

2.5. Administração de azul de metileno através da sonda nasogástrica, para verificar a integridade da anastomose proximal foi testada. Em caso de vazamento, realizam-se os pontos adicionais necessários.

3. Criar a anastomose distal (**Figura 9.3**).

Figura 9.3. Criando a anastomose gastrojejunal distal e completando a reconstrução em Y de Roux



Fonte: IORDENS *et al.*, 2012.

3.1. Distal à anastomose gastrojejunal, são medidos até 150 cm distalmente para criar o membro alimentar.

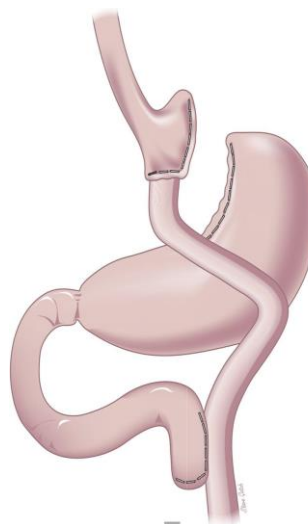
3.2. Realização de pequena abertura no local medido e também a cerca de 10 cm proximal da anastomose gastrojejunal no membro biliopancreático.

3.3. Criação da anastomose distal, fixada com grampos.

3.4. Por fim, a região remanescente de jejuno (conectada ao duodeno) é suturada, completando a reconstrução em Y de Roux (IORDENS *et al.*, 2012).

O objetivo deste estudo foi a revisão e a análise de estudos associados ao tratamento cirúrgico da obesidade em portadores de DM2 por meio do RYGB e sua influência no controle glicêmico.

Figura 9.4. Resultado final RYGB



Fonte: BERBIGLIA *et al.*, 2016.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de 2019 a 2023. Para a elaboração do trabalho original, foram feitas pesquisas nas bases de dados SciELO, PubMed, NCBI e Lilacs. Foram utilizados os descritores em português e inglês: “gastric bypass”, Roux-em-Y”, “tratamento cirúrgico diabetes mellitus”, “efeito incretínico” e “efeito anti-incretínico”. Desta busca, realizada de forma cega e independente, foram encontrados 25 estudos, incluindo ensaios clínicos aleatorizados, estudos de série de casos prospectivos, estudos caso-controle, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 2009 a 2023, dando maior destaque aos publicados a partir de 2013 por se tratar de uma publicação mais recente, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, e disponibilizados na íntegra, além de que os participantes do estudo tivessem indicação, qualquer que seja, da cirurgia, como índice de massa corporal (IMC) superior a 30kg/m², e o acompanhamento pós-cirúrgico mínimo de um ano com amostra maior ou igual

a 60 pacientes. 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 16 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadros e de forma descritiva, abordando os critérios de sucesso da cirurgia (segundo as Diretrizes Europeias Interdisciplinares sobre Cirurgia Metabólica e Bariátrica), a descrição da cirurgia ou, com base na âncora teórica de ética médica no controle da diabetes e na indicação dos procedimentos cirúrgicos, tendo sempre em mente o princípio básico da medicina de *primum non nocere*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante dos resultados obtidos, a cirurgia bariátrica de reconstrução em Y de Roux apresenta um campo mais maduro para

discussão visto que há uma quantidade significativa de estudos disponíveis na literatura investigando os benefícios e limitações dessa técnica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. De acordo com as Diretrizes Europeias Interdisciplinares sobre Cirurgia Metabólica e Bariátrica (FRIED *et al.*, 2014), a melhora do DM2 induzida cirurgicamente pode ser considerada eficaz se:

- Dose pós-operatória de insulina for \leq a 25% da dose pré-operatória;
- Dose pós-operatória de tratamento antidiabético oral for \leq a 50% da dose pré-operatória;
- Redução pós-operatória de HbA1c for $>$ a 0,5% em 3 meses ou atingindo $<$ 7,0%;

Esses critérios serão usados durante a pesquisa como modo de avaliação dos dados coletados das pesquisas escolhidas (FRIED *et al.*, 2014).

Abaixo, no **Quadro 9.1**, são apresentados os resultados resumidos dos artigos analisados:

Quadro 9.1. Resultados dos artigos analisados

Autor e ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
Nora <i>et al.</i> (2011)	Estudo prospectivo de série de casos	Avaliar taxa de remissão e melhoria no controle metabólico do Diabetes Mellitus tipo 2 após bypass gástrico de alça longa.	Depois da cirurgia, foram acompanhados por um tempo médio de $2,6 \pm 0,13$ anos. A perda de peso foi significativa a partir de 3 meses após a cirurgia, atingindo seu pico aos 24 meses com um IMC de $32,1 \pm 0,9$ kg/m ² e uma perda de excesso de IMC de $69,0 \pm 2,84\%$. Taxas de remissão de diabetes eram 87,91% em 6 meses, 92,68% em 12 meses, 92,85% em 24 meses e 100% em 36 meses de acompanhamento.
Lee <i>et al.</i> (2011)	Ensaio clínico randomizado	Determinar a eficácia de dois tipos de cirurgias bariátricas (bypass gástrico e gastrectomia vertical) no controle do diabetes e avaliar o papel da exclusão do duodeno nesse controle.	Dos 60 pacientes participantes, todos completaram o acompanhamento de 12 meses. Remissão do DM2 foi alcançada por 28 (93%) no grupo do bypass gástrico e 14 (47%) na gastrectomia vertical. Os participantes submetidos ao bypass gástrico perderam mais peso, alcançaram menor circunferência abdominal e tiveram redução glicêmica maior, assim como níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e de lipídeos menores que aqueles da gastrectomia vertical. Não ocorreram complicações sérias em nenhum dos grupos.

Fenger <i>et al.</i> (2016)	Estudo caso-controle	Avaliar a trajetória de 741 adultos obesos em relação ao seu IMC antes e após a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux (GRYR). Além disso, foram avaliados níveis glicêmicos e de HbA1c.	Em relação ao IMC, observou-se perda média de peso e redução no IMC de aproximadamente 25%, mas esses valores variam consideravelmente de quase nenhuma redução até mais de 50%. Além disso, apesar do RYGB ter "normalizado" muitos parâmetros glicêmicos em alguns indivíduos diabéticos que aparentemente se convertem em um estado não diabético, outros indivíduos diabéticos permanecem diabéticos no contexto da nova anatomia intestinal após a cirurgia.
Boza <i>et al.</i> (2014)	Estudo prospectivo de série de casos	Determinar a efetividade do bypass de alça longa (LGRYR) em promover a remissão do DM2 em pacientes com IMC abaixo de 35 kg/m ² e avaliar as variáveis associadas em casos de remissão do DM2 após a cirurgia.	Um total de 53,2% dos participantes apresentaram remissão completa do DM2, 9,6% apresentaram remissão parcial, 25% apresentaram melhoria glicêmica pequena e 11,7% não apresentaram melhora. Foi observado que os melhores resultados de remissão foram em pacientes que não administravam insulina.
Dogan <i>et al.</i> (2014)	Estudo prospectivo de série de casos	Pesquisar o efeito de um bypass gástrico laparoscópico em Y-de-Roux (LGRYR) em Diabetes Mellitus, hipertensão arterial (HAS) e dislipidemia (DL) a longo prazo.	Após um período médio de 82 meses de acompanhamento pós-operatório, houve uma redução no DM2 (52%), HAS (26%) e DL (24%). Além disso, houve uma redução acentuada do uso de medicamentos para DM2 e HAS. Todos os pacientes tiveram melhora do perfil glicêmico e tiveram redução das medicações prescritas. No final do acompanhamento, a perda média de peso foi de 60 ± 24% da perda de peso excessivo e 26 ± 10% da perda total de peso corporal. O uso geral de medicamentos foi reduzido de 85% para 37% dos pacientes (p < 0,0001), enquanto o número de usuários de insulina foi reduzido de 40% para 6% (p < 0,0001).
Murad <i>et al.</i> (2018)	Estudo prospectivo de série de casos	Avaliar a eficácia e a segurança de um bypass gástrico de reconstrução em Y com uma alça biliopancreática (RYGB) de 200 cm para o controle de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com IMC de 30 a 35 kg/m ² .	A redução média do IMC foi de 32,5 para 25,1 kg/m ² , a glicose em jejum reduziu de 182,9 para 89,8 mg/dL e a média de hemoglobina glicada (HbA1c) foi de 8,7 para 5,2%. Durante o acompanhamento, 92,2% dos pacientes tiveram a DM2 sob total controle (HbA1c < 6% e sem uso de medicamentos antidiabéticos), enquanto 7,8% ficaram com DM2 parcialmente controlada. O controle de hipertensão e de dislipidemia foi de 89,4% e 85% dos pacientes, respectivamente. Apesar da RYGB ter riscos graves de desnutrição, os pacientes não apresentaram hipoalbuminemia (houve apenas deficiência nutricional leve).
Elshaer <i>et al.</i> (2020)	Estudo de coorte prospectivo	Acompanhamento glicêmico de pacientes submetidos RYGB por 12 anos.	A taxa de remissão do diabetes foi de 69% em 2 anos, mas diminuiu para 36% em 12 anos após a cirurgia. A incidência de 12 anos de DM2 de início recente no grupo controle foi de 4,3%. Na análise, idade, duração pré-operatória de diabetes e uso de insulina foram associados a menor chance de remissão do diabetes em longo prazo. No entanto, na análise de regressão

			multivariada, apenas o tempo de diabetes no pré-operatório permaneceu significativo (p = 0,025).
Guilia Marchetti <i>et al.</i> (2020)	Estudo de coorte prospectivo	Analisar o efeito da técnica RYGB no controle e tratamento de comorbidades relacionadas à obesidade.	252 pacientes foram submetidos à RYGB no serviço. 79 (31,3%) tinham DM2 e 64 tinham HAS associada a DM2. Com relação ao DM2 e à HAS, 37,9% e 43,7%, respectivamente, apresentaram remissão total da doença após a operação. Houve redução no pós-operatório do uso de metformina, insulina/gliclazida, propranolol, losartana e hidroclorotiazida em 62%, 10,1%, 100%, 26,5% e 22,8% dos pacientes, respectivamente.
Coelho <i>et al.</i> (2018)	Estudo observacional prospectivo	Comparar o controle glicêmico de pacientes após DGYR entre IMC 30-35 kg/m ² (grupo intervenção ou GI) e >35 kg/m ² (grupo controle ou GC) e avaliar a perda de peso, comorbidades e morbidade cirúrgica.	Não houve diferença estatisticamente significativa na remissão completa do diabetes entre os grupos. No entanto, o grupo com IMC acima de 35 kg/m ² apresentou uma maior taxa de remissão parcial e menores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c). Não foram encontradas diferenças significativas na remissão da hipertensão, dislipidemia e morbidade cirúrgica entre os grupos, mas o controle de peso foi melhor no grupo de intervenção (GI).
Barbosa <i>et al.</i> (2014)	Estudo observacional analítico retrospectivo	Investigar a eficiência da Gastroplastia Redutora em Y de Roux (RYGB) no controle e/ou cura do diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) em pacientes obesos, dois anos após a cirurgia.	Foram analisados 23 prontuários de pacientes obesos diabéticos submetidos à RYGB. Os resultados evidenciaram uma redução do IMC em ambos os grupos ("euglicêmico" e "hiperglicêmico"). A glicemia em jejum, Homa-IR e HbA1c retornaram aos níveis normais em 82,6% dos pacientes. Houve uma redução significativa no uso de hipoglicemiantes orais (69,2%) e insulina (100%) após a cirurgia. O grupo "euglicêmico" apresentou um tempo de doença menor e maior perda de peso após a cirurgia. A cirurgia de RYGB mostrou-se eficiente tanto na redução significativa e sustentada de peso, quanto na melhora ou controle total do DMT2.
Girundi (2016)	Estudo longitudinal	Avalia a eficácia da gastroplastia com derivação em Y-de-Roux (RYGB) em pacientes obesos e portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) na melhoria do perfil glicêmico após 18 meses de acompanhamento.	A RYGB foi associada a uma melhoria significativa no controle glicêmico de pacientes obesos com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Dos 468 pacientes incluídos no estudo, observou-se remissão da doença em 80,8% (Grupo A), um aumento no risco para DM2 em 17,5% (Grupo B) e uma ausência de melhoria da DM2 em 1,7% (Grupo C).
Mingrone <i>et al.</i> (2012)	Estudo clínico randomizado	Comparar a eficácia do tratamento cirúrgico (bypass gástrico ou derivação biliopancreática) com a terapia médica convencional no controle do diabetes em pacientes	Após 2 anos, nenhum paciente do grupo de terapia médica apresentou remissão do diabetes. Já o grupo submetido a tratamento cirúrgico obteve 75% de remissão com bypass gástrico e 95% com a derivação biliopancreática alcançaram remissão. Após 2 anos, os níveis médios de HbA1c inicial diminuíram em todos os grupos, mas os pacientes nos dois grupos cirúrgicos apresentaram maior grau de melhora.

		com obesidade mórbida.	
Mingrone <i>et al.</i> (2015)	Estudo clínico randomizado	Acompanhar durante 5 anos controle glicêmico e metabólico, risco cardiovascular, uso de medicamentos, qualidade de vida e complicações de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica com o tratamento médico convencional no controle do diabetes tipo 2 em pacientes obesos.	No grupo cirúrgico, 50% dos pacientes (37% no grupo de bypass gástrico e 63% no grupo de derivação biliopancreática) mantiveram a remissão do diabetes em 5 anos, em comparação com nenhum paciente do grupo de tratamento médico. Houve hiperglicemia em pacientes que haviam alcançado remissão em 2 anos, mas os pacientes submetidos à cirurgia apresentaram maior controle glicêmico, menor risco cardiovascular e menor uso de medicamentos quando comparado ao outro grupo. As complicações graves do diabetes foram mais frequentes no grupo de tratamento medicamentoso, mas os efeitos nutricionais foram mais comuns após a derivação biliopancreática.
Schauer <i>et al.</i> (2017)	Ensaio clínico randomizado controlado não cego	Comparar os resultados a longo prazo da terapia médica intensiva isolada com a terapia cirúrgica (bypass gástrico em Y de Roux ou gastrectomia em manga) em pacientes com diabetes tipo 2 e IMC entre 27 e 43.	Após 5 anos, a combinação de terapia médica intensiva com cirurgia bariátrica foi mais eficaz do que apenas a terapia médica intensiva isolada no controle da glicemia. Um maior número de pacientes submetidos à cirurgia alcançou hemoglobina glicada de 6,0% ou menos, maior redução de peso, melhoria nos níveis de lipídios, diminuição do uso de insulina e melhoria na qualidade de vida em comparação com os pacientes que receberam apenas terapia médica.
Salminen <i>et al.</i> (2021)	Estudo clínico randomizado	Comparar os resultados a longo prazo da perda de peso e remissão de comorbidades relacionadas à obesidade, bem como a prevalência de sintomas de refluxo gastroesofágico, esofagite endoscópica e esôfago de Barrett após a gastrectomia vertical e o bypass gástrico em Y de Roux laparoscópico (LRYGB).	Após 10 anos, observou-se que a perda de peso média em relação ao peso inicial e a remissão da hipertensão foram maiores após LRYGB em comparação com gastrectomia vertical. Não houve diferença significativa na remissão da diabetes tipo 2, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono entre os dois procedimentos. A esofagite foi mais prevalente após gastrectomia em manga, mas a incidência cumulativa de esôfago de Barrett foi baixa e semelhante em ambos os procedimentos. A taxa de reoperação também foi semelhante nos dois grupos.
Murphy <i>et al.</i> (2022)	Estudo clínico cego e randomizado	Comparar o bypass gástrico em Y de anel de silicone laparoscópico e a gastrectomia vertical laparoscópica, em termos de remissão do diabetes em 5 anos.	Os resultados mostraram que a remissão do diabetes após bypass gástrico em Y de anel de silicone laparoscópico ocorreu 47% dos casos estudados, enquanto após gastrectomia vertical laparoscópica ocorreu em 33% dos pacientes. A perda absoluta de peso foi maior após o LRYGB de anel de silicone do que após gastrectomia vertical laparoscópica. Houve uma melhora mais expressiva do funcionamento físico e aumento do HDL após LRYGB de anel de silicone laparoscópico.

Todos os artigos analisados no presente estudo seguiram os participantes por no mínimo 12 meses e nesse período observou-se perda de

peso e consequente redução do IMC no pós-operatório de todos os participantes. Todos os artigos mostraram uma redução ou normalização

dos níveis séricos de glicose. Foi também observada uma redução significativa da hemoglobina glicada (HBA1C) em pacientes com DM2 no pós-operatório a médio prazo (12 meses) em Lee *et al.* (2011), Murad *et al.* (2018) e Cohen *et al.* (2012).

Todos os artigos mostraram que após a realização da cirurgia os pacientes pararam de usar insulina ou reduziram significativamente a quantidade deste medicamento. Em relação à remissão do DM2, observou-se no mínimo 52% de remissão. Informações mais detalhadas podem ser vistas no **Quadro 9.2**, a seguir.

Quadro 9.2. Remissão da DM2

Artigo analisado	Remissão da DM-T2 no pós-operatório
Nora <i>et al.</i> (2011)	92% - bypass gástrico
Lee <i>et al.</i> (2011)	93% - bypass gástrico após 1 ano 47% - gastrectomia vertical após 1 ano
Fenger <i>et al.</i> (2016)	50 - 80% - bypass gástrico
Boza <i>et al.</i> (2014)	53% - bypass gástrico em Y de Roux
Dogan <i>et al.</i> (2014)	52% - bypass gástrico em Y de Roux
Murad <i>et al.</i> (2018)	92% - bypass gástrico em Y de Roux
Elashaer <i>et al.</i> (2020)	69% em 2 anos e 36% em 12 anos após bypass gástrico em Y de Roux
Marchetti <i>et al.</i> (2020)	83% em curto prazo e 60,2% após 7 anos após bypass gástrico em Y de Roux
Coelho <i>et al.</i> (2018)	O grupo controle obteve maior taxa de remissão parcial da DM (OR 6,392, 95% IC 1,922-21,260).*
Barbosa <i>et al.</i> (2014)	82,6% - bypass gástrico em Y de Roux
Girundi (2016)	87,6% - bypass gástrico em Y de Roux após 18 meses
Mingrone <i>et al.</i> (2012)	0% - em 2 anos com o tratamento médico convencional 75% - em 2 anos com o bypass gástrico 95% - em 2 anos com a derivação biliopancreática
Mingrone <i>et al.</i> (2015)	0% - em 5 anos com tratamento médico convencional 36,8% - em 5 anos com o bypass gástrico 63% - em 5 anos com a derivação biliopancreática
Schauer <i>et al.</i> (2017)	5% - em 5 anos com o tratamento médico 23% - em 5 anos com a gastrectomia vertical 29% - em 5 anos com o bypass gástrico
Salminen <i>et al.</i> (2021)	33% - gastrectomia vertical 47% - bypass gástrico laparoscópico em Y de Roux
*Apesar de não haver diferenças estatísticas na remissão completa do DM2 segundo os critérios da ADA, foram encontrados melhores resultados no controle do diabetes no grupo com IMC >35 kg/m ² em comparação com o grupo de pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m ² , com melhor taxa de remissão parcial e dos níveis de hemoglobina glicada.	

Além disso, houve melhora no perfil lipídico dos pacientes analisados, como verificado por Lee *et al.* (2011) (redução de lipídios em nível variável), Dogan *et al.* (2014) (24%), Murad *et al.* (2018) (85%) e Cohen *et al.* (2012) (84%). O controle dos parâmetros pressóricos ou redução da prescrição de anti-hipertensivos foi observado em Dogan *et al.* (2014) (26%), Murad *et al.* (2018) (89,4%) e Cohen *et al.* (2012) (50%).

Apesar de raros, complicações pós-operatórias, como hemorragias e infecções, foram elencadas, a exemplo dos cinco pacientes (totalizando 4,8% da amostra) em Murad *et al.* (2018). Essas complicações, apesar de pouco frequentes, são fator importante de aumento de morbidade, levantando o questionamento se este seria o melhor tratamento, em especial em pacientes com obesidade grau I (PETERLI *et al.*, 2012). Vale ressaltar que ainda são necessárias mais pesquisas a respeito das complicações da cirurgia de bypass gástrico de reconstrução em Y de Roux como forma de tratamento da obesidade e da DM2.

Bypass gástrico de alça longa: um método de reversão do DM2

Ainda que não entendido completamente, há duas hipóteses que tentam explicar o processo de reversão da DM2 em pacientes obesos que realizaram a cirurgia de bypass gástrico de reconstrução em Y São elas o efeito incretínico (“*foregut*” hypothesis) e o efeito anti-incretínico (“*hindgut*” hypothesis), sendo o termo “incretina” utilizado para conceituar a atividade hormonal de origem intestinal capaz de aumentar a secreção endócrina do pâncreas (BARRE & STILL, 1930).

Seus principais representantes são o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), que realizam aumento do estímulo da secreção de insulina e reduzem

estímulo à produção de glucagon pelo pâncreas (OSUGUE, 2014).

Ambos os hormônios, GIP e GLP-1, são secretados pelo intestino em resposta à ingestão de nutrientes. O GLP-1 é produzido nas células L intestinais que se encontram distribuídas pelo jejuno distal, íleo e cólon e reto. O GIP é secretado pelas células K, localizadas, principalmente, no estômago, duodeno e jejuno. Ambos os hormônios possuem efeito sobre a estimulação da secreção de insulina, sendo esse efeito maior quando a ingestão de glicose é feita por via oral, como na alimentação, do que quando a glicose é administrada por via intravenosa. Em indivíduos diabéticos, foi comprovada a redução do efeito incretínico, onde ainda secreção de GIP é normal e seu efeito sobre a secreção de insulina inexistente. Além disso, a secreção de GLP-1 pode estar diminuída nesse distúrbio, mas estudos comprovaram que sua ação pode ser restaurada (OSUGUE, 2014).

A teoria do efeito incretínico sugere que a chegada mais rápida de nutrientes à porção distal do intestino delgado estimula maior produção de hormônio GLP-1, aumentando o efeito incretínico prejudicado pelo DM2 (RUBINO *et al.*, 2006).

A teoria do efeito anti-incretínico, considerada a base teórica mais promissora para explicar os efeitos do bypass gástrico de reconstrução em Y de Roux de alça longa (GUIDONE *et al.*, 2006), baseia-se na premissa que a exclusão do intestino delgado proximal na passagem de nutrientes reduz a secreção de “hormônios anti-incretinais” ou “sinais promotores de resistência insulínica”, o que em indivíduos diabéticos possui um perfil de resposta exacerbado para a produção dessas substâncias com a chegada do bolo alimentar, especialmente quando rico em lipídeos e carboidratos (OSUGUE, 2014).

Para além da modulação dos hormônios gastrointestinais, fatores como diminuição da ingestão calórica, redução da grelina e aumento da leptina, aumento da liberação de peptídeo YY, perda ponderal com perda de gordura visceral e má absorção intestinal também contribuem para o efeito remissor da DM2.

CONCLUSÃO

A cirurgia de reconstrução em Y de Roux de alça longa foi, majoritariamente, retratada como extremamente efetiva para a remissão da diabetes mellitus tipo 2. Vários parâmetros foram utilizados para essa afirmação, tais quais os níveis de glicemia, de HbA1c, de lípidos séricos, IMC, grau de independência de insulina,

funcionalidade das células beta pancreáticas e outros.

Ademais, houveram pontos de dúvida quanto aos mecanismos que envolvem esse tipo de cirurgia, sendo existentes somente hipóteses para explicar tal efeito na melhora da diabetes, como a teoria "*foregut*" e a teoria "*hindgut*". Além disso, foi percebida a escassez de relatos acerca dos malefícios dessa técnica cirúrgica, provando que, apesar da eficácia desta, este campo de pesquisa ainda deve ser fortemente explorado. Desse modo, é possível concluir que, apesar dos resultados promissores obtidos na maioria dos artigos e no acompanhamento a médio prazo dos pacientes, certos pontos sobre essa técnica requerem mais pesquisas para que sejam esclarecidos de forma satisfatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, L.B.G. *et al.* Eficácia da gastroplastia redutora com derivação em Y de Roux no controle e/ou na cura do diabetes mellitus tipo 2 em obesos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 27, p. 187, 2014.
- BARRE, J. & STILL, E.U. Studies on the physiology of secretin: III. Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, v. 91, p. 649, 1930.
- BERBIGLIA, L. *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: surgical technique and perioperative care. *Surgical Clinics*, v. 96, p. 773, 2016.
- BOZA, C. *et al.* Metabolic surgery: roux-en-Y gastric bypass and variables associated with diabetes remission in patients with BMI < 35. *Obesity Surgery*, v. 24, p. 1391, 2014.
- COELHO, D. *et al.* Taxa de remissão do diabetes em diferentes IMCs após bypass gástrico em Y-de-Roux. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 31, 2018.
- COHEN, R.V. *et al.* Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1420, 2012.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM. Código de ética médica. Resolução nº 2.172/17. *Diário Oficial da União*, 27 dez. 2017.
- DOGAN, K. *et al.* Long-term effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*, v. 24, p. 1835, 2014.
- ELSAYED, N.A. *et al.* Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care*, v. 46, p. S128, 2023.
- ELSHAER, A.M. *et al.* Relapse of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass for patients with obesity: 12 years follow-up study. *Obesity Surgery*, v. 30, 2020.
- FENGER, M. *et al.* Gastric bypass surgery reveals independency of obesity and diabetes mellitus type 2. *BMC Endocrine Disorders*, v. 16, p. 59, 2016.
- FERREIRA, A.P.S. *et al.* Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, e190024, 2019.
- FRIED, M. *et al.* Interdisciplinary European Guidelines On Metabolic And Bariatric Surgery. *Obesity Facts*, v. 6, p. 449, 2013.
- FRIED, M *et al.* Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, v. 24, p. 42, 2014.
- GIRUNDI, M.G. Type 2 Diabetes Mellitus remission eighteen months after Roux-en-Y gastric bypass. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 43, p. 149, 2016.
- GUIDONE, C. *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*, v. 55, p. 2025, 2006.
- IORDENS, G.I. *et al.* How to train surgical residents to perform Laparoscopic Roux-en-y Gastric Bypass safely. *World Journal of Surgery*, v. 36, p. 2003, 2012.
- LEE, W.-J. *et al.* Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Archives of surgery*, v. 146, n. 2, p. 143-148, 2011.
- MARCHETTI, G. *et al.* The effect of Roux-en-Y gastric bypass in the treatment of hypertension and diabetes. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 47, 2020.
- MINGRONE, G. *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 366, p. 1577, 2012.
- MINGRONE, G. *et al.* Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*, v. 386, 2015.
- MURAD, A.J. *et al.* A prospective single-arm trial of modified long biliopancreatic and short alimentary limbs Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity. *Obesity Surgery*, v. 28, p. 599, 2018.
- MURPHY, R. *et al.* Effect of banded Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy on diabetes remission at 5 years among patients with obesity and type 2 diabetes: a blinded randomized clinical trial. *Diabetes Care*, v. 45, p. 1503, 2022.
- NORA, M. *et al.* Metabolic laparoscopic gastric bypass for obese patients with type 2 diabetes. *Obesity Surgery*, v. 21, p. 1643, 2011.
- OSUGUE, F.S.N. Avaliação do efeito incretínico em indivíduos saudáveis, obesos não diabéticos e diabéticos tipo 2 pelo clamp isoglicêmico antes e após intervenção cirúrgica (derivação biliopancreática) [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2014.
- PETERLI, R. *et al.* Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obesity Surgery*, v. 22, p. 740, 2012.
- RUBINO, F. *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Annals of Surgery*, v. 244, p. 741, 2006.
- SALMINEN, P. *et al.* Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss, comorbidities, and reflux at 10 years in adult patients with obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, v. 156, p. 233, 2021.
- SCHAUER, P.R. *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 641, 2017.

CAPÍTULO 10

LESÕES GÁSTRICAS PRÉ-CANCERÍGENAS

EDUARDA DELUCA MULLER¹
FABIELLE MENEZES TOLFO¹

¹ Discente – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Palavras-chave
Gastrite atrófica; Metaplasia intestinal; Neoplasias gástricas.

INTRODUÇÃO

Apesar da prevalência do câncer gástrico (CG) estar em decréscimo nas últimas décadas, ele ocupa o terceiro lugar em causas de morte relacionadas ao câncer e o quinto lugar na incidência de cânceres em todo o mundo (BRAY *et al.*, 2018). As áreas com maior número de casos de câncer gástrico são Ásia Oriental, Europa Central e Oriental e diversos países da América Central e do Sul e, ao contrário destas, com baixos índices de casos estão América do Norte, Austrália e Norte da África (EUSEBI *et al.*, 2020). Sabe-se, ainda, que migrantes de países de alta incidência à baixa incidência tendem a manter a suscetibilidade ao CG, diferente de seus filhos, que correspondem ao risco semelhante do novo país de morada (PISCIONE *et al.*, 2021).

A maioria dos cânceres gástricos são esporádicos e apenas 3% têm relação com síndromes familiares (KOHOUTOVA *et al.*, 2021). Salienta-se que o câncer gástrico se desenvolve através de uma cascata pré-cancerígena, que tem a capacidade aumentada de progressão das lesões à medida em que avança. A Cascata de Correa inicia com gastrite crônica, geralmente induzida por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), e pode evoluir sucessivamente para lesões pré-cancerígenas como gastrite atrófica, metaplasia intestinal (MI), displasia e, por fim, carcinoma (CORREA, 1988).

Referente às lesões gástricas pré-malignas, a gastrite atrófica caracteriza-se por células inflamatórias crônicas e pela perda das glândulas gástricas, já a MI gástrica é o processo de mudança das células de padrão gástrico para células do intestino, com grande número de células calciformes (KOHOUTOVA *et al.*, 2021). A displasia gástrica, por sua vez, é definida como uma modificação neoplásica do epitélio do estômago sem evidência de invasão do estroma (CORREA, 1988).

A exposição a fatores de risco ambientais e alimentos carcinogênicos é a causa de maior probabilidade para as lesões pré-cancerígenas e o CG (PISCIONE *et al.*, 2021). Nessa patogênese, destaca-se o *H. pylori*, que pode causar gastrite crônica junto com perda da acidez gástrica (RAWLA & BARSOUK, 2019). Atualmente, sabe-se que a infecção por *H. pylori* está associada a vários outros fatores no aumento de risco para o desenvolvimento de CG, como úlceras, pólipos adenomatosos, grupo sanguíneo do tipo A, obesidade, e mutações genéticas (PISCIONE *et al.*, 2021). Vale destacar que, no século passado, houve um declínio na prevalência de infecção por *H. pylori* devido ao aumento do uso de antibióticos, diminuição do tabagismo e melhora da higiene e do armazenamento de alimentos, fatores correlacionados à gênese do CG (EUSEBI *et al.*, 2020).

A alta ingestão de sal também pode estar associada ao risco aumentado de gastrite atrófica e MI. Outro fator é o consumo moderado/alto de álcool que aumenta o risco na carcinogênese gástrica devido aos efeitos tóxicos do etanol. O consumo de carne vermelha e de processados também possui evidências (KIM *et al.*, 2019). Por outro lado, entre os possíveis fatores de proteção estão aspirina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), estatinas, metformina, atividade física e a dieta do mediterrâneo com alto consumo de carne branca, frutas (especialmente as cítricas), vegetais e uso moderado de vinho (EUSEBI *et al.*, 2020).

Para o diagnóstico, há uma certa variedade na modalidade de endoscopias. Entre elas, a Endoscopia de Alta Definição com Cromoendoscopia (CE) é definida como superior à Endoscopia de Luz Branca de Alta Definição sozinha e, sempre que disponível, deve ser utilizada pois direciona a biópsia (HWANG *et al.*, 2017). Para isso, existem dois sistemas histológicos mais utilizados, que são o

Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA), para atrofia gástrica, e o *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia* (OLGIM), para a MI gástrica (BANKS *et al.*, 2019).

Quanto aos testes não invasivos de maior evidência científica para detectar pacientes com gastrite atrófica avançada, destaca-se os níveis séricos de pepsinogênio (CHO *et al.*, 2017). Dentre as opções de tratamento, está a erradicação do *H. pylori* (HWANG *et al.*, 2017). Também pode ser feito tratamento com inibidores seletivos de ciclo-oxigenase (COX), que podem retardar a progressão das condições pré-cancerígenas gástricas (PIMENTEL-NUNES *et al.*, 2019).

Países com alta prevalência de CG têm programas de triagem bem estabelecidos que auxiliam na detecção precoce e ressecção endoscópica curativa de lesões gástricas pré-cancerígenas, fato que leva à significativa diminuição da mortalidade. Com isso, é indubitável a importância de estratégias preventivas para reduzir fatores de risco e promover fatores de proteção, junto a estratégias de favorecer diagnóstico precoce para o CG através da identificação das lesões pré-cancerígenas (EUSEBI *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi descrever as lesões gástricas pré-malignas, assim como seus respectivos perfis epidemiológicos, fatores de risco e proteção, possibilidades diagnósticas e, também, explicitar a importância do diagnóstico precoce para a patologia e dissertar sobre medidas terapêuticas e de vigilância.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada no período de outubro a dezembro de 2022, por meio de pesquisas na base de dados PubMed e em periódicos on-line, acerca das lesões gástricas pré-cancerígenas. Na busca, foram utilizados os descritores: lesões gástricas pré-

cancerígenas; câncer gástrico; fatores de risco para câncer gástrico. Deste levantamento, foram encontrados 90 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2017 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e 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 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia das lesões gástricas pré-cancerígenas, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, fatores de risco e de proteção, possibilidades diagnósticas e a importância do diagnóstico precoce, medidas terapêuticas e vigilância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As lesões gástricas pré-cancerígenas

Noventa e cinco por cento dos cânceres gástricos são adenocarcinomas (RAWLA & BARSOUK, 2019). Esses adenocarcinomas são divididos em dois subtipos topográficos: o cárdia e o não cárdia, e eles apresentam fatores de risco, carcinogêneses e epidemiologias diferentes (BATTISTA *et al.*, 2021).

O tipo cárdia se origina na junção gastroesofágica e tem os fatores de risco similares aos do adenocarcinoma esofágico. Os cânceres não cárdia se originam do estômago distal, são causados por gastrite crônica e inflamação do revestimento do estômago, o que pode ser efeito de diversos fatores ambientais (RAWLA & BARSOUK, 2019). O *H. pylori* está presente na

maioria dos adenocarcinomas gástricos do tipo não cárdia. Tão logo, a diminuição da prevalência do *H. pylori* explica a diminuição da incidência do câncer de estômago não cárdia (BALAKRISHNAN *et al.*, 2017).

A classificação de Lauren (1965) descreve dois subtipos histológicos diferentes de câncer gástrico: difuso e intestinal, sendo o primeiro um subtipo bem diferenciado e o segundo não diferenciado (KOHOUTOVA *et al.*, 2021). O tipo intestinal é o mais comum, mais incidente em homens de maior idade e apresenta melhor prognóstico. Por outro lado, o tipo difuso afeta mais pessoas jovens e é mais comum em mulheres (CHON *et al.*, 2017).

A patogênese do tipo intestinal não cárdia é mais relacionada com o desenvolvimento da Cascata de Pelayo Correa, que vai sucessivamente da mucosa gástrica normal à gastrite erosiva, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia de baixo e alto grau, e, finalmente, de lesões gástricas pré-malignas passa para carcinoma infiltrativo gástrico (CORREA, 1988).

Essas lesões e o câncer gástrico estão associados a um espectro de irregularidades, que incluem instabilidades e anormalidades em oncogenes, genes supressores de tumor, fatores de crescimento, receptores de tirosina quinases, genes de reparo de DNA, enzimas de degradação da matriz, reguladores do ciclo celular e moléculas de adesão celular (KOHOUTOVA *et al.*, 2021).

Epidemiologia

O adenocarcinoma gástrico é o quinto câncer mais frequente no mundo (KOHOUTOVA *et al.*, 2021). Ele representa a terceira principal causa de mortalidade relacionada ao câncer, precedido pelos carcinomas de pulmão e colorretal. Mais de 70% dos casos de câncer gástrico ocorrem em países em desenvolvimento, com maior incidência na Ásia Oriental,

Europa Oriental, partes da região Central e América do Sul (DEN HOLLANDER *et al.*, 2018).

De acordo com dados do GLOBOCAN (2018), o risco cumulativo mundial de desenvolver câncer gástrico, desde o nascimento até os 74 anos, é de 1,87% em homens e 0,79% em mulheres (PISCIONE *et al.*, 2021). Os fatores de risco gerais para o desenvolvimento dessa doença são idade avançada, sexo masculino, histórico familiar, dieta rica em sal, gastrite atrófica e infecção por *H. pylori* (CAI *et al.*, 2019). Nesse sentido, as taxas de incidência e mortalidade do subtipo não cardíaco estão em decréscimo nos últimos 50 anos devido à prevenção associada ao tratamento dos pacientes infectados por *H. pylori* e à mudança do armazenamento dos alimentos (BATTISTA *et al.*, 2021).

Embora as taxas globais de incidência e mortalidade estejam diminuindo, o número de novos casos e de mortes aumenta anualmente devido ao envelhecimento da população mundial. As melhores taxas de sobrevivência do câncer gástrico são vistas nos países do Leste Asiático, como a Coreia e o Japão, onde a triagem endoscópica é eficiente e programas de rastreamento foram desenvolvidos (CHO *et al.*, 2017).

Gastrite atrófica

A mucosa gástrica normal secreta gastrina e muco no antro, e pepsinogênio e células secretoras de ácido no corpo. Quando a gastrite atrófica se instala nessas áreas, ocorre a perda das células especializadas e cada função correspondente deixa de ser efetiva (RUGGE *et al.*, 2007). Essa alteração, então, caracteriza-se histologicamente por presença de linfócitos e plasmócitos e pela perda das glândulas gástricas especializadas (WHITE & BANKS, 2021).

As alterações na mucosa gástrica, como inflamação de longa data, podem desencadear alterações fenotípicas que causam atrofia, como fibrose da lâmina própria com substituição da perda glandular e/ou metaplasia das glândulas nativas (mucossecretoras ou oxínticas). Isso resulta na disfunção na produção de ácido e secreção de pepsinogênio e gastrina e, normalmente, é neste local alterado onde o câncer tem início (RUGGE *et al.*, 2007).

Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal gástrica é o processo de “intestinalização” das glândulas gástricas por uma grande quantidade de células caliciformes (CORREA, 1988).

Há três tipos de MI gástrica. O tipo I (intestinal), classificado como MI completa, é caracterizado pela mucosa ser semelhante à do intestino delgado, com células absortivas maduras, células caliciformes e borda em escova. E, o tipo II e III (colônico), classificados como MI incompleta, são semelhantes ao epitélio do cólon, com células colunares em vários estágios de diferenciação, gotículas de mucina irregulares e sem borda em escova (BANKS *et al.*, 2019).

O tipo incompleto tem mais riscos de progredir para câncer que o completo. Um estudo português mostrou que 38% dos pacientes com o tipo MI incompleta desenvolveram displasia de baixo grau e, dos pacientes com MI completa, 8% desenvolveram displasia de baixo grau (DINIS-RIBEIRO, 2004). A incidência anual do câncer de estômago em pacientes com metaplasia intestinal é, no geral, de 0,25% (YUE, *et al.*, 2018).

Fatores de risco e proteção

O câncer gástrico conta com fatores de risco gerais, como idade avançada, sexo masculino, história familiar, dieta rica em sal, gastrite

atrófica e infecção pelo *H. pylori* (CAI *et al.*, 2019). Acerca desse, seus principais mecanismos de carcinogênese estão relacionados ao desenvolvimento da gastrite (EUSEBI *et al.*, 2020). Em suma, a inflamação da mucosa gástrica promovida pela bactéria induz dano oxidativo e nitroação do DNA e, progressivamente, leva à atrofia, metaplasia intestinal, displasia e câncer, conforme a cascata de Correa. Os adenocarcinomas gástricos, e especialmente os antrais, estão ligados à infecção por *H. pylori*, e foi demonstrada a progressão através de gastrite crônica ativa para CG em 1-3% dos pacientes, mesmo que não apresentassem sintomas clínicos (PISCIONE *et al.*, 2021).

Quanto aos fatores de risco genéticos, todas as variantes contribuem para apenas 1-3% dos casos de câncer (BALAKRISHNAN *et al.*, 2017). Mutações herdadas de certos genes como o fenótipo nulo GSTM1 ou o CDH1 aumentam o risco de câncer gástrico (RAWLA & BARSOUK, 2019). Existe, também, a Síndrome de Lynch, distúrbio hereditário que aumenta o risco de neoplasia gástrica (CHON *et al.*, 2017). Estudos também mostram que o grupo sanguíneo A está associado a um risco maior de câncer gástrico (RAWLA & BARSOUK, 2019).

Em relação às condições prévias do estômago, observa-se que a úlcera gástrica associada ao *H. pylori* é um fator de risco importante para o câncer. No que tange à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), há associações significativas entre DRGE e câncer gástrico da cárdia. Acerca da cirurgia gástrica, existe um risco aumentado de desenvolver câncer após esse procedimento. Esse risco é dependente do motivo da cirurgia inicial e do tipo de procedimento (EUSEBI *et al.*, 2020).

No que tange aos hábitos associados ao aumento da incidência do câncer gástrico, tem-se o tabagismo, o uso de narguilé e de ópio (KIM *et al.*, 2019). Sabe-se que o álcool é capaz de

irritar e corroer a mucosa do estômago, resultando em gastrite, o que ocorre graças ao efeito tóxico local do etanol e do metabólito do álcool, acetaldeído (EUSEBI *et al.*, 2020).

A respeito da dieta, a carne vermelha e os alimentos processados estão associados a maior risco de CG. O alto consumo de sal é um fator de risco importante pois se associa ao aumento de risco para gastrite atrófica com MI, além de poder intensificar a infecção pelo *H. pylori* (KIM *et al.*, 2019).

O declínio do *H. pylori*, a melhora no armazenamento e na higiene dos alimentos, a redução do tabagismo e o aumento do uso de antibióticos estão relacionados à redução da incidência do CG (MALFERTHEINER *et al.*, 2017). A ingestão de frutas, vegetais e vitaminas parecem ser um fator protetor para o CG, bem como o consumo da carne branca (KIM *et al.*, 2019).

Possibilidades diagnósticas e a importância do diagnóstico precoce

O câncer gástrico tem altas taxas de mortalidade pois a maioria dos casos é diagnosticada tardiamente devido à dificuldade de determinar estratégias de vigilância para prevenir o desenvolvimento da neoplasia (DEN HOLLANDER *et al.*, 2018). Se detectado a tempo e removido através de endoscopia ou cirurgia, a taxa de sobrevida em 5 anos pode aumentar significativamente.

Um exemplo de país em que há programas de rastreamento ativo é o Japão, onde mais de 50% dos cânceres gástricos têm diagnóstico em fases iniciais do câncer e os pacientes têm uma sobrevida de aproximadamente 100% após 5 anos de acompanhamento. A recomendação japonesa é de realização de exames radiográficos ou gastroscopia em indivíduos de 50 anos de idade (JAPANESE, 2020).

O padrão-ouro para detectar alterações gástricas pré-malignas – como gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia – é a histologia (WHITE & BANKS, 2021). Evidências recentes afirmam os benefícios dos sistemas que fazem esse estadiamento histomorfológico, como a triagem endoscópica para a identificação das lesões pré-malignas de OLGA/OLGIM e a cromoescopia (EUSEBI *et al.*, 2020). Os sistemas histológicos utilizados para a classificação da gravidade das lesões pré-cancerígenas OLGA, para atrofia gástrica, e o OLGIM, para a MI gástrica, sendo que ambos têm como base a realização de biópsia conforme o protocolo de Sydney (cinco biópsias em diferentes localizações do estômago: duas no antro, uma na incisura, uma na curva menor e uma na curva maior) (BANKS *et al.*, 2019).

Pacientes com gastrite nos estágios III/IV, que são estágio de alto risco no estadiamento de OLGA/OLGIM, apresentam risco significativo de evoluir para câncer gástrico independente da epidemiologia. Os estadiamentos dos sistemas OLGA e OLGIM constam no **Quadro 10.1**.

Quadro 10.1. Estadiamento de gastrite e metaplasia intestinal. Sistema de OLGA e OLGIM; em cada compartimento (mucosa antral e mucosa do corpo) a atrofia e metaplasia são pontuadas em quatro níveis (0-3) de acordo com o sistema de Sydney

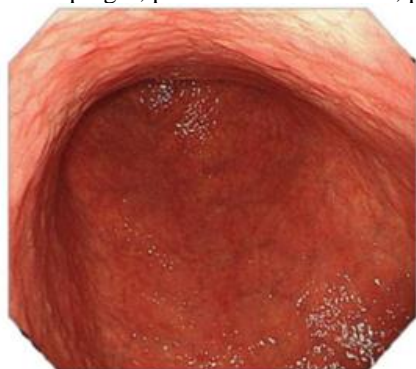
OLGA Escore atrofia OLGIM Escore metaplasia intestinal	Corpo			
	Sem atrofia Sem MI (Score 0)	Atrofia leve MI leve (Score 1)	Atrofia moderada MI moderada (Score 2)	Atrofia severa MI severa (Score 3)

Antro	Sem atrofia Sem MI (Score 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III
	Atrofia leve MI leve (Score 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Atrofia moderada MI moderada (Score 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Atrofia severa MI severa (Score 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

Fonte: Adaptado de RUGGE *et al.*, 2007; YUE, *et al.*, 2018.

A endoscopia de luz branca com biópsias de mapeamento é um teste informativo e preciso para avaliar a mucosa gástrica. Além deste, também há técnicas de aprimoramento, como a já citada CE, seja com corante, ácido acético ou índigo, que pode ser usada como guia para as biópsias e para aumentar a sensibilidade. Também existem outras modalidades além da CE tradicional, como a imagem de banda estreita, forma mais usada de CE virtual, endoscopia de alta ampliação e a imagem à laser azul (ZHAO *et al.*, 2016).

Figura 10.1. Endoscopia com luz branca de alta resolução. Gastrite atrófica envolvendo corpo distal e antro; perda de pregas, proeminência de vasos, palidez



Fonte: KOHOUTOVA *et al.*, 2021.

Além da triagem endoscópica, pode ser feita a triagem sorológica, método útil, não invasivo, que ajuda na identificação de indivíduos com risco maior de desenvolver câncer gástrico e

Há características indicativas das lesões gástricas pré-cancerígenas que podem ser vistas na endoscopia de luz branca. As que indicam atrofia gástrica são: palidez, perda de pregas gástricas, proeminência de vasos e borda atrófica, observadas na **Figura 10.1** (BANKS *et al.*, 2019). As que indicam MI são: placas levemente elevadas branco-acinzentadas, circundadas por áreas rosadas e pálidas irregulares, observadas na **Figura 10.2** (DAI *et al.*, 2011).

Figura 10.2. Endoscopia com luz branca de alta resolução, retroflexão. Metaplasia intestinal envolvendo estômago proximal, corpo e fundo; placas branco-acinzentadas, circundadas por áreas pálidas Padrão tipo ranhura



Fonte: KOHOUTOVA *et al.*, 2021.

ofertar ou não exames endoscópicos a estes (PIMENTEL-NUNES *et al.*, 2019). Dentre as avaliações não invasivas há a dosagem de pepsinogênio. Como declarado na Diretriz

MAPS I, um baixo teor sérico de pepsinogênio I e/ou uma baixa relação de pepsinogênio I/II são ótimos identificadores de pacientes em estágios avançados de gastrite atrófica e de CG (CHO *et al.*, 2017).

Diante disso, fica claro o papel crucial do diagnóstico precoce do câncer gástrico. Estratégias preventivas no intuito de reduzir os fatores de risco e explicar os fatores de prevenção se mostram necessárias. Não só isso, mas também são cabíveis medidas para favorecer o diagnóstico principalmente das lesões gástricas pré-cancerígenas, a fim de evitar o câncer e diminuir significativamente a mortalidade da população, como já descrito nos estudos anteriormente citados (EUSEBI *et al.*, 2020).

Medidas terapêuticas

A ressecção endoscópica é o tratamento indicado para o câncer gástrico precoce sem envolvimento nodal. Procedimentos minimamente invasivos mostram-se vantajosos nesses casos, preservando anatomia e funcionalidade do estômago e trazendo menos efeitos adversos, complicações e custos que uma gastrectomia. Recomenda-se aos pacientes com lesão pré-maligna em que a avaliação endoscópica sugerir displasia a ressecção endoscópica, sem necessidade de biópsias adicionais (KOREAN, 2019).

A erradicação do *H. pylori* cura a gastrite crônica não atrófica, pode levar à regressão da gastrite atrófica e reduz o risco de CG em ambos os grupos de pacientes, por isso é altamente recomendada (KONG *et al.*, 2014). Os estudos mostram que, em pacientes com MI ou displasia, a erradicação do *H. pylori* não diminui significativamente o risco para CG. Apesar disso, a erradicação é recomendada da mesma forma (MALFERTHEINER *et al.*, 2017). Nos pacientes já submetidos à ressecção endoscópica, parece reduzir o risco de lesões metacrô-

nicas, por isso a erradicação também é recomendada.

As evidências sugerem que os AINEs podem retardar a progressão das condições pré-malignas do estômago, porém, os efeitos adversos são muito graves. (PIMENTEL-NUNES *et al.*, 2019). Uma exceção pode ser a aspirina em baixa dose, que além de ter um bom perfil de segurança, tem mais benefícios (HUANG *et al.*, 2017).

Em relação às vitaminas antioxidantes, houve redução significativa do risco de CG encontrada nas vitaminas A, C e E quando utilizadas em baixas doses e por via dietética (KONG *et al.*, 2014).

Vigilância

A vigilância de pacientes com condições pré-cancerosas permite a detecção das lesões em estágios iniciais, com uma proporção significativa passível de ressecção endoscópica. Um recente estudo sugeriu que o melhor intervalo de acompanhamento seria de 2 anos, no entanto, o custo-benefício pode não ser ideal e essa evidência não é forte o suficiente (RUGGE *et al.*, 2018). A vigilância endoscópica a cada três anos em pacientes com condições pré-cancerosas em países de risco intermediário para câncer gástrico é custo-efetiva (AREIA *et al.*, 2014).

A MI focal pode aumentar o risco de câncer em comparação com nenhuma lesão ou com a atrofia, porém, é um risco muito pequeno para justificar a vigilância. Essa deve ser restrita aos pacientes que, somado a isso, tenham história familiar de CG, MI incompleta ou gastrite persistente por *H. pylori* por EDA com CE e biópsias guiadas em 3 anos; por outro lado, em MI extensa, o risco para câncer é significativamente aumentado, portanto, a vigilância é recomendada (GONZÁLEZ *et al.*, 2013).

Para os pacientes com atrofia leve a moderada restrita ao antro, não há evidências que recomendem vigilância; no entanto, nos estágios avançados de gastrite atrófica, tanto em antro quanto em corpo, deve-se acompanhar a cada 1-2 anos se história familiar de CG positiva e a cada 3 anos se negativa (PIMENTEL-NUNES *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Com base neste capítulo, pode-se observar que, o rastreamento precoce das lesões gástricas pré-cancerígenas para a população de alto risco é um fator crucial na determinação do tratamento e do prognóstico. Atualmente, existem fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento das principais lesões precursoras do câncer gástrico, fato este, que corrobora as medidas de rastreamento. Com isso, o diagnóstico precoce é facilitado, diminuindo, assim, a incidência do câncer gástrico na população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AREIA, M. *et al.* Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter*, v. 19, p. 425, 2014.
- BALAKRISHNAN, M. *et al.* Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Current Gastroenterology Reports*, v. 19, 2017.
- BANKS, M. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*, v. 68, p. 1545, 2019.
- BATTISTA, S. *et al.* Molecular alterations in gastric preneoplastic lesions and early gastric cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 6652, 2021.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, p. 394, 2018.
- CAI, Q. *et al.* Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut*, v. 68, p. 1576, 2019.
- CHO, J.-H. *et al.* The serum pepsinogen levels for risk assessment of gastric neoplasms: new proposal from a case-control study in Korea. *Medicine*, v. 96, e7603, 2017.
- CHON, H.J. *et al.* Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high-volume center in Asia. *Annals of Surgery*, v. 265, p. 946, 2017.
- CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research*, v. 48, p. 3554, 1988.
- DAI, Y.-C. *et al.* How to assess the severity of atrophic gastritis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 17, p. 1690, 2011.
- DEN HOLLANDER, W. J. *et al.* Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*, v. 68, p. 585, 2018.
- DINIS-RIBEIRO, M. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *Journal of Clinical Pathology*, v. 57, p. 177, 2004.
- EUSEBI, L.H. *et al.* Gastric cancer prevention strategies: a global perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 35, p. 1495, 2020.
- GONZÁLEZ, C.A. *et al.* Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk: a review of the evidence. *International Journal of Cancer*, v. 133, p. 1023, 2013.
- HUANG, X.-Z. *et al.* Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose-response meta-analysis. *Oncotarget*, v. 8, p. 4781, 2017.
- HWANG, Y.-J. *et al.* Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study for up to 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, p. 380, 2017.
- JAPANESE gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*, v. 24, 2020.
- KIM *et al.* Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose-response meta-analysis. *Nutrients*, v. 11, p. 826, 2019.
- KOHOUTOVA, D. *et al.* Advances in the aetiology & endoscopic detection and management of early gastric cancer. *Cancers*, v. 13, p. 6242, 2021.
- KONG, Y.-J. *et al.* Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 5903, 2014.
- KOREAN practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *Journal of Gastric Cancer*, v. 19, 2019.
- MALFERTHEINER, P. *et al.* Management of *helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, v. 66, p. 6, 2017.
- PIMENTEL-NUNES, P. *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*, v. 51, p. 365, 2019.
- PISCIONE, M. *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a controversial relationship. *Frontiers in Microbiology*, v. 12, 2021.
- RAWLA, P. & BARSOUK, A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Review*, v. 14, p. 26, 2019.
- RUGGE, M. *et al.* Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*, v. 56, p. 631, 2007.
- RUGGE, M. *et al.* Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut*, v. 68, p. 11, 2018.
- WHITE, J.R. & BANKS, M. Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, v. 7, 2021.
- YUE, H. *et al.* The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*, v. 21, p. 579, 2018.

ZHAO, Z. *et al.* Meta-analysis: the diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 31, p. 1539, 2016.

CAPÍTULO 11

DOENÇA DE CROHN: UMA ANÁLISE DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

LIANA MIRANDA PEREIRA¹
YANNI FLORES ALENCAR¹
NICOLAS PEREIRA DE BRITO¹
BÁRBARA BARBOSA PIRES¹
ANA MARIA BEZERRA RAMOS¹
MARIANA BOBATO PULGATTI²
ISABELI MARIA MANSANO PARDI¹
GABRIELA IBIAPINO DA SILVA¹
ANDREIA LEÃO BENTO DE SOUZA¹
PITER PICOLE SILVA DE SOUSA³
ANDREIA DA SILVA COSTA¹
MAYANA BASTOS DE SOUZA ANDRADE³
GABRIEL SILVA DE OLIVEIRA¹
BEATRIZ AZEVEDO RIBERA¹
CLEBER QUEIROZ LEITE⁴

¹ Discente em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL).

² Discente em Medicina pela Universidade Federal de Rondônia (UNIR).

³ Discente em Medicina pelo Centro Universitário Aparício de Carvalho (FIMCA).

⁴ Médico pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL). Docente pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR).

Palavras-chave

Doença de Crohn; Doenças inflamatórias intestinais; Tratamento.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais, representadas pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RU), também conhecida como colite ulcerativa, constituem um desafio na diferenciação diagnóstica (VENITO *et al.*, 2022). A DC pode afetar qualquer área do trato gastrointestinal, alternando entre regiões saudáveis e inflamadas (LIMA *et al.*, 2021). Por outro lado, a RU é caracterizada por um envolvimento contínuo limitado ao reto e aos segmentos proximais do cólon (VENITO *et al.*, 2022).

A doença de Crohn é uma patologia multifatorial, ou seja, há um conjunto de fatores genéticos, imunológicos e de risco que são responsáveis pelo surgimento da doença (DAL LIN *et al.*, 2023). Nesse contexto, os agentes de risco podem ser relacionados a produtos alimentares que podem causar inflamação intestinal, tabagismo, infecções intestinais, utilização de contraceptivos orais e uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (LIMA *et al.*, 2021).

A clínica da doença de Crohn assemelha-se à da retocolite ulcerativa. Ambas são caracterizadas por dores abdominais, diarreia, hematoquezia, astenia, perda de peso, febre, anemia e déficits nutricionais (BASÍLIO *et al.*, 2021). Os exames de imagem mais solicitados para auxiliar no diagnóstico são a endoscopia e a colonoscopia (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023). Além disso, também são realizados exames laboratoriais, como hemograma, velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS), proteína C reativa, albumina, coprocultura e exame parasitológico de fezes (LIMA *et al.*, 2021). Os testes de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e antineutrófilos (ANCA) são importantes para diferenciar a DC da RU (VENITO *et al.*, 2022).

A escolha do tratamento para a DC depende da gravidade da doença e do prognóstico

desfavorável. Geralmente, corticosteroides são utilizados para crises agudas de casos moderados a graves (VEAUTHIER *et al.*, 2018). Para o tratamento a longo prazo e casos resistentes à corticoterapia, são empregados imunomoduladores (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023).

A terapia biológica é outra opção para casos moderados a graves que não respondem mais ao tratamento convencional, sendo utilizada tanto para a remissão das exacerbações da doença quanto para a manutenção da remissão (BASÍLIO *et al.*, 2021). Além disso, é necessário o tratamento não farmacológico, que inclui assistência nutricional com o objetivo de reduzir os efeitos do déficit nutricional causado por essa patologia (VENITO *et al.*, 2022).

Pacientes portadores da doença apresentam maior risco de desenvolver câncer, osteoporose, anemias, deficiências nutricionais, depressão, infecções e eventos trombóticos (VEAUTHIER *et al.*, 2018). Portanto, devido ao prognóstico desfavorável quando não tratada, é essencial que os pacientes sejam prontamente diagnosticados e encaminhados para assistência profissional (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo evidenciar dados da literatura sobre a temática doença de Crohn, seu diagnóstico e tratamento, com o intuito de ampliar, atualizar e fomentar os estudos científicos no ramo da gastroenterologia.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida através da busca por artigos indexados nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, publicados nos últimos 10 anos nos idiomas português, inglês e espanhol e que possuíam textos completos, utilizando os descritores (“*Crohn Disease*” OR “*Inflammatory Bowel Diseases*”)

AND (“*Physiopathology*” OR “*Diagnosis*” OR “*Therapeutics*”).

Também foram estabelecidos critérios de exclusão: artigos que não estavam disponíveis na íntegra, que foram publicados fora do recorte temporal selecionado, que não abordavam o tema proposto por este estudo, bem como aqueles que se repetiam nas bases de dados selecionadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anatomia patológica da doença de Crohn

Apesar de uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida, a DC apresenta achados anatomopatológicos bem descritos na literatura (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023). Tratando-se de uma inflamação crônica, a doença pode evoluir com constrictões, fístulas e abscessos, os quais podem inibir a função intestinal e até mesmo causar sua total perda, o que resulta em certa morbidade da doença (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Quanto aos achados microscópicos da DC, a endoscopia digestiva possibilita a coleta de biópsias de vários segmentos do intestino, os quais são analisados e apresentam características particulares (ATREYA & SIEGMUND, 2021). Tal procedimento é importante, pois possibilita, além da visualização das características da doença, avaliar a presença de granulomas, displasias, citomegalovírus e colite infecciosa ou gangrenosa, condições que podem coexistir com a patologia (VEAUTHIER *et al.*, 2018).

Tem como características gerais o acometimento assimétrico, focal e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, mas com preferência pelo íleo, cólon e região perianal (BRASIL, 2014). A Organização Mundial da Saúde estabelece dois critérios diagnósticos presentes na biópsia: inflamação transmural e a presença de granulomas não caseosos.

É importante, entretanto, diferenciá-la da RU, uma doença intestinal também inflamatória, normalmente englobada a DC, mas com características singulares que podem diferenciá-la (PETAGNA *et al.*, 2020). Enquanto a DC se manifesta com lesões saltatórias, inflamação transmural, fibrose, serosite e fístulas, a RU assume um padrão contínuo, normalmente iniciando no reto e seguindo para o cólon, com inflamação limitada à submucosa e ausência de complicações citadas (ATREYA & SIEGMUND, 2021).

Ademais, cabe destacar que a DC pode ter manifestações histológicas diferentes de acordo com a região intestinal acometida, visto que a mesma pode estar presente em toda a sua extensão. Como exemplo, podemos citar a presença de irregularidades em vilos e presença de metaplasia pseudopilórica quando presente em íleo terminal (SANDBORN *et al.*, 2020). Desse modo, apesar de pertencer ao grupo das doenças inflamatórias intestinais, a DC apresenta características únicas que devem ser ativamente pesquisadas e analisadas para o rápido diagnóstico do paciente e otimização do tratamento (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023).

Manifestações clínicas

Na doença de Crohn, de modo geral, o paciente pode apresentar dor abdominal, diarreia e outras características sugestivas de doença inflamatória intestinal (olhos, pele, dores nas articulações e histórico familiar de doença inflamatória intestinal). Perda de peso, anorexia, fadiga e febre baixa também são frequentes, independentemente da localização da doença (TRINDADE *et al.*, 2019).

Nessa enfermidade, a dor abdominal e a diarreia frequentemente surgem após as refeições. A diarreia pode se desenvolver lentamente ou começar de maneira súbita (FEITOSA NETO

& DAMASCENO, 2023). Também podem ocorrer dores articulares e lesões na pele. São comuns dores nas juntas, falta de apetite, perda de peso e febre. Outros sintomas precoces da doença de Crohn são lesões da região anal, incluindo hemorroidas, fissuras, fístulas e abscessos (MATO GROSSO, 2019).

Obstrução intestinal é a complicação mais comum e pode surgir de um inchaço (edema, inflamação) ou devido à formação de tecido cicatrizado (ATREYA & SIEGMUND, 2021). A parede intestinal fica mais espessa e a passagem mais estreita causando estenose. Má absorção e desnutrição também podem ocorrer em pacientes portadores da doença de Crohn (GEDIIB, 2017).

No exame físico o paciente pode apresentar um volume macio nos quadrantes inferiores, representado por alças intestinais e mesentério espessados ou abscesso (DAL LIN *et al.*, 2023). É imprescindível um exame perianal e retal minucioso (a fim de identificar ulcerações, marcas na pele, abscessos), lesões do canal anal

(estenose, fissuras, úlceras) (VENITO *et al.*, 2022).

Essa patologia é de natureza crônica, ou seja, é marcada por períodos de agudização e remissão, sendo necessária a identificação de sua fase para melhor tratamento. A diferenciação pode ser feita pelo Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (LIMA *et al.*, 2021). Pacientes assintomáticos (IHB igual ou menor que 4) e sem uso de corticosteroide são considerados em remissão sintomática. Já pacientes sintomáticos com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) são atendidos ambulatorialmente, não apresentando sinais de perda de peso superior a 10% e sinais de toxicidade. Pacientes com pontuação superior a 8 no IHB são considerados moderados a graves, estando com o estado geral bastante comprometido, apresentado um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal, anemia, diarreia frequente (3-4 evacuações por dia) (BRASIL, 2014).

Quadro 11.1. Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Score
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

		<ul style="list-style-type: none"> - Úlceras aftosas - Pioderma gangrenoso - Fissura anal - Nova fístula - Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: BRASIL, 2014.

Epidemiologia

De acordo com Gasparini *et al.* (2018) embora existam lacunas nos bancos de dados nacionais sobre a incidência e prevalência dessas doenças, os dados mostram uma tendência crescente na ocorrência de doenças inflamatórias intestinais (DII), mesmo na ausência de informações críticas sobre casos novos.

Por outra via, no Brasil, “[...] a prevalência das doenças inflamatórias intestinais varia de 12 até próximo a 55 em cada 100 mil habitantes, dependendo da região e do estudo epidemiológico. Observa-se uma maior concentração principalmente no Sudeste e no Sul, relacionando-se com o índice de desenvolvimento humano e a urbanização. No Brasil, a incidência média, ou seja, a ocorrência de novos casos, de doença de Crohn e retocolite fica em torno de 7 para cada 100 mil habitantes. Nos países desenvolvidos, incluindo EUA, Canadá e alguns países europeus, a prevalência pode chegar próxima a 120/130 para cada 100 mil habitantes. Estamos observando com o passar das décadas uma tendência no aumento dessa incidência nos países em desenvolvimento semelhante ao que foi observado nos países desenvolvidos” (SBCP, 2022).

A nível de comparação, Gasparini *et al.* (2018) apontam que a incidência de novos casos de DC em São Paulo é de 6,14 para cada 100 mil habitantes. Na América do norte, a taxa de incidência chega a 6,38 novos casos para cada 100 mil habitantes, e a prevalência é entre 96,3 e 318,5 por 100 mil pessoas/ano.

Segundo Cushing & Higgins (2021) está havendo um aumento da incidência da doença de Crohn em nível global, principalmente em países com crescente industrialização, como por exemplo o Brasil, em decorrência da poluição do ar e da ocidentalização de suas dietas.

Diagnóstico

A doença de Crohn é uma patologia heterogênea, que corresponde a uma variedade de fenótipos complexos em termos de idade de início, localização da doença e comportamento da doença. Há múltiplas possibilidades de manifestação, além de sua sobreposição com as de retocolite ulcerativa, de forma que pode ocorrer até uma ausência de sintomas gastrointestinais relevantes (BRASIL, 2017).

Nessa linha de pensamento, não existe um padrão-ouro para o diagnóstico de doença de Crohn. O diagnóstico é baseado e confirmado por avaliação clínica aliada a uma combinação de investigações complementares, como endoscópicas, histológicas, radiológicas e/ou bioquímicas (ATREYA & SIEGMUND, 2021).

Com relação à avaliação, a mesma deve conter uma história completa, de maneira que inclua perguntas detalhadas sobre o início dos sintomas, viagens recentes, intolerâncias alimentares, medicamentos (especialmente antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides) e história de apendicectomia. Além disso, deve-se investigar fatores de risco, como tabagismo, histórico familiar e gastroenterite infecciosa recente (DAL LIN *et al.*, 2023). Em relação ao

exame físico, deve-se avaliar o estado geral, pulsação, pressão arterial, temperatura, sensibilidade ou distensão abdominal, massas palpáveis, inspeção perineal e oral, exame retal digital e medição do índice de massa corporal (GOMOLLÓN *et al.*, 2016).

No que tange a investigação laboratorial inicial, pode ser solicitado PCR e hemograma completo. Outros marcadores inflamatórios como calprotectina fecal ou taxa de hemossedimentação também podem ser usados. Nesses exames, podemos verificar se há sinais de resposta inflamatória aguda e/ou crônica, anemia, depleção de líquidos e sinais de desnutrição ou má absorção (DAL LIN *et al.*, 2023). Outros exames microbiológicos para investigação da diarreia são recomendados. Exames de fezes adicionais devem ser solicitados especialmente nos pacientes que viajaram recentemente para o exterior (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023).

Por fim, em relação a exames endoscópicos e histopatológicos, em suspeita de DC, ileocolonosopia e biópsia do íleo terminal, assim como cada segmento colônico para procurar evidências microscópicas da enfermidade, são procedimentos de primeira linha para confirmação diagnóstica. A marca endoscópica da doença de Crohn é a distribuição irregular da inflamação com lesões omitidas (GOMOLLÓN *et al.*, 2016).

Fatores de risco

A Sociedade Brasileira de Coloproctologia aponta que as doenças inflamatórias gastrointestinais (DII) são mais prevalentes em adolescentes e adultos jovens (15 a 40 anos), apesar de todas as idades serem afetadas (SBCP, 2022). Embora as causas ainda sejam desconhecidas, sabemos que são multifacetadas. Acredita-se que estejam relacionadas a fatores como genética, imunologia, ambiente, dieta, alteração

da flora intestinal (disbiose intestinal), entre outras. A probabilidade de alguém apresentar o problema aumenta se houver familiares com DII (FEITOSA NETO & DAMASCENO, 2023).

O tabagismo é outro fator que influencia o desenvolvimento da doença de Crohn. Há indicações científicas de que o tabagismo aumenta o risco de manifestações clínicas da DC e está associado a maiores taxas de recorrência da doença (VILARINHO, 2019).

Tratamento

O tratamento farmacológico da doença de Crohn se baseia em duas etapas basicamente: indução de remissão e controle de recidivas (ATREYA & SIEGMUND, 2021). A terapia clínica tem como objetivo a redução da inflamação ocasionada pela enfermidade, sendo o manejo baseado em corticosteroides, aminossalicilatos, imunomoduladores e biológicos. Para pacientes em processo ativo de doença, também indica-se apoio e controle psicológico como adendo ao tratamento (DAL LIN *et al.*, 2023).

Os corticoides são indicados para induzir a remissão da doença, porém não mantêm tal indução. São recomendadas doses iniciais de 40-60 mg, diminuindo 5 mg por semana a depender da resposta do paciente, até chegar em 20 mg. Após isso, reduzir entre 2,5 a 5 mg por semana até sua descontinuação (VENITO *et al.*, 2022).

Os aminossalicilatos são uma das terapias mais antigas usadas no tratamento da doença de Crohn, sendo eles os aminossalicilatos e a mesalazina. Estudos demonstraram que tais drogas possuem eficácia na remissão da doença a nível do cólon, mas não do intestino delgado (MENDONÇA, 2021).

Além disso, essa classe é indicada como abordagem inicial para casos leves, não mantendo a remissão induzida por corticosteroides. As doses preconizadas são 2 a 6 mg/dia de sulfassalazina, com uso concomitante de ácido

fólico de 2 a 5 mg/dia para prevenção de anemia macrocítica. A mesalazina, uso oral ou tópico, é indicada com uso de 2 a 4 g/dia (BARATTA *et al.*, 2022).

A terapia biológica é indicada na fase de indução e manutenção da remissão da doença de Crohn. No Brasil, são utilizados três fármacos na imunoterapia para DC: anticorpos anti-integrinas, anticorpos anti-interleucina e agentes anti-TNF. Como representante das anti-integrinas, cita-se natalizumabe e vedolizumabe (ATREYA & SIEGMUND, 2021).

Na classe das anti-interleucinas, há somente o ustekinumab. Na classe dos agentes anti-TNF, três medicamentos são aprovados e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS): infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA) e certolizumabe pegol (CE) (ROMUALDO, 2020). A aplicação dessa classe é em ambiente hospitalar, por via intravenosa, usando 5 mg/kg (infliximabe) em infusão única ou dosagem subsequentes por 5 dias, segundo Dal Lin *et al.* (2023).

Por agirem nas citocinas causadores da inflamação, esses agentes possuem alta ação na sintomatologia, levando a redução do risco de hospitalização e cirurgias decorrentes da DC (ATREYA & SIEGMUND, 2021). Porém, como efeito adverso há a supressão da resposta imune, aumentando o risco do aparecimento de doenças oportunistas como pneumonia e infecção por citomegalovírus, assim como tuberculose e infecção fúngica. Assim, o uso da terapia biológica é recomendado a pacientes com doença moderada ou grave, ou com refratariedade a terapêuticas anteriores (TRINDADE *et al.*, 2019).

Os imunossupressores, ou imunomoduladores, como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato, atuam inibindo a resposta imune. Eles podem ser usados tanto na remissão quanto em sua manutenção (ATREYA & SIEGMUND, 2021). Como efeito colateral, há o risco de

toxicidade hepática e pancreática, exigindo monitoramento durante seu uso. Usando como referência o metotrexato, a dose de remissão é de 25 mg/semana e a de manutenção de 15 mg/semana, por via subcutânea ou intramuscular (TRINDADE *et al.*, 2019).

Também indica-se aos pacientes portadores de DC a terapia nutricional, para impedir desnutrição e corrigir deficiências de macro e micronutrientes ocasionadas pela enfermidade (ROMUALDO, 2020). Entre as indicações estão ingerir 50% a mais do recomendado de proteínas e fazer uso regular de vitaminas e minerais. Em fases de exacerbação da doença, é recomendada uma dieta que limita açúcar e fibras em excesso (devem ser limitadas em partículas menores), com o propósito de reduzir a diarreia ou a obstrução intestinal (REVOREDO *et al.*, 2018).

O tratamento cirúrgico é tido como último recurso terapêutico, indicado em casos de tratamento medicamentoso refratário e casos complexos, como surgimento de fístulas e obstruções. Tal tratamento pode ser a ressecção da parte acometida, drenagem da fístula, anastomose entre segmentos, colostomia e proctocolectomia (PRAAG *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A doença de Crohn, apesar de ter sintomatologia parecida com a da retocolite ulcerativa, possui uma anatomia patológica que permite realizar uma clara diferenciação entre as duas, já que a DC tem acometimento assimétrico e transmural, enquanto a RU tem um padrão contínuo e inflamação limitada à mucosa.

Diante disso, conclui-se que a DC é uma patologia de causa desconhecida, mas influenciada por fatores genéticos e ambientais. Portanto, é evidente a importância de uma combinação de fatores para o diagnóstico dessa enfermidade, juntamente com uma adequada estratificação da doença, permitindo uma

abordagem clínica mais individualizada,
proporcionando melhor qualidade de vida aos
pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATREYA, R. & SIEGMUND, B. Location is important: differentiation between ileal and colonic Crohn's disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, p. 544, 2021.
- BASÍLIO, F.S. *et al.* O papel do estresse oxidativo na Doença de Crohn: Uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, e52910414445, 2021.
- BARATTA, L.P.M. *et al.* Doença de Crohn: novas tecnologias. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, p. 20784, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Brasília, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Crohn. Portaria conjunta n. 14, 28 de novembro de 2017. Brasília, 2017.
- CUSHING, K. & HIGGINS, P.D.R. Management of Crohn disease: a review. *Jama*, v. 325, p. 69, 2021.
- DAL LIN, F.T. *et al.* Crohn's disease: integrative aspects from diagnosis to treatment. *Research, Society and Development*, v. 12, e29212240368, 2023.
- FEITOSA NETO, G.S. & DAMASCENO, I.A.M. Doença de Crohn e suas particularidades: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, e26112541923, 2023.
- GASPARINI, R.G. *et al.* Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v. 11, p. 423, 2018.
- GOMOLLÓN, F. *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: part 1. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, p. 3, 2016.
- LICHTENSTEIN, G.R. *et al.* ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, v. 113, p. 481, 2018.
- LIMA, A.C. *et al.* Doença de Crohn com manifestações e diagnóstico na oitava década de vida: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 27005, 2021.
- MATO GROSSO (Estado). Secretaria de Comunicação do Estado. Doenças inflamatórias intestinais podem ser silenciosas, alertam especialistas. *SECOM-MT*, 29 maio 2019. Disponível em: <https://www.secom.mt.gov.br/-/11865421-doencas-inflamatorias-intestinais-podem-ser-silenciosas-alertam-especialistas>. Acesso em: 19 maio 2023.
- MENDONÇA, T.S.A.P. Doença de Crohn, terapêutica e perspectivas futuras [tese]. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2021.
- ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE - GEDIIB. Complicações locais da doença de Crohn. GEDIIB, 31 jul. 2017. Disponível em: <https://gediib.org.br/pg/aprenda-sobre-dii/20-complicacoes-locais-da-doenca-de-crohn/>. Acesso em: 19 maio 2023.
- PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, v. 15, 2020.
- PRAAG, E. M.M.-V. *et al.* Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 36, p. 1133, 2021.
- REVOREDO, C.M.S. *et al.* Doença de Crohn e probióticos: uma revisão. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição - RASBRAN*, v. 8, p. 67, 2018.
- ROMUALDO, J.L. O manejo da doença de Crohn com terapias biológicas no Sistema Único de Saúde [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2020.
- SANDBORN, W.J. *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, v. 158, p. 2123, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA - SBCP. Maio roxo: trabalhos científicos demonstram tendência no aumento do número de casos de doenças inflamatórias intestinais no Brasil. SBCP, 2022. Disponível em: [https://sbcp.org.br/noticias/maio-roxo-trabalhos-cientificos-demonstram-tendencia-no-aumento-do-numero-de-casos-de-doencas-inflamatorias-intestinais-no-brasil/#:~:text=no%20Brasil%20%2D%20SBCP-,Maio%20roxo%3A%20trabalhos%20cient%3ADfic os%20demonstram%20tend%3AAncia%20no%20au mento%20do%20n%3BAmero,doen%3A7as%20 inflam%3%B3rias%20intestinais%20no%20Brasil&t ext=As%20doen%3A7as%20inflam%3%B3rias%20intestinais%20\(DII,novos%20casos%2C%20nos%20 %C3%BAltimos%20anos](https://sbcp.org.br/noticias/maio-roxo-trabalhos-cientificos-demonstram-tendencia-no-aumento-do-numero-de-casos-de-doencas-inflamatorias-intestinais-no-brasil/#:~:text=no%20Brasil%20%2D%20SBCP-,Maio%20roxo%3A%20trabalhos%20cient%3ADfic os%20demonstram%20tend%3AAncia%20no%20au mento%20do%20n%3BAmero,doen%3A7as%20 inflam%3%B3rias%20intestinais%20no%20Brasil&t ext=As%20doen%3A7as%20inflam%3%B3rias%20intestinais%20(DII,novos%20casos%2C%20nos%20 %C3%BAltimos%20anos). Acesso em: 6 jun. 2023.
- TRINDADE, M. *et al.* Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar? *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 17, p. 41, 2019.
- VEAUTHIER, B. *et al.* Crohn's disease: diagnosis and management. *American Family Physician*, v. 98, p. 661, 2018.
- VENITO, L.S. *et al.* Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, e10667, 2022.
- VILARINHO, A.D.F. Manifestações orais da doença de Crohn [dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2019.

CAPÍTULO 12

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA MEDICAMENTOSA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA CLARA MATOS AZEVEDO¹
ANA LAURA CAPISTRANO DA SILVA¹
ANA LUÍSA DE ABREU¹

¹ Discente - Medicina na Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS).

Palavras-chave

Fígado; Fígado gorduroso; Esteatose hepática não alcoólica medicamentosa.

INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão glandular do corpo e ocupa maior parte do hipocôndrio direito e do epigástrico superior, podendo se estender ao hipocôndrio esquerdo na região abdominal. A víscera é protegida pelo diafragma e pela caixa torácica. Sua funcionalidade está relacionada com a recepção de todos nutrientes por meio do sistema porta - exceto lipídios - e por grande parte dos processos de transformação do organismo. Além disso, é responsável pela síntese e secreção da bile, a qual é conduzida à vesícula biliar e lá armazenada e concentrada para, posteriormente, ser secretada no duodeno pelo ducto colédoco com a finalidade de auxiliar na absorção de gorduras pela emulsificação (MOORE, 2014).

Além disso, o fígado é extremamente vascularizado e exerce importante papel na síntese de proteínas, no metabolismo, nos mecanismos de desintoxicação e no armazenamento de cobre, ferro, vitaminas e glicogênio. Por isso, o dano a esse órgão acarreta uma série de deficiências metabólicas interferindo na vitalidade do organismo significativamente (MOORE, 2014).

Segundo o Ministério da Saúde brasileiro, um dos acometimentos patológicos mais comuns do fígado é a esteatose hepática não alcoólica, conhecida popularmente como “gordura no fígado”. Sua base pode ser explicada por diversas etiologias, como sobrepeso e obesidade, gravidez, sedentarismo, diabetes mellitus, má alimentação, hipercolesterolemia, perda ou ganho ponderal súbito e uso de medicamentos como corticosteroide, estrógeno, amiodarona, antirretrovirais, diltiazem e tamoxifeno de modo inadequado, sendo o último exemplo o recorte abordado neste capítulo.

O objetivo deste estudo é salientar a toda a população que a automedicação intercorrente no mundo contemporâneo atinge potencialmente os

hepatócitos, podendo levá-los a sérias complicações.

MÉTODOS

Esta revisão de literatura foi realizada com a finalidade de analisar os resultados de artigos, compilando informações mais recentes no que diz respeito a esteatose hepática não alcoólica medicamentosa. Acerca do tema, foram selecionados os dados de definição do fígado, conceitos da doença, fisiopatologia, sintomatologia, epidemiologia, meios diagnósticos e tratamento. A busca literária foi realizada por meio de bases de dados vinculadas à saúde para artigos em inglês e português. Foram utilizadas palavras-chave autorizadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, além das Diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro e Bases Patológicas das Doenças, de Robbins e Cotran. Destas buscas foram encontrados 18 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, a maioria publicados nos últimos dez anos e que abordaram as temáticas propostas para a pesquisa, estudos de revisão disponibilizados na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e sintomatologia

A esteatose hepática é definida pelo acúmulo excessivo de lipídios nos hepatócitos e pode ocorrer por diversos fatores, envolvendo mecanismos bioquímicos e causando diversos danos ao fígado. Sua fisiopatologia está relacionada ao acúmulo de gordura, o que pode causar inflamação, lesão peroxidativa lipídica das membranas celulares, e, posteriormente, estimular as células estreladas hepáticas, causando uma fibrose. Caso negligenciada, pode evoluir para estea-

tohepatite, cirrose e câncer no fígado (THOLEY, 2023).

Figura 12.1. Progressão da doença gordurosa não alcoólica

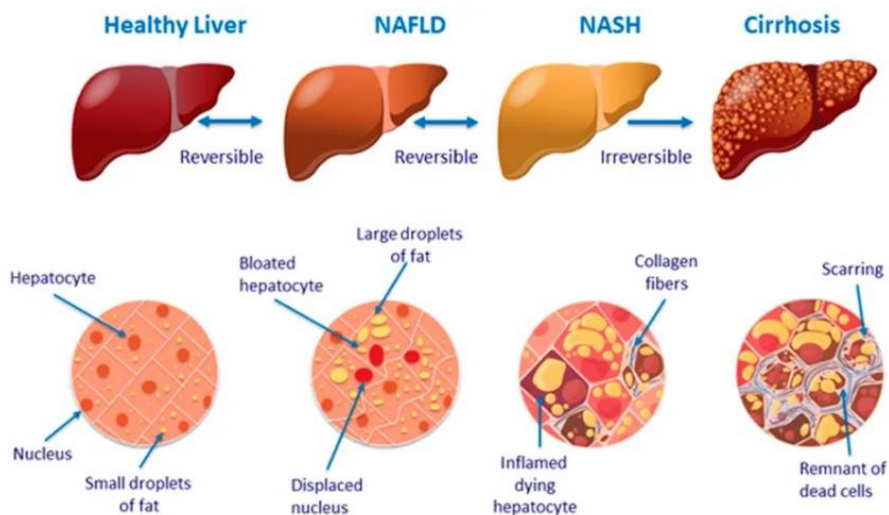


Foto: Reprodução/HCV-Trials

Fonte: JORNAL DA USP, 2022.

O termo “esteatose” descreve um acúmulo anormal de triglicerídeos no interior das células parenquimatosas. A degeneração gordurosa é vista no fígado com frequência, uma vez que este é o principal órgão envolvido no metabolismo lipídico. Diferentes mecanismos respondem pelo acúmulo de triglicerídeos no fígado. Os ácidos graxos livres do tecido adiposo são transportados para os hepatócitos, onde acontece a esterificação, conversão em colesterol ou fosfolipídios, oxidação a corpos cetônicos ou síntetização a partir do acetato. A liberação de triglicerídeos dos hepatócitos exige associação com apoproteínas, para formar lipoproteínas e assim ser transportada do sangue para os tecidos. A degeneração gordurosa também apresenta o desenvolvimento de inclusões revestidas por membranas intimamente aplicadas ao retículo endoplasmático. Logo, o acúmulo de gordura pode ser visto primeiro à microscopia óptica, como pequenos vacúolos no citoplasma ao redor do núcleo, e, à medida que o processo avança, esses vacúolos coalescem, criando espaços que deslocam o núcleo para a periferia da célula.

Posteriormente, células contíguas se rompem e os glóbulos de gordura coalescem, resultando na formação de cistos gordurosos (ABBAS *et al.*, 2016).

Dessa forma, o acúmulo excessivo de triglicerídeos dentro do fígado causa defeitos de metabolismo e exportação dos lipídios. Tais defeitos são induzidos também pelo álcool, uma hepatotoxina que altera as funções mitocondriais e microssômicas, o que leva a um aumento da síntese e redução da degradação dos lipídios. Quanto à degeneração gordurosa, sua complexidade depende da causa e da gravidade do acúmulo. Quando leve, pode não apresentar consequências sobre a função celular, mas, quando acentuada, pode comprometê-la e pre-nunciar a morte celular (ABBAS *et al.*, 2016).

Como acúmulos intracelulares de água ou polissacarídeos também podem produzir vacúolos claros semelhantes aos da esteatose, a identificação conclusiva de lipídios requer a exclusão de solventes de gordura usados na inclusão em parafina para a coloração de hematoxilina e eosina rotineira. É necessário

preparar secções de tecidos frescos e congelados ou fixados em formol aquoso para identificar lipídios. Tais secções são coradas com Sudan IV ou Oil Re -O, que conferem uma cor vermelho-alaranjada ao reagir com os lipídios presentes. Quando não se demonstra gordura dentro do vacúolo, presume-se que seja apenas água ou outro líquido com baixo teor proteico (ABBAS *et al.*, 2016).

Um quadro leve de esteatose pode não afetar a aparência macroscópica do fígado, porém, com o acúmulo progressivo, o órgão aumenta e se torna amarelado, até que, em casos extremos, chega a pesar até quatro vezes mais que o normal, com coloração amarela brilhante, untuosa e macia (ABBAS *et al.*, 2016).

Para diagnosticar uma doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é necessária a evidência de uma esteatose, seja por imagem ou histologia, e uma possível causa para o acúmulo de gordura no fígado, como consumo de álcool, hereditariedade e, o que será tratado nesse capítulo, uso prolongado de medicação esteatogênica. Medicamentos como mipomersen, lomitapida, amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, valproato e antirretrovirais, podem ser perigosos se usados incorretamente, resultando em uma esteatose hepática não alcoólica medicamentosa (CHALASANI *et al.*, 2018).

De acordo com a diretriz do Ministério da Saúde brasileiro, os quadros leves de esteatose não apresentam sintomas específicos. Em quadros intermediários, o paciente pode apresentar dores no abdômen, inchaço, fraqueza, perda de apetite e dor de cabeça constante. Já em estágios mais avançados, o principal sintoma é a insuficiência hepática pela inflamação e fibrose, mas o paciente também pode apresentar doenças no encéfalo e confusão mental, fadiga, hemorragias e mudanças na coagulação, queda no número de plaquetas, icterícia, acolia, alterações

do sono e aumento rápido do volume abdominal. Nesse último caso, o fígado pode aumentar de tamanho e adquirir um aspecto amarelado, tendo como única indicação médica o transplante. No mais, o quadro é reversível com mudanças de estilo e hábitos de vida, com a introdução de práticas saudáveis com as devidas orientações médicas e o abandono do uso incorreto de medicamentos.

Epidemiologia

Dados de um estudo foram coletados em Aracaju-SE, em quatro centros de unidade de saúde do município, durante o período de julho de 2013 a julho de 2014. Foram avaliados 800 indivíduos, sendo 561 mulheres e 239 homens. Desse total, 29,1% foram diagnosticados com esteatose hepática, 65,7% deles do sexo feminino e 34,3% do sexo masculino. No entanto, mesmo que os homens tenham se apresentado em minoria quanto à prevalência, em graus de intensidade eles se mostraram dominando os mais avançados (COTRIM *et al.*, 2011; SCHILD *et al.*, 2013). As mulheres acabam representando a maioria dessa população “esteatosa”, uma vez que têm maiores chances de desenvolver o excesso de gordura no fígado, já que o estrógeno, hormônio produzido naturalmente pelo corpo feminino, propicia esse acúmulo (BRASIL, S.d.).

Outrossim, Cotrim *et al.* (2011), em estudo realizado no Brasil envolvendo 1.280 pacientes, verificaram 49,8 anos como sendo a média de idade dos portadores de DHGNA. Juntamente a isso, Schild *et al.* (2013) mostraram uma tendência linear do aumento da prevalência da patologia com o aumento da faixa etária.

Sob tal ótica, outras pesquisas nesse campo apontaram que certos grupos específicos apresentam maior propensão à lesão do fígado por alguns tipos de medicamentos. Os afro-americanos, por exemplo, têm risco aumentado

de hepatotoxicidade com anticonvulsivos. Já os pacientes mais jovens estão em maior risco a partir de ácido valpróico e salicatos. Em relação a isso, um estudo transversal, realizado com uma amostra de 789 universitários, detectou que 86% das pessoas avaliadas tinham o hábito de se medicar por conta própria, e os fármacos mais usados foram: paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico, fitoterápicos e chás (DART & BAILEY, 2007).

Nesse contexto, a prevalência das doenças hepáticas não alcoólicas é alta, atingindo cerca de 20 a 30% da população mundial. No Brasil, a doença hepática varia entre 18-23% de toda a população, na Alemanha 40%, na Itália 20%, na Coreia do Sul 27,3%, nos Estados Unidos 33% e no Irã 21,5%, o que nos permite dizer que a maioria dos casos está no Ocidente e no Oriente Médio (BROWNING *et al.*, 2004).

Diagnóstico

O diagnóstico da DHGNA, primeiramente, é levantado como hipótese com a história clínica do paciente. Uma anamnese que compreende hábitos dietéticos e de atividade física deficientes somados a um histórico de obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e, como visto neste capítulo, a ingestão de medicamentos (como por exemplo a amiodarona, o diltiazem, o tamoxifeno, os corticosteroides e os antirretrovirais) devem instigar alarme. Além disso, por ser uma doença silenciosa na maioria dos casos, o diagnóstico normalmente se dá em exames de rotina, quando mostram alteração da função hepática e/ou quando há presença de infiltração patológica de gordura no parênquima hepático (TAVARES *et al.*, 2019).

Os exames laboratoriais não conseguem provar, definitivamente, o diagnóstico de esteatose hepática. Contudo, eles podem apresentar alterações sugestivas, como por exemplo:

aumento do VLDL circulante (dislipidemia aterogênica com lipoproteínas de muito baixa densidade); AST e ALT (transaminases) podem estar acima da normalidade ou normais, sendo a alanina aminotransferase (ALT) mais comumente elevada em pacientes com DHGNA e consideravelmente aumentada naqueles com esteato-hepatite não alcoólica; e aumento dos níveis de ferritina e fosfatase alcalina. Somado a isso, visando o descarte de outras etiologias e a fim de ganhar uma visão mais generalizada do quadro, aconselha-se pedir glicemia de jejum, HbA1c, prova de tolerância à glicose oral, hemograma e triglicerídeos (POUWELS *et al.*, 2022).

No que tange aos exames de imagem, sabe-se que eles são os meios não invasivos mais utilizados para diagnóstico de doença hepática gordurosa. A Ultrassonografia (USG) é o método mais utilizado por seu custo-benefício, disponibilidade, facilidade técnica e relativa sensibilidade. A USG faz uma estimativa indireta da quantidade de depósito de gordura no fígado através da alteração de ecogenicidade e ecoamplitude. No entanto, há desvantagens deste exame, como a incapacidade em diferenciar a esteatose da fibrose e os problemas com indivíduos com obesidade mórbida (TAVARES *et al.*, 2019).

A Tomografia Computadorizada (TC) é bastante exata para o diagnóstico de esteatose grau II e III, mas não para grau I. Sua sensibilidade e especificidade também dependem da infiltração lipídica dos hepatócitos, apresentando sensibilidade de 82% e especificidade de 100% para diagnosticar esteatose hepática quando o conteúdo intracelular de gordura for maior que 30%. A Ressonância Magnética (RM) é o método mais sensível para detectar aumento de gordura intra-hepática, sendo capaz de identificar elevação de 3%. Entretanto, apresenta alto custo e baixa disponi-

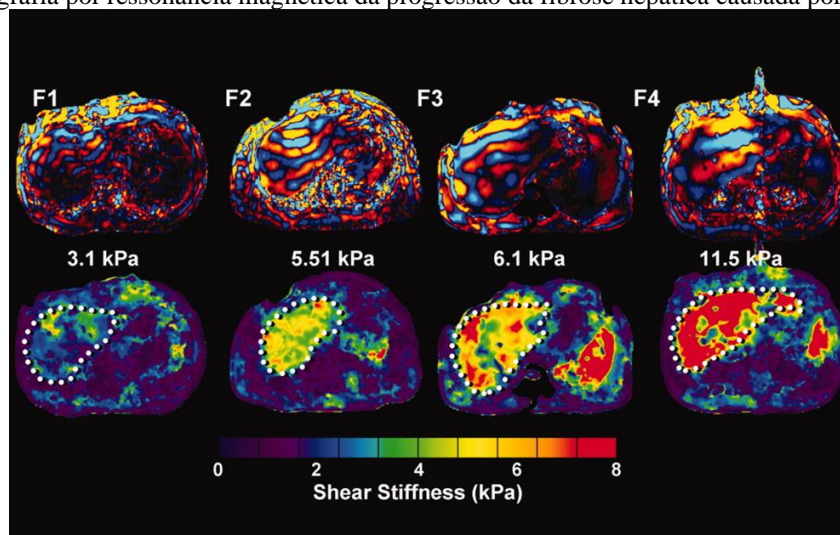
bilidade como limitações (TAVARES *et al.*, 2019).

A Elastografia Hepática Transitória (EHT) é um exame mais atual e aprimorado cuja sensibilidade consegue detectar graus menos avançados de esteatose. Outra vantagem deste exame é a capacidade de estimar, também, o grau de fibrose presente por medidas de rigidez hepática. Todavia, alguns fatores podem causar alterações em suas análises, sendo a diabetes mellitus tipo 2 e o IMC alguns exemplos. Além da EHT, há a possibilidade da Elastografia por Ressonância Magnética (**Figura 12.2**), a qual tem a mesma função de análise da elasticidade hepática e acometimento parenquimatoso. Contudo, em ambas as elastografias, graus muito

iniciais de esteatose não conseguem ser verificados. A grande importância desses exames está no fato da alta sensibilidade que denotam para graus pré-inflamatórios e graus iniciais de esteato-hepatite, conseguindo, assim, diagnosticar a doença antes da formação de fibrose hepática (VENKATESH *et al.*, 2013).

Por fim, o padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA é a biópsia, a qual confirma ou exclui, definitivamente, a hipótese predefinida pelo médico, além de estratificar o risco de progressão da doença ao evidenciar o grau de esteatose, esteato-hepatite ou cirrose (VENKATESH *et al.*, 2013).

Figura 12.2. Elastografia por ressonância magnética da progressão da fibrose hepática causada por EH



Fonte: VENKATESH *et al.*, 2013.

Tratamento

O tratamento da DHGNA medicamentosa baseia-se na retirada do medicamento causador da agressão. Assim que essa conduta for tomada, o paciente consegue reversão do quadro, sendo o tempo e a intensidade de regeneração hepática dependente do grau de acometimento.

Caso o paciente apresente outros fatores com caráter etiológico para esteatose hepática não alcoólica, como sedentarismo, dieta hipercalórica e hiperlipídica, e outras comorbidades

associadas ao metabolismo, o tratamento há de ser individualizado para cada causa.

Em estudos recentes, a mudança de hábitos de vida tem se tornado o melhor recurso terapêutico para a doença em questão, sendo prática de exercícios físicos e “dieta mediterrânea” (reduzida em açúcares e com base em grãos e peixe) os mais relevantes (POUWELS *et al.*, 2022).

Ademais, é válido salientar que a atividade física deve ser realizada cinco vezes na semana com composição 70% aeróbica e 30% resis-

tência, visando a perda ponderal de 0,5 a 1 kg por semana – redução do peso corporal em 10% durante seis meses após o diagnóstico. Sabe-se, ainda, que o exercício físico diminui de 20 a 30% dos triacilgliceróis intra-hepáticos (PINTO *et al.*, 2012).

Segundo o Ministério da Saúde, outros recursos terapêuticos são os medicamentosos, como a pioglitazona, vitamina E e orlistat, os quais apresentam maior nível de evidência científica, e os cirúrgicos, como a cirurgia bariátrica. Ainda há muitos estudos em andamento com outros tipos de fármacos.

No caso de associação às síndromes metabólicas, o manejo baseia-se na compensação dos distúrbios e na manutenção da estabilidade funcional do paciente.

CONCLUSÃO

Depreende-se, portanto, que a DHGNA medicamentosa necessita de mais estudos sobre seu funcionamento e sua concomitância com a EHNA geral.

Também, com todo o arsenal de dados e informações apresentado, conclui-se que a DHGNA é algo emergente e de peso importante para a saúde pública no mundo. Muito disso decorre dos hábitos cada vez mais praticados hoje em dia, de automedicação, má alimentação e sedentarismo. Assim, fica evidente que a educação da população sobre os pilares de uma vida saudável é o manejo preventivo e terapêutico mais eficaz para reverter esse quadro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K. *et al.* ROBBINS & COTRAN Patologia: bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Esteatose hepática. Ministério da Saúde, S.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esteatose-hepatica>. Acesso em: 3 jun. 2023.
- BROWNING, J.D. *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, v. 40, p. 1387, 2004.
- CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of liver diseases. *Hepatology*, v. 67, p. 328, 2018.
- COTRIM, H.P. *et al.* Non alcoholic fatty liver disease in Brazil: clinical and histological profile. *Annals of Hepatology*, v. 10, p. 33, 2011.
- DART, R.C. & BAILEY, E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*, v. 27, p. 1219, 2007.
- JORNAL DA USP. Gordura no fígado: ácido úrico e frutose altos podem desencadear esteatose hepática não alcoólica. *Diário do Sudoeste*, 9 jun. 2022. Disponível em: <https://diariosudoeste.com.br/saude/gordura-no-figado-acido-urico-e-frutose-altos-podem-desencadear-esteatose-hepatica-nao-alcoolica/>. Acesso em: 20 jun. 2023.
- MOORE, K.L. *et al.* Anatomia orientada para a clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- PINTO, C.S. *et al.* Esteatose hepática e estilo de vida ativo: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 20, p. 125, 2012.
- POUWELS, S. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*, v. 22, 2022.
- SCHILD, B.Z. *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, p. 155, 2013.
- TAVARES, L.F. *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica - diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. *Pará Research Medical Journal*, v. 3, 2019.
- THOLEY, D. Esteatose hepática não alcoólica (EHNA). Manual MSD, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-hep%C3%A1ticos-e-biliares/abordagem-ao-paciente-com-doen%C3%A7a-hep%C3%A1tica/esteato-hepatite-n%C3%A3o-alco%C3%B3lica>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- VENKATESH, S.K. *et al.* Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 37, p. 544, 2013.

CAPÍTULO 13

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E O EIXO CÉREBRO-INTESTINO

ANNANDA OLTRAMARI MELLO¹
BRUNA AMANDA PROCHNOW DE ALMEIDA¹
CLAUDIANE MACHADO VISINTIN¹
ISADORA WALBER MACHADO¹
LARISSA TAÍS ZORZO¹
MILENA MORAES¹
VINÍCIUS GALIAZZI KUSKOSKI¹
FERNANDO FORNARI²
MARCIO LUBINI²

¹ Discente - Acadêmico de Medicina da Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

² Docente - Docente na Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo.

Palavras-chave

Eixo intestino-cérebro; Gastroenterologia; Psiquiatria.

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é uma condição gastrointestinal crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É caracterizada por dor abdominal associada a alterações na frequência evacuatória e/ou no aspecto das fezes. A SII reduz a qualidade de vida dos pacientes e acarreta elevados custos em saúde. Tal entidade desafia tanto pacientes quanto profissionais de saúde na busca do entendimento de etiologias, diagnóstico e opções de tratamento eficazes (YILDIZ *et al.*, 2020).

A SII é considerada um dos distúrbios funcionais mais comuns do trato gastrointestinal e sua prevalência varia de 4 a 22% na população em geral, representando de 30 a 50% dos encaminhamentos para as clínicas de gastroenterologia (BANERJEE *et al.*, 2017). Na América Latina, a prevalência está na faixa de 9 a 18%, a qual predomina entre a idade de 16 a 89 anos, com média de 42 anos. Além disso, a distribuição de gênero da SII é de 2 a 4 mulheres para cada homem (DELGADO SALAS & ORTUÑO ESCALANTE, 2022).

Segundo o último consenso das doenças funcionais do trato gastrointestinal (Roma IV), os sintomas típicos da SII incluem dor abdominal recorrente, inchaço e mudança nos hábitos intestinais sem anormalidades orgânicas detectáveis no exame clínico e na avaliação complementar. Apesar dos sintomas característicos, a falta de marcadores laboratoriais específicos e a variabilidade dos sintomas dificultam o diagnóstico e o tratamento adequado. Além disso, a origem precisa da SII ainda é incerta. Até então, é evidente a característica multifatorial da doença, cuja fisiopatologia compreende alterações do sistema nervoso, desequilíbrios da microbiota intestinal, hipersensibilidade visceral e fatores psicológicos (HENRICH *et al.*, 2020).

Dada a relevância acerca da SII, esta revisão de literatura tem como objetivo traçar um

panorama sobre tal condição e sua relação com o eixo cérebro-intestino, além de descrever quadro clínico, fisiopatologia, abordagens diagnósticas, tratamento e relações com outras doenças a fim de promover a divulgação de conhecimento científico.

MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, por meio de pesquisas nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e UptoDate. Foram utilizados os descritores: “síndrome do intestino irritável”, “psicologia em SII”, “gastroenterologia”, “eixo intestino-cérebro”, “microbiota”, com variações de palavras para cada fonte de busca. Ao final da pesquisa, os artigos encontrados foram submetidos aos critérios de seleção pré-estabelecidos pelos autores do presente estudo.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2017 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas. Ainda, como critérios de inclusão, estabeleceu-se que os estudos deveriam estar disponíveis na íntegra nos portais de pesquisa acessados. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados somente na forma de resumo, trabalhos que não abordavam diretamente a temática escolhida para a produção textual e que não se enquadraram nos demais critérios de inclusão. Após submetidos aos critérios de seleção, foram feitas análises e leituras minuciosas para a coleta de informações para a composição da revisão. Os principais achados são descritos nos resultados e no desenvolvimento dos tópicos do presente capítulo. Também foram utilizadas referências de livros e endereços eletrônicos confiáveis para auxiliar na elucidação da temática proposta no trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A SII é uma doença funcional com uma fisiopatologia complexa e ainda não bem compreendida, porém, fatores como a hipersensibilidade visceral e a dismotilidade intestinal são pontos centrais que podem ser modulados por estresse psicológico, alterações neuroendócrinas, mecanismos imunológicos, composição da microbiota e inervação extrínseca atípica do intestino (LOPES *et al.*, 2019; JAMERSON *et al.*, 2021). Esses fatores podem, entretanto, contribuir para o desenvolvimento de sintomas, isoladamente ou em conjunto, bem como comprometimento cognitivo capaz de mudar o comportamento do paciente (LOPES *et al.*, 2019). A intolerância a alimentos específicos e a má absorção de ácidos biliares pelo íleo terminal também podem ser responsáveis por alguns casos relatados dessa disfunção (JAMERSON *et al.*, 2021).

Estudos recentes destacam que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na inflamação e na disfunção imunológica por meio do eixo cérebro-intestino, o que pode contribuir para a fisiopatologia da SII. Ademais, trazem como provável causa da SII o desequilíbrio da flora intestinal, o que também está relacionado com a indução de um rede neuroendócrina anormal, podendo levar ao comprometimento da função dos mastócitos intestinais, que desempenham um papel importante devido às suas funções no sistema imunológico da mucosa intestinal e do sistema nervoso. Os mediadores inflamatórios secretados por esses mastócitos intestinais atuam nas células endócrinas e nas fibras nervosas adjacentes para liberar neurotransmissores, que afetam a motilidade intestinal e são capazes de transmitir informações para o sistema nervoso central, induzindo a alta sensibilidade do nervo aferente visceral, bem como do nervo e sistema nervoso intestinais,

resultando em disfunção intestinal e sintomas da SII (CHEN *et al.*, 2022).

A estreita associação entre SII e a depressão é sustentada por fatores psicofisiológicos e estudos de neuroimagem, podendo estar relacionada com o “eixo cérebro-intestino” que é definido como o sistema de conexão bidirecional por meio das vias neurais, neuroimunológicas e neuroendócrinas entre o cérebro e o trato gastrointestinal. Nesse sentido, fatores psicossociais também podem afetar a fisiologia intestinal por meio desse eixo na SII (ZHANG *et al.*, 2018).

Manifestações na clínica

A SII é uma condição funcional crônica, cuja sintomatologia clássica é composta por dor, desconforto e distensão abdominal, constipação, diarreia, fezes de consistência alterada e sensação de evacuação incompleta (LOPES *et al.*, 2019).

A dor abdominal na SII é comumente descrita como uma sensação de cólica de intensidade variável e exacerbações periódicas, com localização e caráter da dor também variados. Em alguns pacientes, a defecação pode aliviar a dor, em outros é motivo de piora do quadro algico. Outros fatores que podem piorar a dor são o estresse emocional e a ingestão de alimentos, particularmente carboidratos. Além disso, outras queixas comuns são o inchaço abdominal e aumento da produção de gases, gerando flatulência ou eructações (WALD, 2022).

Os hábitos intestinais alterados na SII incluem diarreia, constipação, diarreia e constipação alternadas ou hábito normal alternando com hábito alterado. A diarreia geralmente acontece pela manhã e após as refeições (fezes do tipo Bristol 6 e 7), sendo que a maioria das evacuações é precedida por cólica abdominal e urgência, podendo resultar em sensação de evacuação incompleta. Além disso, alguns pacientes relatam presença de muco nas fezes.

Por outro lado, na constipação, as fezes são descritas como em forma de pastilha (Bristol 1 e 2). Os pacientes podem apresentar tenesmo mesmo quando o reto está vazio (WALD, 2022).

Eixo cérebro-intestino

Cada vez mais pacientes acometidos por doenças funcionais do trato gastrointestinal relatam sintomas de ansiedade, estresse e depressão. Diante disso, é fundamental a discussão, a partir de fontes respeitadas, sobre a influência do sistema neuronal em síndromes intestinais prevalentes na área da gastroenterologia. Nesse viés, o chamado “eixo cérebro-intestino-microbiota” é uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, que envolve sinais neuronais e interações complexas entre o sistema nervoso central e o sistema digestório.

Vários distúrbios do eixo cérebro-intestino-microbiota estão associados à desregulação do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, já que é o sistema neuroendócrino que controla as respostas do corpo ao estresse e induz a secreção do hormônio adrenocorticotrófico, o ACTH, que induzirá a liberação de glicocorticoide, o cortisol, do córtex adrenal, que se ligará a receptores cerebrais responsivos ao estresse (FARZI *et al.*, 2018). Estudos delinearam potenciais mecanismos desses eixos envolvendo a administração oral de probióticos e a análise de camundongos livres de germes e revelaram uma interação multidirecional entre a microbiota intestinal e os neurônios do sistema neuroendócrino (FARZI *et al.*, 2018).

Um recente estudo randomizado infundiu, por via intragástrica, glicose, frutanos e solução salina, durante uma hora de ressonância magnética cerebral, e constatou que a disfunção do eixo cérebro-intestino é o que gera os sintomas induzidos pelo consumo de FODMAPs na SII. Esses produzirão água e gás no intestino

delgado tanto em pacientes com SII quanto em pacientes-controle saudáveis, porém, os pacientes com SII relatam sintomas gastrointestinais aumentados e tiveram respostas cerebrais alteradas nas regiões relacionadas à dor (WU *et al.*, 2022).

Fatores psicológicos têm sido amplamente relacionados à SII. Estudos foram realizados para avaliar a prevalência de ansiedade e depressão em pacientes com SII em comparação com indivíduos saudáveis e demonstraram que o tratamento das comorbidades psiquiátricas podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes com SII. Na mesma linha, um estudo transversal foi realizado no Paquistão, onde 1760 participantes da população geral de 18 a 50 anos foram incluídos e a escala hospitalar (HADS) foi usada para determinar se os participantes tinham ansiedade ou depressão. Concluiu-se que tanto ansiedade quanto depressão foram significativamente mais presentes em pacientes com SII em comparação aos pacientes que não possuem tais condições (UMRANI *et al.*, 2021).

Sendo a SII um distúrbio funcional gastrointestinal comum sem uma razão orgânica, distúrbios de sono podem estar associadas. Um estudo transversal analítico instituiu a 123 pacientes diagnosticados com SII através dos Critérios de Roma III o questionário *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) para avaliar a qualidade de sono e depressão-estresse-ansiedade desses pacientes. Dentre esses, 38% apresentavam sintomas de diarreia, 40% constipação e 20% ambos. O estudo constatou que 79% dos pacientes apresentaram estresse, 76% ansiedade, 71% depressão e 62% sono ruim. Gênero, doença de base e tipo de SII não foram estatisticamente relevantes, já estresse-ansiedade-depressão afetou significativamente a qualidade de sono desses pacientes (BANIASADI *et al.*, 2017).

Atualmente, o manejo dessa síndrome tem chamado atenção pela inexistência de um agente único eficaz para alívio dos sintomas que atingem os sistemas digestivo e neurológico. Vale ressaltar que pesquisas acerca desse eixo devem ser continuadas para revelar o mecanismo do eixo microbiota-intestino cérebro na SII e a composição e modulação de sinais de neurotransmissores que abrem uma passagem interessante na abordagem de interações específicas que desenvolvem implicações clínicas e podem sugerir novas terapias.

Abordagem diagnóstica

A SII é considerada uma doença multifatorial, cujo diagnóstico é dificultado pela ausência de marcadores específicos e a sobreposição de sintomas com outras doenças do trato gastrointestinal. Somada a isso, a abordagem diagnóstica minuciosa é essencial para identificar os pacientes com essa condição e excluir possíveis diagnósticos diferenciais. Portanto, o diagnóstico da SII é baseado em critérios clínicos e de exclusão, associado ao uso dos critérios de Roma IV (LACY *et al.*, 2021).

A primeira etapa da abordagem diagnóstica é a avaliação clínica, através da análise da história médica completa, com foco nos sintomas descritos pelo paciente e no exame físico minucioso. Somado a isso, é fundamental investigar a presença, duração e frequência de dor ou desconforto abdominal recorrente, padrões de evacuação e de fatores desencadeantes. Sendo assim, deve-se suspeitar de SII na presença de dor abdominal com alterações dos hábitos intestinais, com início dos sintomas durante períodos de estresse ou perturbação emocional, na ausência de outros sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso (LACY *et al.*, 2021).

Atualmente, o diagnóstico da SII é baseado nos critérios de Roma IV. Esse critério

diagnóstico estabelece a presença de dor abdominal que ocorre pelo menos uma vez por semana nos últimos três meses e iniciados há no mínimo 6 meses antes do diagnóstico, associado com dois ou mais dos seguintes aspectos: piora ou melhora da dor durante a defecação, alteração na frequência das fezes, alteração na forma ou aparência das fezes. Para a avaliação da forma das evacuações é utilizada a Escala de Bristol, a qual é formada por sete imagens características descritivas das fezes, baseando-se na forma e consistência. A partir dessa escala é correlacionado o tempo de trânsito intestinal total com a consistência das fezes. Dessa maneira, foi demonstrado que os tipos 1 e 2 se correlacionam com tempos de trânsito intestinal lento e os tipos 6 e 7 com tempo de trânsito intestinal rápido (HARRISON *et al.*, 2013).

Embora não existam exames laboratoriais específicos para o diagnóstico da SII, exames complementares podem ser solicitados para excluir outras doenças do trato gastrointestinal, tendo em vista que a SII entra como diagnóstico de exclusão entre outras comorbidades funcionais. São considerados diagnósticos diferenciais da SII, a doença celíaca, intolerância à lactose, DII (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa), disbiose intestinal, neoplasia colorretal e infecções intestinais por bactérias e protozoários. Ainda, nas mulheres, podem ser consideradas doença inflamatória pélvica, endometriose ou carcinoma do ovário. Para ser realizada tal diferenciação, são incluídos na abordagem os exames laboratoriais, entre eles hemograma completo, exames bioquímicos, testes de função hepática, marcadores inflamatórios e exames de fezes. Caso haja a presença de sinais de alarme, é mandatório fazer a colonoscopia para excluir causas orgânicas (HARRISON *et al.*, 2013). A colonoscopia deve ser solicitada em: doentes em idade de rastreio, com mais de 45 anos que não tenham

colonoscopia prévia ou recente, mesmo que na ausência de sinais de alarme; com sinais de alarme, independente da idade; história familiar de câncer colorretal e diarreia persistente, independentemente da idade (LACY *et al.*, 2021).

Essa enfermidade pode ser classificada de acordo com as características das fezes, visando enquadrar o paciente no subtipo correto para direcionar o tratamento com base em sua sintomatologia principal. São os subtipos: SII com diarreia, SII com constipação, SII com hábitos intestinais mistos ou padrões cíclicos e nenhum subtipo da SII. A SII com diarreia determina a presença de fezes moles (Bristol 6 e 7) mais do que 25% das vezes e fezes duras menos do que 25% das vezes. Em contraposição, existe a SII com constipação, que é marcada pela presença de fezes duras (Bristol 1 e 2) em mais de 25% das vezes e fezes moles em menos de 25% das vezes. Isto posto, a SII com diarreia é mais frequente em homens, enquanto, a SII com constipação é mais prevalente em mulheres. Por fim, a SII ainda é classificada com hábitos intestinais, mitos ou padrões cíclicos, com ocorrência de fezes duras e moles em mais de 25% das vezes. Ademais, há alguns casos nos quais o paciente não entra em nenhuma classificação pelo fato de apresentar anomalia insuficiente na consistência das fezes (STAUDACHER *et al.*, 2023).

Em conclusão, o diagnóstico deve ser baseado na união dos aspectos clínicos, critérios diagnósticos, por meio dos critérios de Roma IV para SII, e na exclusão de outras condições estruturais e funcionais.

Tratamento

Atualmente não há um tratamento padrão utilizado para SII. O esquema utilizado varia de acordo com a apresentação clínica, justificado pela dificuldade em esclarecer a etiopatogenia e

pela heterogeneidade dos sintomas (FERNANDES *et al.*, 2020). Um dos objetivos mais importantes no tratamento de pacientes com SII é desenvolver um relacionamento médico-paciente de confiança, ouvindo ativamente, mostrando empatia e estabelecendo expectativas realistas para o manejo (PATEL & SHACKELFORD, 2022). O tratamento abrange medidas não farmacológicas e farmacológicas, incluindo mudanças no estilo de vida, orientações nutricionais e comportamentais possivelmente associadas a medicamentos como antiespasmódicos, antidepressivos, entre outros (SCACIOTA *et al.*, 2021).

A abordagem terapêutica tem como base o alívio sintomático e não a alteração do mecanismo fisiopatológico subjacente, portanto, é preciso levar em conta a sintomatologia predominante, grau de comprometimento funcional e fatores psicossociais envolvidos. Os principais medicamentos de primeira linha são antiespasmódicos (hioscina, cimetrópio, diciclo- verina, óleo de hortelã), os quais oferecem alívio da dor abdominal. A trimebutina pode auxiliar no controle da dor e na normalização do hábito intestinal, tanto em paciente com predomínio de diarreia quanto de constipação. Como terapia de segunda linha são usados laxantes (lubiproston ou linaclotida) e antidiarreicos (loperamida, brometo de otilônio e pinavério). Já para o tratamento da dor, pode-se fazer uso de analgésicos simples, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina 10 mg/dia com dose alvo 25–50 mg/dia) e antidepressivos serotoninérgicos (paroxetina 10–60 mg/dia ou citalopram 5–20 mg/dia) enquanto os opiáceos devem ser evitados pelo risco de dependência e adição de efeitos colaterais (FERNANDES *et al.*, 2020; SCACIOTA *et al.*, 2021).

Quanto ao tratamento, a terapia ideal para crianças com distúrbios de interação intestino- cérebro (DIIC) ainda não foi estabelecida, uma

vez que essa população apresenta alta taxa de resposta ao placebo (THAPAR *et al.*, 2020). Assim, esta alta taxa de resposta pode ser utilizada na prática como uma abordagem alternativa, já que os efeitos placebo são ferramentas baseadas em evidências, clinicamente relevantes e potencialmente éticas para aliviar a dor crônica (KAPTCHUK *et al.*, 2020).

Dessa forma, Nurko *et al.* (2022) conduziram um ensaio clínico randomizado multicêntrico durante três anos com o intuito de avaliar a eficácia do placebo aberto no tratamento de crianças e adolescentes com dor abdominal funcional ou SII, uma vez que nenhum estudo semelhante foi realizado para crianças até então. Como resultado, os pacientes relataram significativamente menos dor e tomaram significativamente menos analgésicos. Portanto, o sucesso do placebo aberto, além de contornar o dilema ético do engano e fornecer suporte adicional aos achados anteriores em adultos, pode fornecer uma maneira barata, fácil, segura, transparente e eficaz para alcançar o sucesso terapêutico em pacientes com DIIC e outras condições para crianças e adolescentes. Porém, ainda há necessidade de aumentar a compreensão em relação ao mecanismo subjacente responsável pelas altas taxas de resposta ao placebo entre as crianças para maximizar o benefício terapêutico.

O tratamento farmacológico é limitado e possui efeitos modestos sobre a SII. Mesmo as novas terapias farmacológicas não são amplamente disponíveis e possuem baixo ganho terapêutico em relação ao placebo, além de serem caras (BLACK *et al.*, 2022). Como resultado da fisiopatologia complexa, os tratamentos da SII atualmente dependem de abordagens multifatoriais que se concentram principalmente no tratamento dos sintomas. Tanto os pacientes com SII quanto os

gastroenterologistas relataram uma forte associação entre o consumo de alimentos específicos e os sintomas relacionados à SII, indicando a necessidade de uma estratégia de tratamento dietético eficaz. Dessa maneira, os pacientes recorrem a outras abordagens. Uma mais amplamente aceita é uma dieta pobre em oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs), os quais estão presentes em uma variedade de fontes alimentares, incluindo frutas, vegetais, legumes e adoçantes artificiais (BLACK *et al.*, 2022).

Os FODMAPs levam ao aumento da secreção de água no intestino delgado e aumento da fermentação no cólon, produzindo ácidos graxos de cadeia curta e gases que podem levar à distensão luminal e ao desencadeamento de sintomas relacionados à refeição em pacientes com SII (LACY *et al.*, 2022). O manejo da dieta pobre em FODMAPs consiste em três fases: (1) restrição de FODMAPs por 4-6 semanas; (2) reintrodução de itens alimentares individuais para determinar a tolerância a cada um; e (3) personalização de uma dieta contendo FODMAPs com base na tolerância individual de acordo com a segunda fase (BLACK *et al.*, 2022; VAN LANEN *et al.*, 2021). Segundo a metanálise conduzida por Van Lanen *et al.* (2021), a dieta com baixo teor de FODMAP reduz os sintomas gastrointestinais e melhora a qualidade de vida em indivíduos com SII em comparação com as dietas de controle. Novos estudos são necessários para obter respostas definitivas sobre os potenciais efeitos a longo prazo de tais dietas na adequação nutricional e na microbiota intestinal.

O uso de probióticos no tratamento da SII é uma importante área de pesquisa, dada a importância da microbiota intestinal nessa condição, podendo restaurar a eubiose e modificando as funções metabólicas, imunes,

motoras e do eixo cérebro-intestino. A análise da microbiota pode mostrar um aumento de alguns microrganismos (como *Lactobacillus*, *Veillonella* e *Enterobacteriaceae*) ou uma diminuição de outros (como *Bifidobacterium* e *Clostridium*) nos pacientes com SII. No entanto, interpretar a literatura existente é problemático por causa de pequenos estudos, os vários tipos e cepas de probióticos, os benefícios inconsistentes em sintomas individuais e a falta de ensaios rigorosos com base nos parâmetros de agências regulatórias. Esses desafios tornam as metanálises difíceis de realizar e de se interpretar (LACY *et al.*, 2021; BARBUTI *et al.*, 2020).

De maneira geral, os probióticos são microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde e, embora a eficácia e a segurança dos probióticos tenham sido confirmadas por numerosos estudos, ainda não foram identificadas as melhores espécies ou combinações de probióticos no tratamento da SII (GWEE *et al.*, 2019). Dessa maneira, Zhang *et al.* (2022), realizaram uma revisão sistemática e metanálise para comparar a eficácia dos probióticos para a SII e concluíram que o *B. coagulans* foi particularmente eficaz no alívio dos sintomas, incluindo queixas sistêmicas, dor abdominal, inchaço e esforço evacuatório. Além disso, pacientes com SII que receberam *L. acidophilus* tiveram menor incidência de efeitos colaterais do que aqueles que receberam outros tratamentos. Considerando que existem apenas alguns relatos na literatura que fizeram comparações diretas entre terapias individuais para SII, os resultados do estudo podem ser úteis no estabelecimento de diretrizes de tratamento para SII usando probióticos.

As recomendações atuais para pessoas com SII para participar de atividades físicas são baseadas em evidências de baixo nível, as quais não incorporam todos os ensaios clínicos randomizados disponíveis e fornecem poucas

informações sobre possíveis efeitos adversos (NUNAN *et al.*, 2022). Vários estudos mostraram que, após atividade física regular, os marcadores de inflamação e estresse oxidativo são reduzidos, enquanto os marcadores anti-inflamatórios e antioxidantes são aumentados, reforçando a natureza anti-inflamatória e antioxidante da atividade física (MALEKI *et al.*, 2018). O estudo piloto randomizado conduzido por Maleki *et al.* (2018) avaliou o valor preditivo de marcadores individuais de atividade cardiovascular em repouso para prever resultados clínicos para duas intervenções populares baseadas em exercícios (caminhada e ioga) em pacientes com SII. Os resultados do estudo mostram que o exercício aeróbico oferece benefícios na gravidade dos sintomas em pacientes com SII. Os dados demonstraram que citocinas pró-inflamatórias plasmáticas e biomarcadores peroxidativos foram atenuados com 24 semanas de exercício aeróbico de intensidade moderada, enquanto as concentrações plasmáticas de parâmetros anti-inflamatórios e antioxidantes foram aumentadas. Além disso, a gravidade dos sintomas da SII melhorou com o treinamento regular de exercícios e as alterações na inflamação e na homeostase redox correlacionaram-se com a gravidade dos sintomas.

CONCLUSÃO

A SII é uma doença funcional do trato gastrointestinal de alta relevância, em vista de sua alta prevalência, seu impacto negativo na qualidade de vida e elevados custos para os sistemas de saúde. Sendo assim, é importante conhecer os métodos diagnósticos desse distúrbio, baseados primordialmente nos critérios de Roma IV, na Escala de Bristol e em uma boa anamnese. O tratamento adequado revela melhora significativa dos sintomas e varia de acordo

com as necessidades de cada paciente, abrangendo medidas farmacológicas, psicossociais e mudança de hábitos de vida.

Apesar de tais medidas terem bom impacto no quadro clínico da doença, o tratamento ainda é limitado. Nas últimas décadas, observou-se grande progresso no entendimento fisiopatológi-

co, no diagnóstico e no manejo, permitindo uma abordagem centrada na boa relação médico-paciente, auxiliada por orientações quanto a mudanças no estilo de vida dos pacientes e apoio farmacológico direcionado à sua queixa principal. Estudos adicionais são necessários para progressos no manejo de pacientes com SII.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANERJEE, A. *et al.* Anxiety and depression in irritable bowel syndrome. *Indian Journal of Psychological Medicine*, v. 39, p. 741, 2017.
- BANIASADI, N. *et al.* Assessing the sleep quality and depression-anxiety-stress in irritable bowel syndrome patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 54, 2017.
- BARBUTI, R.C. *et al.* Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: proceedings of a joint meeting of the Brazilian Society Of Hepatology (SBH), Brazilian Nucleus For The Study Of Helicobacter Pylori And Microbiota (NBEHPM), and Brazilian Federation Of Gastroenterology (FBG). *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 57, p. 381, 2020.
- BLACK, C.J. *et al.* Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*, v. 71, p. 1117, 2022.
- CHEN, M. *et al.* Neurotransmitter and intestinal interactions: focus on the microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 817100, 2022.
- DELGADO SALAS, G. & ORTUÑO ESCALANTE, R. Efecto de los probióticos en la calidad de vida de pacientes con síndrome de intestino irritable en consulta externa del Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, 2017 – 2018. *Memoria Del Posgrado*, v. 3, p. 7, 2022.
- FARZI, A. *et al.* Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*, v. 15, p. 5, 2018.
- FERNANDES M.C.S. *et al.* O. Síndrome do intestino irritável: diagnóstico e tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, 2020.
- GWEE, K.A. *et al.* Second asian consensus on irritable bowel syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 25, p. 343, 2019.
- HARRISON, T.R. *et al.* *Harrison medicina interna*. 18. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2013.
- HENRICH, H.F. *et al.* A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy for women with irritable bowel syndrome-effects and mechanisms. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 88, p. 295, 2020.
- JAMERSON, J.L. *et al.* *Manual de medicina de Harrison*. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.
- KAPTCHUK, T.J. *et al.* Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ*, v. 370, 2020.
- LACY, B.E. *et al.* ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 116, p. 17, 2021.
- LOPES, S.S. *et al.* Evaluation of carbohydrate and fiber consumption in patients with irritable bowel syndrome in outpatient treatment. *Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia e Outras Especialidades*, v. 60, 2019.
- MALEKI, B.H. *et al.* Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: results of a randomized controlled trial. *Cytokine*, v. 102, p. 18, 2018.
- NUNAN, D. *et al.* Physical activity for treatment of irritable bowel syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 6, 2022.
- NURKO, S. *et al.* Effect of open-label placebo on children and adolescents with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, v. 176, p. 349, 2022.
- PATEL, N. & SHACKELFORD, K. Irritable bowel syndrome. *StatPearls*, 30 oct. 2022.
- SCACIOTA, A.C.L. *et al.* Interventions for the treatment of irritable bowel syndrome: a review of cochrane systematic reviews. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 58, p. 120, 2021.
- STAUDACHER, H.M. *et al.* Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity: approach to multidisciplinary management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023.
- THAPAR, N. *et al.* Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, 2020.
- UMRANI, S. *et al.* Association between psychological disorders and irritable bowel syndrome. *Cureus*, v. 13, e14513, 2021.
- VAN LANEN, A.S. *et al.* Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, v. 60, p. 3505, 2021.
- WALD, A. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. *UpToDate*, 20 jul. 2022.
- WU, J. *et al.* Gut-brain axis dysfunction underlies FODMAP-induced symptom generation in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 55, p. 670, 2022.
- YILDIZ, A.L.P. *et al.* Quality of life and psychometric evaluation of patients diagnosed with irritable bowel syndrome: An observational cohort study. *São Paulo Medical Journal*, v. 138, p. 282, 2020.
- ZHANG, T. *et al.* Efficacy of probiotics for irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 2022.
- ZHANG, Q.E. *et al.* Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *International Journal of Biological Sciences*, v. 14, p. 1504, 2018.

CAPÍTULO 14

SÍNDROME HEPATOPULMONAR: UMA ABORDAGEM DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

ANGELA DOS SANTOS AVAKIAN¹
LETÍCIA BASSO¹
CARLOS HUMBERTO HOLNIK QUINTEIRO¹
ARTHUR CONTE PIRES¹
JULIANA MARIA MACEDO¹
ARTHUR MARTINY¹
STEFANI ELYMER GODINHO¹
MARIANA DE LIMA AMARAL²
GABRIEL EDUARDO GRAVE¹
EDUARDA DIEDRICH¹
FÁBIO BIZINELI NUNES FILHO¹

¹ Discente - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

² Discente - Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave

Síndrome hepatopulmonar; Cirrose hepática; Transplante hepático.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é caracterizada pela dispneia progressiva decorrente de doenças hepáticas, como cirrose e hipertensão portal. Historicamente, o primeiro relato descrito na literatura da associação de doenças hepática e pulmonar foi em 1884, a partir do caso de uma mulher de 37 anos com cirrose, cianose e baqueteamento digital; na época, esses sintomas foram atribuídos erroneamente à sífilis. Foi apenas em 1997 que surgiu o termo e o diagnóstico correto da patologia ao haver a associação de hipoxemia severa à presença de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) causadas por doença hepática (NACIF *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2004).

Indubitavelmente, a SHP tem alta prevalência em pacientes com doenças hepáticas. Estudos atuais sugerem que, dependendo do critério de avaliação, até 47% dos pacientes cirróticos desenvolvam alguma anormalidade na oxigenação arterial. Epidemiologicamente, não há diferenças significativas no que tange ao sexo dos afetados, com exceção a uma leve queda percentual de 3% nas hospitalizações femininas desde 2012, a qual pode ser atribuída ao declínio da prevalência de cirrose em mulheres. No que se refere a fase da vida do paciente, ela é mais propensa a indivíduos de meia idade, sendo a idade média das hospitalizações de 55,8 à 58,1 anos de idade. Ademais, a raça mais prevalentemente afetada foi a branca, correspondendo a valores entre 60 e 70% das internações, seguida da hispânica com valores que se aproximam de 18% e da negra com aproximadamente 5%. A falta de uniformidade dos critérios diagnósticos e os diferentes métodos utilizados para sua detecção dificultam o estabelecimento da prevalência da síndrome e a identificação precisa dos casos de SHP. Nos casos de hepatite viral crônica, com ou sem cirrose, foi encontrada uma

prevalência de cerca de 10%. Já na síndrome de Budd-Chiari, o número foi de 28% (NACIF *et al.*, 2014; KOCH & FALLON, 2014; GRILOBENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016).

A tríade formada por doença hepática, desvio pulmonar arteriovenoso e hipoxemia é recorrente em pacientes com cirrose e hipertensão portal persistentes por um longo tempo. Mesmo em seu início, quando assintomática, a SHP já se enquadra como um grande risco de mortalidade, independentemente do quão grave seja a doença que assola o fígado. Esse fato ocorre porque um grande volume de sangue passa pela circulação pulmonar sem ser capaz de completar a hematose, visto que há maior tempo de passagem das hemácias associado a uma excessiva perfusão do leito capilar alveolar. A gravidade da SHP, associada ao aumento da piora da qualidade de vida de um paciente já acometido por outra patologia, faz com que ela se enquadre como uma exceção do MELD, escala utilizada para quantificar numericamente a urgência de um paciente para um transplante de fígado (SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; JAMESON *et al.*, 2019).

A síndrome hepatopulmonar pode ser observada em 5 a 10% dos pacientes que se encontram aguardando transplante de fígado. Ela foi associada recentemente a uma maior gravidade de doença hepática e a maior mortalidade a longo prazo de cirróticos em lista de espera para transplante hepático e também pós-transplante. Em dados obtidos através de estudos retrospectivos, a mortalidade de pacientes cirróticos com SHP foi de 41% no tempo médio de seguimento de 2,5 anos após o diagnóstico (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Outro aspecto não menos importante é que o transplante de fígado tem emergido como terapia efetiva para a SHP. Até 1988, a hipoxemia grave causada pela síndrome ainda era considerada

contraindicação para realização do procedimento, tendo, dentre as causas, aumento da morbidade cirúrgica, maior mortalidade, uma necessidade de ventilação mecânica prolongada e ainda podendo a hipoxemia no fígado transplantado causar dano hepático, além de outras complicações. Atualmente, as evidências mostram outro desfecho, com o transplante podendo resultar em resolução completa da SHP, com melhora acentuada na vasodilatação intrapulmonar em mais de 80% dos pacientes submetidos à essa cirurgia. Desta forma, a hipoxemia progressiva é agora considerada uma das indicações de transplante em adultos e crianças (LIMA *et al.*, 2004).

Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática foi analisar manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da SHP com o intuito de fornecer uma visão geral atualizada das evidências científicas sobre o tema.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de abril a maio de 2023, por meio da revisão da literatura médica com livros da área e de pesquisas na base de dados do PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: “síndrome hepatopulmonar”, “manifestações clínicas”, “diagnóstico clínico”, “sintomatologia” e “atualização”. Desta busca, foram encontrados 46 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão utilizados dentro do site de revisão sistemática Rayyan foram: artigos publicados entre 2008 e 2023, que se adequassem ao objetivo proposto para essa revisão, estudos do tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não se adequassem à temática do

estudo ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção foram selecionados 16 artigos, posteriormente submetidos à análise minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando fisiopatologia, manifestações clínicas e laboratoriais, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

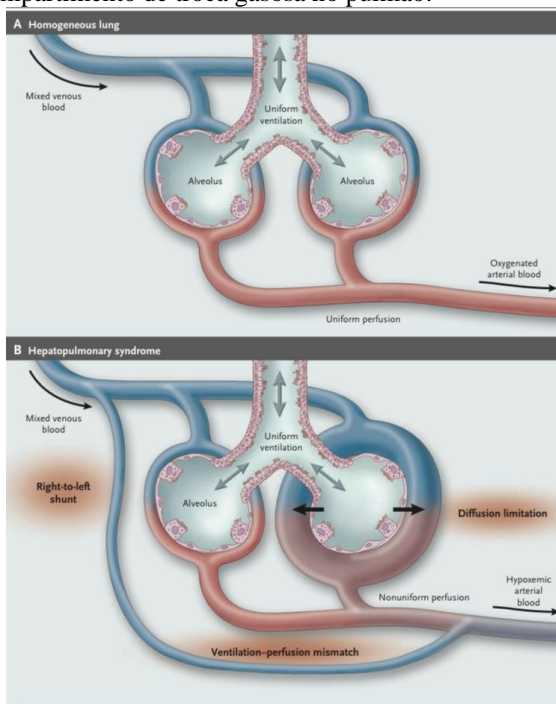
Fisiopatologia

Algumas doenças do fígado, como a cirrose, têm como principais consequências a hipertensão portal, um estado circulatório hiperdinâmico, e a insuficiência hepática, a partir das quais muitas complicações surgirão. Falando na síndrome hepatopulmonar, o estado circulatório hiperdinâmico causa vasodilatação na circulação pulmonar e conseqüentemente hipoxemia arterial, que é a principal característica da síndrome (**Figura 14.1**). O tamanho normal dos capilares pulmonares permite que os eritrócitos passem um de cada vez, facilitando a oxigenação. O tamanho de eritrócitos normocíticos é de um pouco menos de 8 μm , o que corresponde, também, ao diâmetro normal dos capilares pulmonares. Na SHP, esses capilares podem dilatar-se até 500 μm , cerca de 60 vezes seu diâmetro original, permitindo, assim, que muitos eritrócitos possam passar simultaneamente, impedindo sua oxigenação da forma correta e essencial (GOLDMAN & SCHAFER, 2022; RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008).

Apesar do entendimento do acometimento dos capilares pulmonares, seu desencadeamento, ou seja, a fisiopatologia integral da SHP, ainda não foi claramente elucidado. Ainda assim, há evidências e teorias cada vez mais aceitas. Alguns achados em pacientes cirróticos ou com hipertensão portal, ou ambas, além de crianças

com malformações congênitas nas quais o fluxo sanguíneo hepático não alcança os pulmões, sugerem que o fígado seja o produtor ou metabolizador de mediadores da vasodilatação e circulação hiperdinâmica, como o óxido nítrico (ON). Esse composto foi encontrado em níveis elevados em pacientes cirróticos com SHP, corroborando essa observação (FERREIRA & ZOLLINGER, 2008).

Figura 14.1. Mecanismo da hipoxemia arterial na síndrome hepatopulmonar em modelo de duplo compartimento de troca gasosa no pulmão.



Fonte: RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008.

Dentre os fatores que levam à dilatação dos capilares alveolares e hipoxemia arterial nos pacientes com SHP, destacam-se o desequilíbrio da ventilação-perfusão alveolar, o aumento do curto-circuito pulmonar e a deterioração da difusão do oxigênio. O desequilíbrio da ventilação-perfusão alveolar é o principal mecanismo de aumento do diâmetro do capilar, no qual mesmo com a ventilação adequada percebe-se o aumento exacerbado da perfusão alveolar. Os curto-circuitos são desencadeados pela presença dos *shunts* intrapulmonares, e neles são

encontradas unidades alveolares com perfusão normal ou aumentada, entretanto, não ventiladas devido à perda do reflexo de vasoconstricção hipóxica e redução na difusão de oxigênio. Já a deterioração da difusão do oxigênio se dá pela junção dos fatores do leito vascular dilatado, pelo estado circulatório hiperdinâmico e aumento do débito cardíaco (característico na cirrose, uma das condições onde ocorre a SHP). Enquanto a distância a ser percorrida pela molécula de oxigênio no alvéolo é aumentada por essas condições, o contrário ocorre com o tempo de trânsito da hemácia no capilar, que é diminuído, e, por essas razões, a difusão das moléculas de oxigênio para essas hemácias fica prejudicada (FERREIRA & ZOLLINGER, 2008).

Todos esses mecanismos são responsáveis por causar a hipoxemia da síndrome hepatopulmonar, ocasionando suas manifestações clínicas e o quadro clínico característico do paciente.

Manifestações clínicas

O quadro clínico é consequência das disfunções hepáticas e pulmonares concomitantes. Entretanto, é válido ressaltar que a SHP também pode ocorrer em pacientes com hipertensão portal sem cirrose associada, como, por exemplo, com síndrome de Osler-Weber-Rendu. Devido às características inespecíficas, a SHP não é facilmente identificada, a menos que seja adequadamente investigada. É importante lembrar que a SHP também afeta crianças, embora seja menos comum do que em adultos (FERRAZ *et al.*, 2014; ZHANG & FALLON, 2012).

A manifestação clínica mais comum da SHP é a dispneia progressiva, presente em 48% dos pacientes, e é mais frequente em pacientes com pO₂ abaixo de 70 mmHg, atingindo 57% destes. É geralmente insidiosa e pode ser agravada pelo exercício. Contudo, não pode ser considerada

um sintoma específico da síndrome, uma vez que também pode estar presente em pacientes com doença avançada por outros fatores, como hidrotórax, anemia, perda muscular e restrição secundária à ascite. Todavia, há alguns sintomas que podem estar associados a achados pulmonares mais específicos da síndrome (AMIN *et al.*, 2016; GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016; FERRAZ *et al.*, 2014).

A platipneia, nome dado à piora da dispneia quando o paciente assume uma posição ortostática em comparação à posição em decúbito, é considerada patognomônico da SHP, podendo ser encontrada em 88% dos pacientes com SHP e 5% dos pacientes com cirrose. Está relacionada à queda da PaO₂ no sangue arterial para valores iguais ou superiores a 4 mmHg ou dessaturação da hemoglobina em 5% ou mais quando o paciente sai de uma posição deitada para sentada e recupera-se quando retorna para a primeira. Isso ocorre devido ao aumento da perfusão tecidual nas bases pulmonares quando o paciente adota posição ortostática causando um aumento do *shunt* intrapulmonar, fenômeno chamado de ortodeóxia. Além disso, a ortopneia, caracterizada pela piora da dispneia em decúbito, também pode ser frequentemente observada nesses pacientes (AMIN *et al.*, 2016; GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016; SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018).

Embora atinja apenas uma parcela dos pacientes (cerca de 20%), outros sintomas podem se fazer presentes. Aranhas vasculares são comuns e ocorrem devido ao desbalanço entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, embora não sejam específicas de SHP. O baqueteamento digital possui um valor preditivo positivo de 75% no diagnóstico da síndrome hepatopulmonar (**Figura 14.2**). Além disso, podem ocorrer complicações extrapulmonares decorrentes da presença do *shunt* intrapulmonar, como abscessos cerebrais, hemorragias

intracranianas e policitemia (AMIN *et al.*, 2016; GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016; SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; TUNGOR, 2014; RO-DRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008).

Figura 14.2. Achados da SHP em um paciente de 38 anos



Nota: O paciente possui cianose, baqueteamento digital e severa hipoxemia associada à ortodeóxia, necessitando de oxigênio suplementar através de um cateter transtraqueal.
Fonte: RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008.

A história natural da SHP ainda é desconhecida e, embora muitos pacientes possam ser assintomáticos, a presença da síndrome causa uma piora na qualidade de vida e maior escore na classificação funcional da *New York Heart Association*, se comparado com pacientes sem SHP (GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016; SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018). Com o tempo, a maior parte dos pacientes desenvolve dilatação vascular intrapulmonar progressiva e evolui com uma piora na troca gasosa (ZHANG & FALLON, 2012).

Diagnóstico

Abordagens diagnósticas para a identificação da síndrome hepatopulmonar têm sido amplamente estudadas para melhor compreender essa condição complexa. Diversas técnicas e biomarcadores têm sido empregados, visando um diagnóstico preciso e auxiliando no monitoramento da doença (NACIF *et al.*, 2014; SOULAI-

DOPOULOS *et al.*, 2018; KROWKA *et al.*, 2016).

Uma característica distintiva da SHP é a oxigenação anormal, que é definida por um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio elevado (≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg se a idade for > 64 anos) enquanto o paciente respira ar ambiente na posição sentada em repouso. Esse desequilíbrio na oxigenação ocorre devido à dilatação da vasculatura pulmonar, resultando em um desequilíbrio na ventilação-perfusão. Um dos principais métodos utilizados para avaliar a oxigenação anormal é a análise dos testes de função pulmonar, como a gasometria arterial, que identifica a hipoxemia arterial, um critério diagnóstico chave para a SHP. Além disso, a prova de ventilação/perfusão (V/Q) tem se mostrado eficaz na detecção de anormalidades na distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, fornecendo informações relevantes para o diagnóstico (KROWKA *et al.*, 2016).

A cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina marcada tem se destacado pela sua alta sensibilidade na identificação de shunts intrapulmonares. Essa técnica permite não apenas identificar esses *shunts*, mas também quantificar a dilatação vascular intrapulmonar e avaliar o fluxo sanguíneo pulmonar, sendo uma ferramenta importante no diagnóstico e monitoramento da doença. Outra abordagem não invasiva é a ecocardiografia transtorácica com contraste, que utiliza o contraste para identificar microbolhas nos capilares pulmonares (**Figuras 14.3 e 14.4**). Esse achado é altamente sugestivo da presença de dilatação vascular intrapulmonar, o que auxilia no diagnóstico diferencial da SHP (NACIF *et al.*, 2014).

Além dos métodos de imagem e função pulmonar, biomarcadores têm sido estudados para contribuir no diagnóstico da SHP. O óxido

nítrico exalado tem sido objeto de pesquisa, pois sua diminuição está associada à dilatação dos vasos sanguíneos pulmonares e à gravidade da hipoxemia arterial. Medir os níveis de óxido nítrico exalado pode fornecer informações adicionais sobre a presença e a gravidade da SHP. Outros biomarcadores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), estão sendo investigados no diagnóstico da SHP, uma vez que estão envolvidos no desenvolvimento da dilatação dos vasos sanguíneos pulmonares. É importante ressaltar que a interpretação desses biomarcadores e dos métodos diagnósticos mencionados acima deve ser realizada em conjunto, a fim de obter uma avaliação abrangente e precisa da condição do paciente (NACIF *et al.*, 2014; SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; KROWKA *et al.*, 2016).

A contínua pesquisa e os avanços nessas abordagens diagnósticas têm contribuído para melhorar o diagnóstico e o tratamento da síndrome hepatopulmonar, proporcionando melhores cuidados e qualidade de vida aos pacientes afetados por essa condição complexa (NACIF *et al.*, 2014; SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; KROWKA *et al.*, 2016; RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008).

Figura 14.3. Ecocardiografia transtorácica com contraste



Fonte: RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008.

Figura 14.4. Ecocardiografia transtorácica com contraste



Fonte: RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008.

Foram realizadas ecocardiografias com contraste nos Painéis A e B em um grupo de pacientes com suspeita de síndrome hepatopulmonar. O contraste utilizado consistia em microbolhas que permitiam a visualização detalhada da opacificação do átrio direito (AD) e ventrículo direito (VD), bem como a opacificação tardia do átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE). Esses achados foram comparados com os critérios diagnósticos estabelecidos para o síndrome hepatopulmonar (RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008).

As ecocardiografias com contraste revelaram de forma consistente a presença de opacificação do AD e VD com microbolhas nos pacientes com síndrome hepatopulmonar. Além disso, observou-se uma opacificação tardia do AE e VE, confirmando os achados padrão para o diagnóstico da condição. Esses resultados reforçam a importância do uso da ecocardiografia com contraste na avaliação da síndrome hepatopulmonar (RODRÍGUEZ-ROISIN & KROWKA, 2008).

Diagnóstico diferencial

Considerando pacientes cirróticos, o diagnóstico diferencial de SHP é fundamental num cenário que envolva dispneia, hipoxemia e $P(Aa)O_2$ anormal. Ao avaliar o paciente, é de suma importância considerar que possam coexistir outras patologias cardiovasculares e

propriamente complicações da cirrose (ascite, hipertensão portopulmonar, hidrotórax hepático, por exemplo), que mimetizam um quadro de SHP. Outro quadro que pode tornar-se fator de confusão na investigação de SHP é o caso de um portador de dilatações vasculares intrapulmonares que desenvolve concomitantemente uma doença pulmonar que cause alterações gasométricas (GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016).

Além de condições cardiovasculares significativas, é importante excluir doenças pulmonares crônicas para firmar o diagnóstico de SHP. Em casos mais severos de SHP, torna-se necessária uma análise individual a fim de discriminar os riscos e benefícios ao se considerar um transplante de fígado (MACEDO & LOPES, 2009).

Considerando condições mais específicas de diagnóstico diferencial de SHP, pode-se destacar a hipertensão portopulmonar (HPP) e a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH). A hipertensão portopulmonar configura-se como um aumento de pressão pulmonar (mais que 25 mmHg em repouso e mais de 30 mmHg no exercício) associada com doença hepática crônica ou hipertensão portal, além de aumento da resistência vascular pulmonar. Já a telangiectasia hemorrágica hereditária, também conhecida como Osler-Weber-Rendu, advém de um distúrbio autossômico dominante que desencadeia displasia vascular multissistêmica e se caracteriza por telangiectasias mucocutâneas e malformações arteriovenosas (KRYNYTSKA *et al.*, 2017).

Dessa forma, pode-se utilizar alguns critérios para diferenciar esses distúrbios. Enquanto a SHP se caracteriza com uma dilatação das veias pulmonares difusa, a HPP e THH apresentam dilatação difusa em raros casos. Ao se avaliar as alterações morfológicas, encontra-se que a SHP possui dilatações capilares e pré-capilares, ao

passo que a HPP é constituída de uma arteriopatia obstrutiva e a THH, uma malformação vascular. Ademais, a sintomatologia varia, sendo a dispneia progressiva mais característica da SHP e HPP e epistaxe mais da THH. Ao se observar a resistência vascular pulmonar, encontra-se que ela está normal ou baixa na SHP, assim como na THH, porém elevada na HPP. Apenas a THH não normaliza a hipoxemia com o uso de inalação de oxigênio 100%, e somente na HPP não há resolução com transplante de fígado. Quanto às semelhanças, as três patologias atingem primordialmente crianças e adultos e podem ser detectadas as disfunções pulmonares usando ecocardiografia com contraste (KRYNYTSKA *et al.*, 2017).

Tratamento

A maioria dos pacientes com SHP apresenta melhora significativa da hipoxemia com o uso de oxigenoterapia, sendo esta indicada para os casos de hipoxemia grave. Alguns estudos, de forma não tão assertiva, apontam melhora na função hepática e na oxigenação após um ano de suplementação de oxigênio. Entretanto, atualmente, o transplante hepático constitui a única modalidade de tratamento eficaz para a síndrome hepatopulmonar, modificando sua história natural, na medida que melhora a hipoxemia após um ano de transplante em 85% dos indivíduos com a síndrome. Indivíduos com SHP que possuem evidência comprovada de *shunt* intrapulmonar e PaO₂ inferior a 60 mmHg no ar ambiente são candidatos ao transplante de fígado e são inscritos com MELD 22, com aumento de 10% a cada 3 meses se a PaO₂ permanecer abaixo de 60 mmHg, apresentando, portanto, mau prognóstico. Por outro lado, pacientes diagnosticados com SHP que passaram por transplante hepático, conforme triagem determinada pelo score MELD, apresentaram sobrevida de 5 anos após o transplante em 88% dos

casos (SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016; GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

Muitas substâncias vasoativas pulmonares já foram utilizadas, sem eficácia terapêutica substancial mostrada por estudos. Alguns medicamentos que apresentam alguma evidência de estarem associados a uma melhora do quadro são sorafenibe, azul de metileno, pentoxifilina, suplementação de alho. O sorafenibe melhorou a SHP reduzindo a angiogênese mediada por VEGF em alguns estudos, porém, carece de evidência científica mais assertiva sobre sua eficácia nesta síndrome na prática. A administração parenteral de azul de metileno reduziu o *shunt* intrapulmonar e melhorou a oxigenação em modelos experimentais e em um número restrito de pacientes com SHP. A pentoxifilina, que apresentou resultados positivos em experimentos com animais, também foi testada em adultos e crianças. Entretanto, os estudos tiveram amostras com menos de 10 pacientes, e os resultados foram contraditórios em relação às melhorias na oxigenação e aos efeitos colaterais gastrointestinais frequentes. O uso do alho como tratamento para SHP não foi avaliado em animais, e seu mecanismo ativo ainda não é compreendido. No entanto, um estudo comparativo utilizando cápsulas de óleo de alho e cápsulas de placebo de sal, com um total de 41 pacientes com SHP, e outro estudo sem placebo, com 15 pacientes, mostraram resultados favoráveis, com melhorias na oxigenação e outros sintomas. Outros fármacos, como os inibidores da síntese de NO estão sendo estudados, porém, apresentam menor evidência de eficácia (SOULAIPOPOULOS *et al.*, 2018; GRILO-BENSUSAN & PASCACIO-ACEVEDO, 2016).

Outra terapia que poderia ser utilizada é o procedimento terapêutico conhecido como *shunt* portossistêmico intra-hepático transjugular. Este foi realizado em um número restrito de pacientes

com SHP grave, apresentando resultados diversos. Há preocupações de que este procedimento poderia impedir a reversão das alterações estruturais intrapulmonares, no entanto, atualmente, é considerado uma opção para pacientes que tiveram o transplante hepático contraindicado ou como uma ponte para o transplante (AMIN *et al.*, 2016; SOULAIIDO-POULOS *et al.*, 2018).

Prognóstico

Embora haja, nos ambulatórios, uma alta prevalência de SHP, principalmente em pacientes cirróticos (em que a taxa de presença de anormalidades na oxigenação chega a 32%, sendo que, dependendo do critério aplicado, atinge marcos de 47%), ainda não há terapias medicamentosas adequadas que possam fazer o controle da SHP de maneira efetiva. Por conseguinte, o transplante hepático segue sendo a única forma efetiva de tratamento da doença (NACIF *et al.*, 2014; SOULAIIDOPOULOS *et al.*, 2018).

É mister ressaltar que a dispneia do paciente sofre aumento gradual. De início, é indicado, em alguns casos, uma suplementação de oxigênio em baixo fluxo, mas, com o decorrer do tempo, acaba sendo necessário um aumento para tratar a hipóxia. No que tange ao tratamento medicamentoso, não há terapias farmacológicas eficazes. Mesmo o sorafenibe, uma das drogas com maiores resultados benéficos em ratos, não se mostrou capaz de alterar o gradiente de PO₂ no intervalo de tempo pesquisado em um estudo randomizado controlado (NACIF *et al.*, 2014; RAEVENS *et al.*, 2021).

Dessa forma, resta o transplante hepático como tratamento para o alívio ou reversão da vasodilatação intrapulmonar. Esse procedimento, quando realizado em pacientes acometidos por essa anormalidade de oxigenação, tem resultado de sobrevida comparável a transplan-

tados que não sofriam da síndrome (76%), sendo essa taxa aproximadamente três vezes maior do que a de pacientes portadores de SHP que não realizam a cirurgia. Vale ressaltar que, mesmo com resultados animadores e comparáveis para o transplante, ainda há menor taxa (em torno de três vezes) de mortalidade nos pacientes que não são portadores da síndrome, com valores de 9,25% contra 33%, respectivamente, segundo um estudo prospectivo. Outrossim, é de conhecimento que uma pressão parcial de oxigênio de 50 mmHg ou menos, assim como uma fração de *shunt* de albumina macroagregada maior que 20% são preditores importantes de mortalidade pós-transplante. Quanto à gravidade da SHP, ainda não está determinado se ela está relacionada ao tempo de sobrevida dos transplantados. Isto posto, em até 12 meses após o transplante hepático, mais de 85% dos pacientes sentem melhora dos sintomas, seja ela total ou parcial (NACIF *et al.*, 2014; SOULAIIDOPOULOS *et al.*, 2018; RAEVENS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A síndrome hepatopulmonar, recentemente descoberta, ainda representa um desafio tanto para os médicos envolvidos em seu tratamento quanto para os pesquisadores da área. Neste capítulo, buscamos trazer as múltiplas facetas dessa síndrome, suas manifestações clínicas e as abordagens para o diagnóstico e tratamento disponíveis com as melhores evidências científicas presentes no banco de dados do PubMed e livros de referência.

Por mais que se saiba que sua fisiopatologia envolve a dilatação anormal dos vasos pulmonares, ainda não foi compreendido como esse processo realmente ocorre, sendo necessários mais estudos sobre essa síndrome. Os sintomas associados ao SHP, muitas vezes sutis, vão desde dispneia até sintomas associados com o

acometimento do SNC, o que torna seu diagnóstico um verdadeiro desafio para o profissional de saúde. Assim, as abordagens diagnósticas para a síndrome hepatopulmonar têm sido objeto de extensos estudos visando a compreensão e o manejo dessa condição complexa.

Diversas técnicas e biomarcadores têm sido empregados para auxiliar no diagnóstico preciso e no monitoramento da doença, incluindo testes de função pulmonar, cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina marcada, ecocardiografia transtorácica com contraste e biomarcadores angiogênicos. A combinação dessas abordagens permite uma avaliação abrangente da condição do paciente, contribuindo para a melhoria dos cuidados e qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A pesquisa contínua nesse campo tem impulsionado avanços significativos, promovendo melhores opções de diagnóstico e tratamento para a síndrome hepatopulmonar. Além das questões pró-diagnósticas, o médico precisa descartar outras causas de hipoxemia, como doenças pulmonares primárias ou cardíacas.

No que concerne ao tratamento da SHP, as opções terapêuticas são limitadas. Atualmente, ainda não há terapias farmacológicas, o único tratamento que se mostrou eficaz é o transplante de fígado. Entretanto, como sabemos, nem todos os pacientes são elegíveis para o trans-

plante ou podem esperar por um órgão doador adequado, tornando necessário que lancemos mão de outras opções terapêuticas que busquem dirimir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Recentemente, pesquisas têm explorado abordagens farmacológicas para o tratamento da SHP com substâncias vasoativas pulmonares. Contudo, o conhecimento que se tem sobre sua eficácia e segurança a longo prazo ainda são muitos incipientes.

Quanto ao prognóstico, os pacientes com SHP submetidos ao transplante hepático apresentam sobrevida semelhante a pacientes transplantados sem a síndrome. Já ao comparar os portadores da síndrome transplantados com os não transplantados, foi verificada uma taxa de sobrevida três vezes maior nos pacientes submetidos à cirurgia. Ainda não há evidências que determinem a relação entre essa taxa e a gravidade da SHP.

Por fim, são necessários mais estudos para estabelecer uma epidemiologia da síndrome com maior abrangência, objetivando compreender melhor ocorrência, distribuição e impacto real na população. Além disso, os critérios diagnósticos e os métodos utilizados para estabelecer esse diagnóstico nos estudos devem ser padronizados, a fim de permitir uma comparação entre os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIN, Z. *et al.* Hepatopulmonary syndrome: a brief review. *Romanian Journal of Internal Medicine*, v. 54, p. 93, 2016.
- FERRAZ, M.L. *et al.* Guia de hepatologia. 2. ed. São Paulo: Manole, 2014.
- FERREIRA, P. & ZOLLINGER, C.B.L.P. Síndrome hepatopulmonar. *Gastroenterologia Endoscópica Digestiva*, v. 27, p. 5, 2008.
- GOLDMAN, L & SCHAFER, A.I. *Goldman-Cecil Medicina*. São Paulo: Grupo GEN, 2022.
- GRILO-BENSUSAN, I. & PASCASIO-ACEVEDO, J.M. Hepatopulmonary syndrome: what we know and what we would like to know. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 5728, 2016.
- JAMESON, J.L. *et al.* *Medicina interna de Harrison* 20. ed. Rio Grande do Sul: Grupo A, 2019.
- KOCH, D. & FALLON, M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 30, p. 260, 2014.
- KROWKA, J.M. *et al.* Practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *International Liver Transplant Society*, v. 100, p. 1440, 2016.
- KRYNYTSKA, I. *et al.* Diagnóstico diferencial da síndrome hepatopulmonar (HPS): hipertensão portopulmonar (PPH) e telangiectasia hemorrágica hereditária (HHT). *Biomolecules and Biomedicine*, v. 17, p. 276, 2017.
- LI, L. *et al.* Endothelial glycocalyx in hepatopulmonary syndrome: an indispensable player mediating vascular changes. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 2022.
- LIMA, B. *et al.* Síndrome hepatopulmonar: patogenia, diagnóstico e tratamento. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 41, p. 250, 2004.
- MACEDO, L. & LOPES, E. Hepatopulmonary syndrome: an update. *São Paulo Medical Journal*, v. 127, p. 223, 2009.
- NACIF, L. *et al.* The hepatopulmonary syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. v. 27, p. 145, 2014.
- RAEVENS, S. *et al.* Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, v. 84, p. 95, 2021.
- RODRÍGUEZ-ROISIN, R. & KROWKA, M.J. Hepatopulmonary syndrome: a liver-induced lung vascular disorder. *The New England Journal of Medicine*, v. 358, p. 2378, 2008.
- SOULAIPOPOULOS, S. *et al.* Review article: update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. v. 24, p. 1285, 2018.
- TUNGOR, G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 2586, 2014.
- ZHANG, J. & FALLON, M.B. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, p. 539, 2012.

CAPÍTULO 15

DIARREIA AGUDA: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E PREVENTIVOS

EMILE NYCOLLE DA SILVA SOUZA¹
RAFAELLY MARIA PINHEIRO SIQUEIRA¹
HELLEN MARTINS JUCÁ¹
LETÍCIA MOREIRA DANTAS¹
LARISSA MOREIRA DANTAS¹
JOANA MIRTES CARNEIRO FROTA BASTOS¹
ÁLVARO CALIXTO DA SILVA¹
GILBERTO SANTOS CERQUEIRA¹
MARIANA ROLIM FERNANDES MACEDO²

¹ Discente – Curso de Medicina do Centro Universitário Unichristus.

² Médica Gastroenterologista; Docente – Curso de Medicina do Centro Universitário Unichristus.

Palavras-chave

Diarreia; Desidratação; Gastroenterologia.

INTRODUÇÃO

A diarreia aguda é um problema de saúde pública em muitas regiões do mundo, especialmente onde prevalece a pobreza e a falta de saneamento básico (BRANDT *et al.*, 2015). Essa patologia tem como etiologia mais comuns agentes infecciosos (MEISENHEIMER *et al.*, 2022). Os patógenos mais identificados são vírus (norovírus, rotavírus, adenovírus, astrovírus e outros), bactérias (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Escherichia coli enterotoxigênica*, *Clostridioides difficile* e outros) e protozoários (*Cryptosporidium*, *Giardia*, *Cyclospora*, *Entamoeba* e outros) (LAROCQUE & HARRIS, 2023; SICILIANO *et al.*, 2020). Causas não infecciosas são menos comuns e incluem efeitos adversos de medicamentos, sintoma de uma infecção sistêmica ou de uma emergência cirúrgica intra-abdominal (BURGERS *et al.*, 2020; MOORE, 2023).

Antes do advento da medicina moderna, a diarreia era, frequentemente, fatal, e os surtos de

doenças espalhavam-se rapidamente, causando grande mortalidade. Atualmente, apesar do sucesso de intervenções como a terapia de reidratação oral e intravenosa, as doenças diarreicas continuam sendo uma causa substancial de mortalidade e morbidade em todo o mundo, principalmente em crianças e idosos (THIAGARAJAH *et al.*, 2018).

A diarreia é definida como o aumento do número de evacuações diárias (> 3 a 4 evacuações por dia) ou como diminuição da consistência das fezes, que passam a ficar mais fluidas (CATAFESTA, 2010). A diarreia aguda ocorre quando os sintomas duram até sete dias (LAROCQUE & PIETRONI, 2017). Porém, alguns autores consideram aguda quando menos de sete dias e de sete a 14 dias prolongada (SHANE *et al.*, 2017). No **Quadro 15.1** podemos observar os principais fatores de risco para diarreia.

Quadro 15.1. Fatores risco para diarreia

Saneamento inadequado	Baixo nível socioeconômico
Condições de habitação precárias	Uso de antibiótico
Uso de água de poço	Quimioterapia
Renda familiar inferior a um salário mínimo	Infecção pelo vírus HIV
Parasitoses	Viagem
Locais sujeitos a inundações	Doença inflamatória intestinal

Fonte: Elaborado a partir de AGUIAR *et al.*, 2020.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da diarreia pode ser dividida em quatro mecanismos essenciais. A diarreia osmótica, mais associada ao rotavírus, ocorre devido ao excesso de conteúdo no intestino, resultando em retenção de água na luz do tubo digestivo, conforme a **Figura 15.1**. Ela

tipicamente cessa com o jejum. O uso de polietilenoglicol 3350, uma droga laxativa, também pode ser uma causa, visto que ele não consegue ser absorvido no intestino. A diarreia dos antibióticos geralmente é explicada pela redução da flora bacteriana colônica, que altera a metabolização dos carboidratos, provocando

um efeito osmótico. Na deficiência de lactase, há fermentação da lactose pelas bactérias do lúmen intestinal, que causam dor e distensão abdominal, além de diarreia aquosa e explosiva e hiperemia perianal. A má absorção de nutrientes, como na doença celíaca, e a obstrução linfática secundária a algumas patologias também podem resultar nesse quadro. (BRANDT *et al.*, 2015).

A diarreia secretória ocorre devido ao excesso de íons (como Na⁺, Cl⁻ e K⁺) secretados para o lúmen intestinal, geralmente pela liberação de enterotoxinas bacterianas, como *Vibrio cholerae* e *Escherichia coli*. Essas toxinas ativam receptores celulares, como AMPc e GMPc, que por sua vez ativam canais de troca de íons, como o canal de cloreto CFTR e o trocador Na⁺/H⁺ NHE3. Além disso, elas promovem a ação de agonistas humorais, neurotransmissores e receptores de neuropeptídeos, secretando Cl⁻ e impedindo a absorção de Na⁺, de acordo com o esquema exposto na **Figura 15.2**.

A infecção por rotavírus também pode resultar no aumento intracelular de Ca⁺² e da secreção de Cl⁻ e bloqueio da absorção de Na⁺. Como consequência, ocorre diarreia com fezes bastante volumosas e que não cessa com o jejum (THIAGARAJAH *et al.*, 2018).

A diarreia motora ocorre devido a modificações na motilidade do trato gastrointestinal, principalmente do cólon, que alteram a absorção de fluidos. A hipomotilidade gera estase intestinal e consequente crescimento bacteriano local, além da desconjugação e má absorção de ácidos biliares, e ativação da secreção colônica. Em contrapartida, a hiperomotilidade está relacionada ao aumento do reflexo gastrocólico e menor tempo de absorção colônica. Esse mecanismo tem relação com a dieta, mas pode ter resposta variável a ela (**Figura 15.3**). O hipertireoidismo é uma causa desse quadro diarreico (THIELMAN & GUERRANT, 2004).

Figura 15.1. Mecanismo da diarreia osmótica

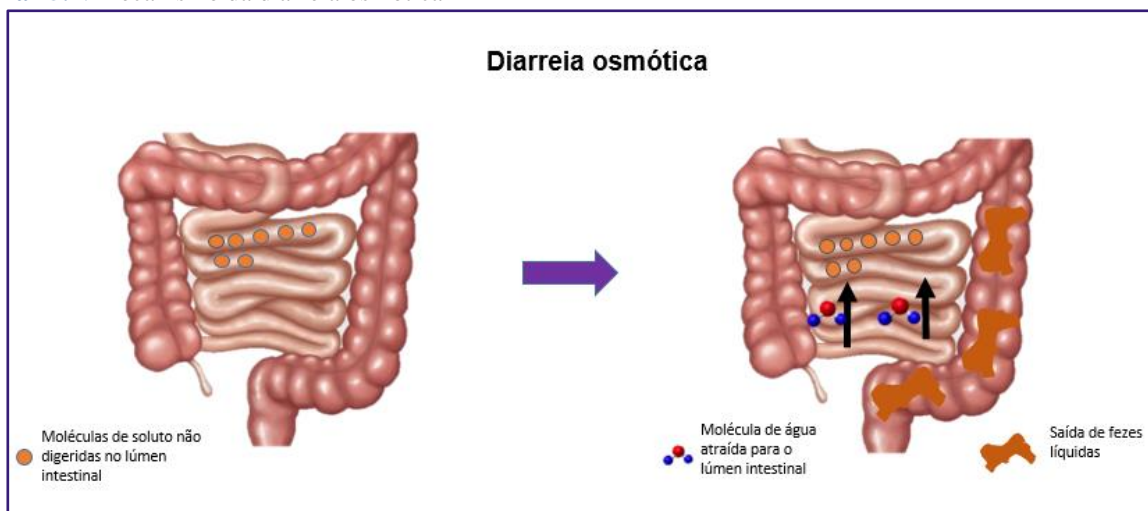


Figura 15.2. Mecanismo da diarreia secretora

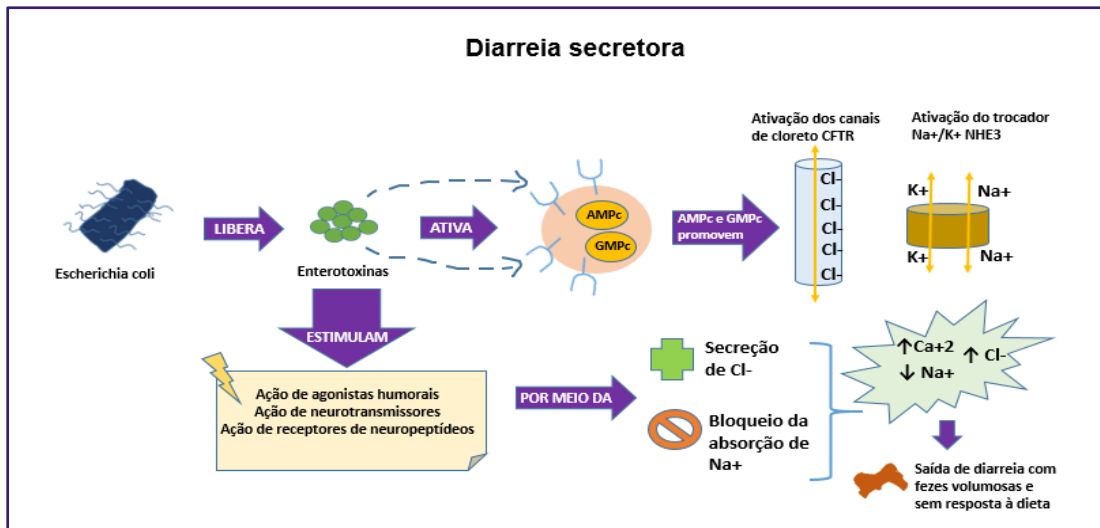
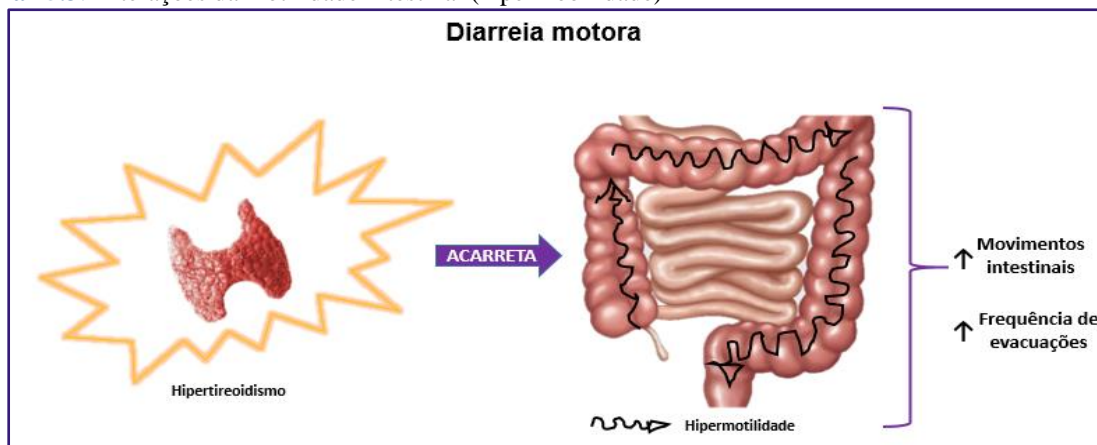


Figura 15.3. Alterações da motilidade intestinal (hipermobilidade)

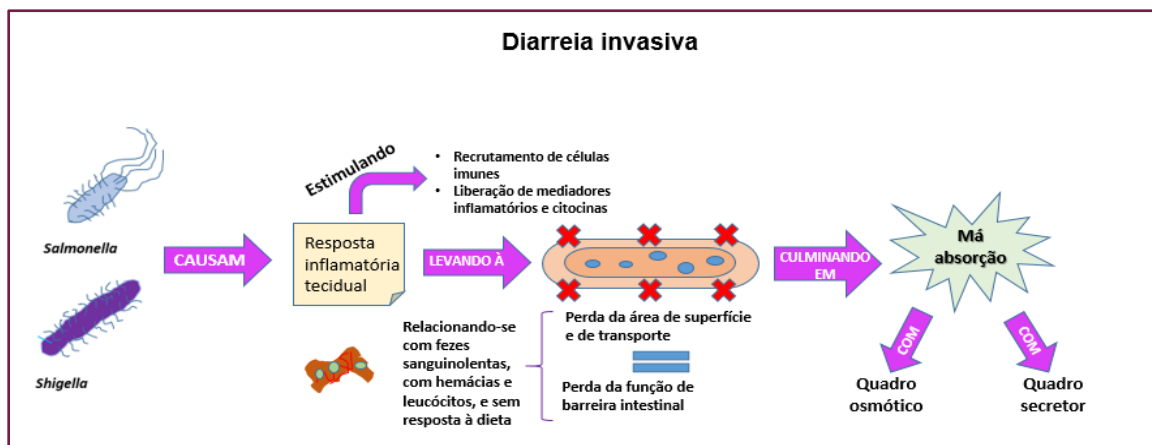


A diarreia invasiva é causada, geralmente, por bactérias invasivas, como a *Salmonella* e a *Shigella*, que levam a uma resposta inflamatória tecidual e, conseqüentemente, ao recrutamento de células imunes e à liberação de mediadores inflamatórios e citocinas. As células são lesadas, causando perda da área de superfície e transporte, e uma conseqüente má absorção.

O transporte do conteúdo não absorvido é aumentado para o lúmen, resultando em um quadro osmótico. Ademais, pode levar à perda

de Na⁺ pela sua não absorção, e à secreção ativa de Cl⁻, ocasionando uma diarreia secretora. Esse mecanismo também está relacionado à perda de função da barreira intestinal, que resulta em exsudato de muco, proteína e sangue no lúmen. Normalmente, as fezes são sanguinolentas, com leucócitos presentes e sem resposta à dieta. A doença inflamatória intestinal também é um bom exemplo de causa desse tipo de diarreia crônica (THIAGARAJAH *et al.*, 2018). Essas alterações se encontram resumidas na **Figura 15.4**.

Figura 15.4. Mecanismo da diarreia invasiva



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A diarreia aguda em adultos frequentemente cursa com sintomas mais leves e transitórios, o que resulta na ausência de procura por atendimento médico, devido à natureza autolimitada. Desse modo, a avaliação inicial de pessoas com diarreia aguda deve incluir uma história cuidadosa e exame físico para avaliar o tipo de diarreia e a gravidade da hipovolemia.

Com base na aparência das fezes, a diarreia pode ser classificada como aquosa ou sanguinolenta (disenteria).

As sequelas da depleção de volume são as complicações sistêmicas mais importantes da doença diarreica aguda. Várias características clínicas podem ser úteis para determinar a gravidade da hipovolemia, como olhos encovados, boca e língua secas, sede e diminuição do turgor cutâneo observados com hipovolemia moderada e diminuição da consciência, incapacidade de beber e pulso fraco observado em estágios mais graves (LAROCQUE & PIETRONI, 2017). O exame físico deve focar na caracterização do grau de depleção de volume, o que pode ser observado no **Quadro 15.2**.

Quadro 15.2. Alterações ao exame físico em relação ao grau de depleção de volume

Grau de depleção de volume	Achados ao exame físico
Hipovolemia precoce	Sinais e sintomas podem estar ausentes
Hipovolemia moderada	Sede, comportamento inquieto ou irritável, diminuição do turgor da pele, olhos encovados
Hipovolemia grave	Consciência diminuída, falta de produção de urina, extremidades frias e úmidas, pulso rápido e fraco, pressão arterial baixa ou indetectável, cianose periférica

Fonte: Elaborado a partir de BINDER, 2020.

Embora relativos e inespecíficos, certos achados no exame físico podem sugerir depleção de volume. A diminuição do volume intersticial pode ser detectada pelo exame da pele e das mucosas, enquanto a diminuição do volume

plasmático pode levar à redução da pressão arterial sistêmica e da pressão venosa nas veias jugulares (STERNS, 2022).

Ainda que o turgor cutâneo reduzido seja um achado clínico importante, o turgor normal não

exclui a presença de hipovolemia. Isto é particularmente verdadeiro nos déficits de volume leves, em pacientes jovens com pele muito elástica e em pacientes obesos, pois os depósitos de gordura sob a pele impedem que as alterações no turgor subcutâneo sejam apreciadas. Em idosos, a perda de elasticidade da pele pode supervalorizar a análise de perda de turgor cutâneo (BARRY *et al.*, 2021).

Deve-se notar que a definição de pressão arterial normal neste cenário depende do valor usual do paciente. Embora uma pressão abaixo de 120/80 mmHg seja considerada “normal”, na verdade é baixa em um paciente hipertenso cuja pressão arterial é comumente 180/100 mmHg (STERNS, 2022).

Pacientes hipovolêmicos podem apresentar uma variedade de resultados anormais de exames laboratoriais. Além de sugerir a presença de depleção de volume, essas alterações podem fornecer pistas importantes sobre a etiologia (STERNS, 2017).

Quadro 15.3. Alterações clínicas relacionadas a distúrbios eletrolíticos e acidobásicos

Fraqueza muscular devido à hipocalemia ou hipercalemia
Poliúria e polidipsia devido à hipocalemia grave
Taquipneia devido à acidose
Irritabilidade neuromuscular e confusão devido à alcalose metabólica
Letargia, confusão, convulsões e coma devido à hiponatremia ou hipernatremia

Fonte: Elaborado a partir de STERNS, 2017.

A avaliação ambulatorial para diarreia aguda é necessária quando o indivíduo apresenta febre persistente, diarreia sanguinolenta, dor abdominal intensa, sintomas de depleção de volume, como urina escura, oligúria ou anúria, hipotensão ortostática ou história de doença inflamatória intestinal. A hospitalização pode ser justificada na presença de tais preocupações, em particular se houver uma história médica complexa de imunossupressão, relacionada a

Os sintomas podem estar relacionados à depleção de volume em si, como astenia, fadiga e tontura postural, ou à causa subjacente da depleção de volume, como vômito, diarreia ou poliúria. O exame físico pode revelar turgor cutâneo diminuído, pressão arterial baixa ou hipotensão postural e pressão venosa jugular reduzida. Pacientes com hipovolemia podem apresentar uma variedade de anormalidades laboratoriais, incluindo elevação da creatinina sérica e nitrogênio ureico no sangue, hipernatremia ou hiponatremia, hipercalemia ou hipocalemia e alcalose metabólica ou acidose metabólica (STERNS, 2022).

Uma variedade de distúrbios eletrolíticos e acidobásicos também pode ocorrer em pacientes hipovolêmicos, dependendo da composição do fluido que é perdido. Os sintomas mais graves e anormalidades associadas estão dispostos no **Quadro 15.3**.

tratamento antineoplásico, transplante ou infecção avançada por HIV, ou doença cardiovascular significativa (LAROCQUE & HARRIS, 2018).

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico da diarreia aguda é clínico. Na anamnese, questionar o paciente sobre viagens recentes, hábitos alimentares e qualidade do saneamento básico pode ser importante para a identificação do

patógeno causador da doença (LAROCQUE & HARRIS, 2023). Quanto à avaliação do paciente, é imprescindível a caracterização da duração, frequência e caráter da diarreia (HARRIS & PIETRONI, 2022)

O exame físico é fundamental para avaliação do grau de desidratação do paciente, o que ajudará a guiar a necessidade de reidratação. Em caso de sinais que indiquem alto grau de desidratação, é indicada a realização de dosagem de eletrólitos para avaliar perda eletrolítica de íons como potássio e magnésio. O hemograma completo não costuma conseguir diferenciar a etiologia da diarreia, mas pode ser útil para avaliar a gravidade de alguns quadros (LAROCQUE & HARRIS, 2023).

Normalmente não são necessários exames laboratoriais, porém, em casos de doença severa, diarreia que dure mais de uma semana, diarreia com sangue ou pus e paciente com sinais de risco para complicações, o exame de fezes pode ser útil para a identificação da etiologia da diarreia. A presença de leucócitos fecais, sangue oculto e lactoferrina nas fezes pode indicar uma infecção bacteriana invasiva (ALEXANDRAKI & SMETANA, 2023).

A coprocultura não costuma ser feita como um exame de rotina, visto que a *E.coli* enterotoxigênica, enteropatogênica e enteroagregativa não consegue ser diferenciada da *E.coli* não patogênica, então seu uso fica restrito a pacientes com sintomas indicativos de diarreias invasivas, febre e diarreia persistente (LAROCQUE & HARRIS, 2022).

As causas de diarreia aguda podem ser divididas entre condições intestinais e extraintestinais. As intestinais, em sua maioria, têm etiologia infecciosa, podendo ser virais, bacterianas ou parasitológicas, conforme o **Quadro 15.4**. Algumas características de causas bacterianas e parasitológicas incluem a presença de febre alta e tenesmo. As características de

diarreias extraintestinais são diversas e vão depender da patologia em questão, o que é demonstrado no **Quadro 15.5** (O'RYAN, 2022).

Quadro 15.4. Principais agentes etiológicos

Diarreias intestinais	Agentes
Bacterianas	<i>E. coli</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Shigella sp.</i>
	<i>C. difficile</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Campylobacter upsaliensis</i>
	<i>Listeria monocytogenes</i>
Parasitológicas	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Cryptosporidium sp.</i>
	<i>C.belli</i>
Virais	Rotavírus
	Norovírus
	Sapovírus
	Astrovírus
	Adenovírus

Fonte: Elaborado a partir de O'RYAN, 2022.

Quadro 15.5. Características da diarreia de causa extraintestinal

Diarreias extraintestinais	Sinais e sintomas
Meningite	Febre
	Alteração de consciência
	Sinais meníngeos
Pneumonia	Febre
	Insuficiência respiratória
	Tosse produtiva
Infecção urinária	Dor suprapúbica

	Disúria
	Urgência miccional
Otite média	Hipoacusia
	Otalgia

Fonte: Elaborado a partir de O'RYAN, 2022.

TRATAMENTO

O tratamento da diarreia aguda (DA) depende do quadro clínico do paciente, em que devemos avaliar fatores como o grau de desidratação, a gravidade, a causa e o tempo de duração.

Reidratação e alimentação

Tendo em vista que a desidratação é uma das complicações mais preocupantes da diarreia aguda, a reidratação oral e venosa está frequentemente presente nesse quadro (BRANDT *et al.*, 2015). Essas abordagens são, inclusive, as principais a serem realizadas no manejo do paciente com DA e, de acordo com as orientações da Organização Mundial de Saúde, deve-se optar pela hidratação oral em todos os casos que forem possíveis (MORAES & CASTRO, 2014). A reidratação intravenosa deve ser considerada somente em situações em que a terapia oral falha em manter a hidratação adequada ou em casos graves de desidratação (BRANDT *et al.*, 2015).

Além disso, é fundamental garantir uma dieta equilibrada e não interromper a alimentação visando minimizar os episódios de diarreia. Portanto, quando o paciente está bem hidratado, é recomendado assegurar a alimentação habitual (BRANDT *et al.*, 2015). Nessa dieta, devem ser evitados alimentos gordurosos, gaseificados, cítricos e derivados do leite, por exemplo, que podem piorar alguns casos. O manejo, a depender da clínica do paciente, está estruturado nos **Quadros 15.6, 15.7, 15.8 e 15.9**.

Antibioticoterapia

Para a maioria dos adultos que apresentam diarreia não grave, o uso frequente de antibióticos não é recomendado, já que a diarreia aguda geralmente é autolimitada e causada por vírus (BARR & SMITH, 2014). Ao considerar o uso de antibióticos em adultos, é importante ponderar o benefício clínico em relação a diversos fatores, como custo, risco de reações adversas, alteração da flora intestinal normal, indução de toxina Shiga e aumento da resistência antimicrobiana (ARAÚJO, 2014). Uma pequena porcentagem de casos (entre 1 e 5%) requer o uso de antibióticos (MORAES & CASTRO, 2014).

Probióticos

Os probióticos, como o *Lactobacillus GG* e o *Saccharomyces boulardii*, podem ser eficazes no tratamento da diarreia causada por vírus. Embora haja estudos com resultados conflitantes, meta-análises mostram que esses probióticos podem ser benéficos (LIMA & DIAS, 2010). Acredita-se que os probióticos atuam estimulando o sistema imunológico e competindo por locais de ligação nas células epiteliais do intestino (BARR & SMITH, 2014).

Antidiarreicos/antiperistálticos

A loperamida, que tem a capacidade de inibir o movimento peristáltico do intestino e apresenta propriedade antissecretora, é o composto que deve ser escolhido para o uso em adultos nos casos de diarreia não infecciosa. O uso deve ser evitado em casos de diarreia com presença de sangue e em pacientes com febre ou com dor abdominal intensa (FARTHING *et al.*, 2008). Além disso, a loperamida também não é indicada para crianças, devido aos efeitos colaterais graves que podem ocorrer, como inchaço abdominal e paralisia intestinal (LIMA & DIAS, 2010).

Antissecretóres

Em situações de diarreia aguda, as quais possuem o mecanismo de secreção intestinal envolvido e perdas de fluidos significativas, a administração de racecadotril pode resultar em consequências positivas para o paciente (BRANDT *et al.*, 2015).

O racecadotril atua inibindo a encefalinase, sendo um agente antissecretor intestinal puro, que reduz a hipersecreção intestinal de água e eletrólitos (LIMA & DIAS, 2010), mas que demonstrou não ter qualquer efeito sobre a motilidade gastrointestinal.

Quadro 15.6. Critérios para a escolha do plano de tratamento da diarreia aguda

AVALIAR	PLANO A	PLANO B	PLANO C
Estado geral	Ativo e alerta	Com irritabilidade	Letárgico, hipotônico, cornatoso e/ou inconsciente*
Olhos	Sem alterações visíveis	Olhos fundos	Olhos fundos
Sede	Sem sede	Com sede e bebe avidamente	Não consegue ingerir água*
Lágrimas	Lágrimas presentes	Sem lágrimas presentes	Sem lágrimas presentes
Cavidade bucal	Boca úmida	Boca levemente seca	Boca muito seca
Sinal da prega abdominal	Desaparece com rapidez	Desaparece de forma lenta	Desaparece de forma muito lenta (> 2 segundos)
Pulso	Cheio	Cheio	Fraco ou ausente*
Perda de peso	Sem perda de peso	Com perda de peso de até 10%	Com perda de peso >10%
CRITÉRIOS	PLANO A: sem sinais de desidratação	PLANO B: Se apresentar ≥ 2 sinais: com desidratação	PLANO C: Se apresentar ≥2 sinais (com pelo menos 1 deles sendo um dos destacados com asterisco (*)): com desidratação grave

Fonte: Elaborado a partir das recomendações do Ministério da Saúde (2023).

Quadro 15.7. Plano A para o tratamento da diarreia aguda

Plano A (realizado no domicílio)
1) Oferecer mais líquidos que habitualmente (observação: líquidos como refrigerantes e adoçantes devem ser evitados)
2) Manter alimentação habitual
3) Se não melhorar em dois dias e/ou apresentar sinais de alerta, retornar ao estabelecimento de saúde (Os sinais de alerta incluem: piora da diarreia, vômitos repetidos, sangue nas fezes, redução da diurese, sede excessiva e recusa à alimentação)

- 4) Orientar acompanhante sobre:
- ▶ reconhecer sinais de alerta e desidratação;
 - ▶ preparar a solução de reidratação oral;
 - ▶ praticar medidas de higiene pessoal e domiciliar.

5) Administrar zinco 1 vez/dia, durante 10-14 dias.

Fonte: Elaborado a partir das recomendações do Ministério da Saúde (2023).

Quadro 15.8. Plano B para o tratamento da diarreia aguda

Plano B (realizado no estabelecimento de saúde)
1) Administrar solução de sais de reidratação oral ▶ Orientação inicial: 50 a 100 ml/kg (média de 75 ml/kg) para ser administrado no período de 4-6 horas; ▶ Depende da sede do paciente; ▶ Adultos e crianças com mais de 10 anos (mais de 30 kg): 8 mg.
2) Reavaliar o paciente durante o período de reidratação (avaliar mudança para outro plano)
3) Orientar paciente e acompanhante sobre: ▶ reconhecer sinais de desidratação; ▶ preparar a solução de reidratação oral; ▶ praticar medidas de higiene pessoal e domiciliar.

Fonte: Elaborado a partir das recomendações do Ministério da Saúde (2023).

Quadro 15.9. Plano C para o tratamento da diarreia aguda

Plano C (realizado no estabelecimento de saúde)
1) Administrar reidratação endovenosa: fase de expansão e fase de manutenção/reposição; ▶ Fase de expansão em menores de 1 ano 1º- Soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato (30 ml/kg por 1 hora); 2º- Soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato (70 ml/kg por 5 horas). ▶ Fase de expansão a partir de 1 ano 1º- Soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato (30 ml/kg por 30 minutos); 2º- Soro fisiológico a 0,9% ou Ringer Lactato (70 ml/kg por 2 horas e 30 minutos). (Para recém-nascidos ou para < 5 anos com cardiopatias graves, começar com 10 ml/kg de peso) ▶ Fase de manutenção/reposição por 24 horas (para todas as faixas etárias) • Soro glicosado a 5% + Soro fisiológico a 0,9% na proporção de 4:1 (manutenção) - Até 10 kg: 100 ml/kg; - 10-20 kg: 1.000 ml + 50 ml/kg de peso que exceder 10 kg; - >20 kg: 1.500 ml + 20 ml/kg de peso que exceder 20 kg (no máximo 2.000 ml); • Soro glicosado a 5% + soro fisiológico a 0,9% na proporção de 1:1 (reposição); - Iniciar com 50 ml/kg/dia e reavaliar de acordo com as perdas; • KCl a 10% - 2 ml para cada 100 ml de solução da fase de manutenção.
2) Observar, continuamente, o paciente, avaliando necessidade de aumentar velocidade de infusão/gotejamento

Fonte: Elaborado a partir das recomendações do Ministério da Saúde (2023).

PREVENÇÃO

A diarreia aguda pode ser causada por diversos fatores, pois envolve etiologias infecciosas (bactérias, vírus e parasitas) e não infecciosas (MORAES & CASTRO, 2014).

Dessa forma, a prevenção da diarreia aguda possui um fator crucial: o aleitamento materno exclusivo por um período de 6 meses (GOUVEIA *et al.*, 2020). Isto porque o aleitamento materno exclusivo nesse intervalo de tempo proporciona maior imunidade à criança (SANTOS *et al.*, 2016).

Além disso, outras medidas fundamentais para essa prevenção são melhoria da higiene pessoal, lavagem correta e eficaz dos alimentos,

não ingestão de água contaminada e habitações com saneamento básico (ARAÚJO, 2014).

Outro elemento importante para evitar a diarreia aguda é a vacinação. Embora não exista uma vacina específica para a doença, alguns fatores que podem causá-la apresentam vacinas eficazes, como é o caso de rotavírus e febre tifoide (BARR & SMITH, 2014). Outrossim, sabe-se que a hepatite A cursa, na maioria dos casos, com um quadro diarreico e, dessa forma, para obter uma prevenção adequada da diarreia aguda, é recomendada a vacinação para a hepatite A (KELGERI *et al.*, 2022). Os esquemas vacinais disponíveis estão expostos no **Quadro 15.10**.

Quadro 15.10. Esquema vacinal para vacina que podem prevenir diarreia

Agentes/doenças	Esquema vacinal
Rotavírus	VRH1: 2 e 4 meses de idade - 2 doses VRH5: 2, 4 e 6 meses de idade - 3 doses
Febre tifoide	Pessoas sujeitas a um alto risco Crianças maiores de 2 anos com risco Duração: 3 anos (Fazer dose de reforço caso ainda tenha risco)
Hepatite A	1 dose: aos 15 meses de idade (recomendado), mas pode ser aplicada dos 12 meses de idade até 4 anos e 11 meses

Fonte: Elaborado a partir de recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações e do Ministério da Saúde (2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diarreia aguda é um problema multifatorial em nosso meio, sendo a intervenção precoce e o diagnóstico etiológico essenciais na recuperação

e na promoção da saúde do paciente. A hidratação e a nutrição são as intervenções com maior impacto na evolução da diarreia aguda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, K.C. *et al.* Fatores de risco para ocorrência de diarreia em crianças residentes na Ilha de Guaratiba (RJ). *Saúde em Debate*, v. 44, p. 205, 2020.
- ALEXANDRAKI, I. & SMETANA, G.W. Acute viral gastroenteritis in adults. UpToDate, 2023.
- ARAÚJO, C.M. Tratamento da diarreia aguda [dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2014.
- BARR, W. & SMITH, A. Acute diarrhea in adults. *American Family Physician*, v. 89, p. 180, 2014.
- BARRY, M.A. *et al.* Derivation and internal validation of a score to predict dehydration severity in patients over 5 years with acute diarrhea. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 105, p. 1368, 2021.
- BINDER, H.J. Development and pathophysiology of oral rehydration therapy for the treatment for diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 65, p. 349, 2020.
- BRANDT, K.G. *et al.* Acute diarrhea: evidence-based management. *Jornal de Pediatria*, v. 91, p. S36, 2015.
- BURGERS, K. *et al.* Chronic diarrhea in adults: evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, v. 101, p. 472, 2020.
- CATAFESTA, J. Frequência de eventos adversos gastroenterológicos em pacientes com terapia nutricional enteral no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
- FARTHING, M. *et al.* Guia prático da Organização Mundial de Gastroenterologia: diarreia aguda. [S.l.]: OMG, 2008.
- GOUVEIA, M.A. *et al.* Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment. *Jornal de Pediatria*, v. 96, p. 20, 2020.
- HARRIS, J.B. & PIETRONI, M. Approach to the child with acute diarrhea in resource-limited countries. UpToDate, 2022.
- KELGERI, C. *et al.* Clinical spectrum of children with acute hepatitis of unknown cause. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 611, 2022.
- LAROCQUE, R. & HARRIS, J. B. Patient education: acute diarrhea in adults (beyond the basics). UpToDate, 2018.
- LAROCQUE, R. & HARRIS, J. B. Travelers' diarrhea: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, 2022.
- LAROCQUE, R. & HARRIS, J. B. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-rich settings. UpToDate, 2023.
- LAROCQUE, R. & PIETRONI, M. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-limited countries. UpToDate, 2017.
- LIMA, R.M. & DIAS, J.A. Gastroenterite aguda. *Nascer e Crescer - Revista do Hospital de Crianças Maria Pia*, v. 19, p. 85, 2010.
- MEISENHEIMER, E.S. *et al.* Acute diarrhea in adults. *American Family Physician*, v. 106, p. 72, 2022.
- MOORE, S.R. Persistent diarrhea in children in resource-limited countries. UpToDate, 2023.
- MORAES, A.C. & CASTRO, F.M.M. Diarreia aguda. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 102, 2014.
- O'RYAN, M.G. Acute viral gastroenteritis in children in resource-rich countries: clinical features and diagnosis. UpToDate, 2022.
- SANTOS, F.S. *et al.* Breastfeeding and acute diarrhea among children enrolled in the Family Health Strategy. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 25, e0220015, 2016.
- SHANE, A.L. *et al.* Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, v. 65, p. 45, 2017.
- SICILIANO, V. *et al.* Clinical management of infectious diarrhea. *Reviews on Recent Clinical Trials*, v. 15, p. 298, 2020.
- STERNS, R.H. Etiology, general principles of disorders of water balance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema). UpToDate, 2017.
- STERNS, R.H. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of volume depletion in adults. UpToDate, 2022.
- THIAGARAJAH, J.R. *et al.* Advances in evaluation of chronic diarrhea in children. *Gastroenterology*, v. 154, p. 2045, 2018.
- THIELMAN, N.M. & GUERRANT, R.L. Acute infectious diarrhea. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, p. 38, 2004.

CAPÍTULO 16

HEPATITES VIRAIS E SUA EPIDEMIOLOGIA: DISTRIBUIÇÃO NACIONAL E PREVALÊNCIA

LUÍSA DE FARIA ROLLER¹
GABRIEL LEÃO DE CARVALHO¹
MARINÁ CAMPOS TERRA¹
RAPHAEL ULHOA FLORÊNCIO DE MORAIS¹
CARLA TERRA XAVIER DE LIMA¹
RENATA DIAS FURTADO MENDONÇA¹
VIRGILIO DIAS FURTADO MENDONÇA²
ISABEL CRISTINA DA SILVA DE OLIVEIRA³
JOICE PRISCILA OLIVEIRA DA ROCHA³
PAULO HENRIQUE GENEROSO DE MIRANDA³
ÉRICA DINIZ BATISTA³
DIÓGENES RODRIGUES DOS SANTOS JUNIOR³
DIEGO ANTONINI DOS SANTOS³
AUGUSTO LEONEL DE PAIVA SILVA³
SAMILA CORRÊA DOS SANTOS⁴

¹ Discente – Universidade de Rio Verde.

² Discente – Centro Universitário Atenas.

³ Discente – Faculdade da Saúde e Ecologia Humana.

⁴ Discente - Universidade Federal de Pernambuco.

Palavras-chave
Hepatites virais; Epidemiologia; Prevalência.

INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, as hepatites virais configuram uma patologia preocupante de saúde pública, de modo a causar impactos na morbidade e mortalidade no sistema de saúde pública do Brasil. As hepatites virais são doenças causadas por agentes que possuem como alvo o fígado, com epidemiologia, clínica e exames laboratoriais diferentes (BRASIL, 2018). Nesse contexto, há cinco tipos de vírus causadores: o vírus da hepatite A (HAV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da hepatite D (HDV) e o vírus da hepatite E (HEV) (LEMON, 1997).

Acerca da transmissão, sabe-se que a hepatite A está associada à transmissão fecal-oral, enquanto o vírus tipo B está relacionado ao contato com fluídos corporais infectados, o tipo C ao sangue contaminado, o tipo D se relaciona com a infecção da hepatite B por agravar seu quadro, enquanto a hepatite E é contraída por meio de alimentos contaminados e malcozidos.

A clínica das hepatites virais é variada de acordo com seu agente etiológico, com formas agudas, que tendem a ser assintomáticas, e crônicas. A fase aguda apresenta três períodos: período prodrômico, fase icterica e fase de convalescência. As manifestações clínicas podem variar desde um quadro gripal a um quadro com sintomas característicos, como febre, icterícia e colúria.

A hepatite crônica é caracterizada pela prevalência do agente etiológico após seis meses desde o início da infecção. Ademais, é importante ressaltar que a hepatite por vírus A e E não se cronificam, entretanto, as demais configuram um grave problema de saúde pública, visto que o enfermo pode ser assintomático e seguir transmitindo a doença. Ainda, é necessário citar a hepatite fulminante, que decorre de uma insuficiência hepática no curso de uma hepatite fulminante.

Em termos de epidemiologia, a prevalência de cada tipo da patologia em questão varia de região para região (PEREIRA *et al.*, 2010). As hepatites são de notificação compulsória em até sete dias no Brasil, logo, deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), na Ficha de Investigação das Hepatites Virais.

A investigação diagnóstica das hepatites virais consiste na detecção de marcadores sanguíneos, sorológicos ou plasmáticos. Atualmente, o uso dos testes rápidos tem configurado um grande avanço para o diagnóstico das hepatites virais.

O objetivo deste estudo é apresentar de forma sucinta as hepatites virais e descrever, por meio de uma revisão integrativa da literatura, epidemiologia e prevalência por região no Brasil, visto que há fatores de risco específicos para cada tipo de hepatite e objetiva-se analisar a presença desses fatores em cada região.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa e sistemática da literatura, de caráter exploratório e qualitativo, realizada no período de junho de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Foram utilizados os descritores: “hepatites virais”, “epidemiologia” e “prevalência”, por configurarem uma terminologia comum à pesquisa. Desta busca, foram encontrados 3674 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados no período de 1997 a 2023, disponibilizados na íntegra e que abordavam a epidemiologia e prevalência das hepatites virais por região do Brasil. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados ou que não abordavam diretamente a

proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram seis artigos que foram selecionados após uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos nas categorias de epidemiologia por região: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul e Sudeste.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2001 a 2021, foram notificados 718.651 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Nesse sentido, foi observada uma porcentagem de 23,4% de casos de hepatite A, 36,8% de hepatite B, 38,9% de casos de hepatite C e apenas 0,6% de casos de hepatite D (BRASIL, 2022). A hepatite E não tem prevalência significativa no Brasil, sendo uma patologia mais comum na África e Ásia.

A taxa de novos casos da hepatite A sofre uma redução expressiva desde 2015. Já os casos de hepatite B apresentam redução significativa desde 2019. Nesse raciocínio, a hepatite C possui um histórico diferente, devido à mudança na definição de casos para fins epidemiológicos em 2015, os números de casos no ano foram crescentes. Entretanto, de acordo com o boletim epidemiológico, a partir de 2016, houve um declínio na detecção dos casos de hepatite C, apresentando em 2021 uma queda de 57% em relação a 2015 (BRASIL, 2022).

Em termos de mortalidade, de 2000 a 2020, foram registrados 82.169 óbitos associados aos vírus de hepatites A (1,6%), B (21,3%), C (76,2%) e D (0,9%).

Vale ressaltar a subnotificação dos casos nos últimos anos devido à mobilização de profissionais ocorrida no período de pandemia da Covid-19. Por isso, entende-se que a redução de casos pode ser justificada, também, por esse cenário (BRASIL, 2022).

Diante do exposto, é necessário averiguar a prevalência dos tipos de hepatite em cada região do Brasil para, assim, evoluir a busca por diagnóstico e notificação de casos dessa patologia tão recorrente e subnotificada.

Região Norte

De acordo com os dados do Boletim Epidemiológico disponibilizado pelo Ministério da Saúde em 2022, a porcentagem de hepatite na região Norte se configura da seguinte forma: 25,3% da hepatite A em todo o território nacional ocorreu na região, hepatite B 14,5%, hepatite C 3,6% e de forma disparada, a maior quantidade de casos de hepatite D ocorreu na região Norte, com 73,7% dos casos registrados no Brasil.

Até o ano de 2017, a hepatite A apresentou grande coeficiente de mortalidade na região Norte (BRASIL, 2022). Em 2020, os coeficientes na região, juntamente com o Centro-Oeste, foram superiores acima do coeficiente nacional. Nesse sentido, é válido recordar a transmissão da hepatite A, que se dá por meio fecal-oral, e perceber a relação de sua prevalência em situações de baixas condições sanitárias. Antigamente, cerca de 90% da população infantil possuía sorologia positiva para o vírus da hepatite A até o final da primeira década de vida (PEREIRA & GONÇALVES, 2003). É importante ressaltar a existência da vacina contra o vírus da hepatite A.

Acerca da hepatite B, transmitida pelo contato com fluidos corporais infectados, o histórico revela um pico de casos na região Norte no período de 2011 a 2021. Além disso, o maior coeficiente de mortalidade pelo vírus da hepatite B em todo o período estudado foi observado na região, em 2020. Também vale ressaltar a existência da vacina contra esse tipo de vírus.

Nessa linha de raciocínio, a hepatite C foi a menos prevalente na região Norte do Brasil. Sua

disseminação se dá por meio de sangue contaminado, portanto, seus fatores de risco giram em torno de transfusão sanguínea, transplante de órgãos, exposição ocupacional ao sangue e transmissão perinatal ou sexual (MARTINS *et al.*, 2011).

A hepatite D, devido a sua maior prevalência na região Norte do que nas demais regiões, configura uma situação de alerta. Ademais, a hepatite D é dependente de um paciente infectado pelo vírus tipo C para se desenvolver, por isso, reforçamos a necessidade de prevenção por meio da vacinação contra a hepatite B e medidas como uso de preservativos e não compartilhamento de objetos de uso pessoal.

Região Nordeste

A prevalência das hepatites na região Nordeste está distribuída da seguinte forma nos últimos 22 anos: 30,1% dos casos da hepatite A, 10,7% de hepatite B, 6,9% de hepatite C e apenas 5,5% dos casos de hepatite D.

Deve ser reforçada a importância de campanhas para a vacinação contra a hepatite A no local, por se tratar de uma patologia que possui prevenção eficaz, ainda que tão recorrente.

Ainda, verifica-se uma porcentagem significativa de casos de hepatite B. Logo, é necessário, também, reforçar a necessidade de vacinação e educação sexual para reduzir tais números. Essa iniciativa automaticamente reduz os casos de hepatite D, que é dependente do portador do vírus do tipo B.

Região Centro-Oeste

Os índices na região Centro-Oeste foram os melhores em relação às outras regiões: 11,1% dos casos de hepatite A, 9,1% dos casos de hepatite B, 3,7% de hepatite C e 3,3% de hepatite D.

Ainda, devem ser reforçadas as medidas preventivas para as hepatites na região.

Região Sudeste

Os dados confirmados de hepatites na região Sudeste, entre 2001 e 2021 foram os seguintes: hepatite A - 18,2%, hepatite B - 34,2%, hepatite C - 58,4% e hepatite D - 10,7%.

Nesse sentido, a hepatite C alerta as autoridades de saúde por seu número alarmante em relação às demais regiões. Apesar da falta de vacina para esse tipo de vírus, o cuidado pessoal e em centros de saúde, com relação ao uso de objetos em contato com sangue, o uso de preservativos para atividade sexual e a notificação dos casos para um maior cuidado são meios de prevenção eficazes contra esse tipo de patologia.

Região Sul

As porcentagens da região Sul foram as seguintes: 15,3% dos casos de hepatite A do território nacional, 31,5% de hepatite B, 27,4% de hepatite C e 6,8% de hepatite D.

Perdendo apenas para a região Sudeste, os percentuais de hepatite B e C na região Sul são alarmantes. Por isso, a importância de colocar em prática as ações do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais, criado em 2003 pelo governo federal. O programa possui como objetivos: promoção de saúde, prevenção e diagnóstico, ampliação do acesso, o incremento da qualidade e capacidade dos serviços de saúde e organização, regulamentação, acompanhamento e avaliação das ações (BRASIL, 2002).

CONCLUSÃO

Portanto, quando se discorre sobre a epidemiologia das hepatites virais no Brasil, entende-se que os fatores de risco de cada tipo estão presentes em cada uma das regiões nacionais, de modo a explicar, assim, a distribuição nacional das patologias em questão.

Segundo o Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, foram confirmados, no período de 2001 a 2021, 718.651 casos de hepatites virais no Brasil. Com essa pesquisa epidemiológica, foi observada uma porcentagem de 23,4% de casos

de hepatite A, 36,8% de hepatite B, 38,9% de casos de hepatite C e apenas 0,6% de casos de hepatite D (BRASIL, 2022). Observa-se que a hepatite E não tem prevalência significativa no Brasil, sendo uma patologia mais comum na África e na Ásia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual Técnico Para Diagnóstico das Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

LEMON, S.M. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical Chemistry*, v. 43, p. 1494, 1997.

MARTINS T. *et al.* Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57, p. 107, 2011.

PEREIRA, F.E.L. & GONÇALVES, C.S. Hepatite A. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 387, 2003.

PEREIRA, L.M.B. *et al.* Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2010.

CAPÍTULO 17

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS EM PÓLIPOS INTESTINAIS

JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹
FLÁVIA KAROLINE LIMA DE OLIVEIRA¹
LIANDRA FERNANDES MONTEIRO¹
THOMÁS DA SILVA VARELOS¹
ISLÂNIA MARIA ANSELMO LISBOA¹
STEFANY STELA LIMA SILVA¹
BRENO IVISON ARAÚJO CAVALCANTE¹

¹ Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE.

Palavras-chave
Pólipos; Adenoma; Câncer colorretal.

INTRODUÇÃO

Pólipo intestinal é uma alteração causada pela proliferação anormal da camada mucosa do intestino grosso (cólon e reto), que se projeta na luz intestinal. Pólipos podem ser únicos ou múltiplos, denominando a condição de polipose, sésseis ou pediculados, com base na forma de implantação (GUINHAZI *et al.*, 2019).

É uma condição comum que afeta uma grande parte da população (entre 15 e 20%) (BERG *et al.*, 2018). O crescimento dos pólipos ocorre mediante mutações nas células da mucosa do intestino, seja por causas fisiológicas ou hereditárias, como mutações de genes produtores de beta-caderina, por exemplo.

O estudo anatomopatológico e genético dos pólipos colônicos, nos últimos tempos, tem se tornado cada vez mais importante devido à elevada prevalência de pólipos colônicos, principalmente assintomáticos, e sua correlação com a incidência de câncer colorretal. A sequência adenoma-carcinoma é a principal causa do câncer colorretal (SAWICKI *et al.*, 2021).

De acordo com Arévalo *et al.* (2012), a classificação dos pólipos colônicos envolve diversas subclassificações, como hiperplásicos, adenomatosos, juvenis, inflamatórios, além das condições genéticas que predisõem a apresentação desses pólipos, como a polipose adenomatosa familiar (PAF).

Conforme Berg *et al.* (2018), o rastreamento e o diagnóstico podem ser realizados de diferentes formas, como rectossigmoidoscopia rígida, rectossigmoidoscopia flexível e colonoscopia, exame que alcança o intestino com uma maior profundidade.

Em um estudo realizado por Santos *et al.* (2008), em que foram analisadas 3491 videocolonoscopias, nas quais foram encontrados 1046 (29,96%) pólipos colorretais num total de 865 pacientes, e em 58,13% destes a lesão polipoide era única. A localização mais frequente dos pó-

lipos foi no cólon ascendente com 452 (23,80%) lesões, seguida de 408 (21,48%) no cólon sigmoide, 325 (17,11%) no cólon transverso e 302 (15,90%) no reto. Dos 1579 pólipos colorretais analisados, o estudo histopatológico mostrou que 31,54% eram adenomas tubulares, 14,19% adenomas túbulo-vilosos, 1,65% adenomas vilosos, 36,03% pólipos hiperplásicos, 7,22% pólipos inflamatórios e 7,85% outros tipos histológicos, incluindo lipomas, hemangiomas, leiomiomas submucosos, hamartomas, pseudopólipos, hiperplasias linfoides e um caso de adenoma serrilhado. Praticamente todos os cânceres colorretais se originam de um pólipo benigno precursor, o que torna esse câncer potencialmente evitável por programas de colonoscopia de rastreamento apropriados em pacientes com risco aumentado (PIRES *et al.*, 2021).

Desse modo, o objetivo deste capítulo é discutir sobre as mais variáveis formas de manifestação de pólipos colorretais, tendo em vista sua importância no processo de carcinogênese em sítios intestinais.

PÓLIPOS JUVENIS

Os pólipos juvenis são caracterizados como lesões hamartomatosas focais do epitélio mucoso e da lâmina própria, podendo ocorrer de forma esporádica ou sindrômica (TORRES NETO *et al.*, 2010).

Os pólipos juvenis esporádicos constituem os pólipos gastrointestinais mais frequentes da infância, acometendo principalmente crianças de 1 a 7 anos, sendo lesões com potencial maligno mínimo. São caracterizados por se apresentarem de forma isolada, embora alguns pacientes possuam até cinco pólipos, localizando-se na maioria dos casos na região do reto (Praticamente todos os cânceres colorretal se originam de um pólipo benigno precursor, o que torna esse câncer potencialmente evitável por programas de colonoscopia de rastreamento

apropriados em pacientes com risco aumentado (PIRES *et al.*, 2021). Morfológicamente, esses pólipos costumam ter menos de 3 cm de diâmetro, sendo discretamente lobulados ou lisos, redondos, pedunculados e com aspecto avermelhado (ARÉVALO *et al.*, 2012). Na histologia, é possível observar a presença de uma arquitetura cística, glândulas mucoides, lâmina própria proeminente e denso infiltrado de células inflamatórias. Sua apresentação clínica mais comum é através do sangramento intestinal baixo e dor abdominal, podendo ocorrer o prolapso do pólipo, projetando-se através do esfíncter anal (PLESEC *et al.*, 2021).

A forma sindrômica é rara e denominada síndrome da polipose juvenil, surgindo pólipos principalmente por volta da adolescência ou início da vida adulta. É uma condição autossômica dominante que pode ser desencadeada por mutações no gene SMAD4, localizado no cromossomo 18q21.1, ou no gene BMPR1A, presente no cromossomo 10q22-23, que estão associadas à desregulação da inibição do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) (CHUNG & DELGADO, 2022), o que resulta no desenvolvimento de múltiplos pólipos gastrointestinais, possuindo um significativo potencial de malignização.

A polipose juvenil pode apresentar de cinco a centenas de pólipos, distribuindo-se principalmente no cólon (98%), além de também ser encontrado no estômago (14%), duodeno (7%), jejuno e íleo (7%). Os pólipos podem ser pequenos nódulos sésseis até grandes lesões pedunculadas, possuindo dimensões maiores que 3 cm. Os pólipos pequenos costumam ser arredondados e lisos, enquanto os maiores são multilobulados, podendo ter a presença de exsudato esbranquiçado em sua superfície (CHUNG & DELGADO, 2022).

Clinicamente, os pacientes com polipose juvenil podem ser categorizados em três grupos:

(i) Polipose Juvenil da Infância; (ii) Polipose Coli Juvenil, contendo pólipos no cólon e reto; e (iii) Polipose Juvenil Generalizada, possuindo pólipos no trato gastrointestinal superior e inferior. Dentre eles, a polipose juvenil da infância é considerada a mais grave, apresentando os sintomas nos primeiros anos de vida, como sangramento gastrointestinal, intussuscepção, prolapso retal ou enteropatia perdedora de proteína, além de ter outras repercussões associadas como macrocefalia, baqueteamento digital e hipotonia. Na Polipose Coli juvenil e na Generalizada é comum a presença de sangramento gastrointestinal agudo ou crônico, anemia, pólipos retais prolapsados, dor abdominal e diarreia. Além disso, os pacientes portadores da polipose juvenil apresentam 40 a 50% de chance de desenvolvimento do câncer no trato gastrointestinal, principalmente no cólon, podendo surgir também no estômago, intestino delgado e pâncreas, ainda que mais raro (ARÉVALO *et al.*, 2012).

O diagnóstico da polipose juvenil pode ser feito a partir do enema opaco, da retossigmoidoscopia e/ou da colonoscopia seguida do exame anatomopatológico dos pólipos encontrados (TORRES NETO *et al.*, 2010). A confirmação do quadro é realizada pela presença de pelo menos um dos critérios preestabelecidos, sendo eles: mais de cinco pólipos juvenis do cólon ou reto; pólipos juvenis em outras partes do trato gastrointestinal; ou qualquer número de pólipos juvenis e história familiar positiva em parente do primeiro grau (CHUNG & DELGADO, 2022).

O tratamento dos pólipos juvenis esporádicos é feito a partir da colonoscopia com realização da polipectomia, sendo analisadas suas características histológicas e a necessidade de acompanhamento médico. Pacientes portadores da polipose juvenil que apresentem um grande número de pólipos, pólipos com displasia ou

complicações associadas aos pólipos têm indicação de colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal. Devido à recidiva, os pacientes com a polipose juvenil devem ser regularmente acompanhados, realizando exames endoscópicos e a retirada dos pólipos, o que permite a redução das manifestações clínicas e a prevenção do surgimento de neoplasias (PLESEC *et al.*, 2021).

PÓLIPOS INFLAMATÓRIOS

Os pólipos inflamatórios, também descritos como pseudopólipos, são lesões benignas e não neoplásicas com aparência polipoide e de apresentação séssil, resultantes do processo inflamatório agudo ou crônico na luz do intestino. Eles representam 7,22% de todos os pólipos colorretais (SANTOS *et al.*, 2008). Diferentemente dos pólipos adenomatosos, que são mais comuns e possuem maior potencial carcinogênico, os pseudopólipos não são classificados como pré-cancerígenos. No entanto, eles estão frequentemente associados às características crônicas das doenças inflamatórias intestinais (DIIs), como a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Essas doenças estão relacionadas à agressão e ao reparo da mucosa intestinal, que resultam em espessamento desta camada e formação de úlceras. Os pseudopólipos são formados como uma resposta do organismo para reparar as áreas ulceradas ou inflamadas e não apresentam risco de se tornarem cancerígenos por si só. No entanto, sua presença geralmente indica a existência de uma doença inflamatória subjacente que pode aumentar o risco de câncer colorretal ao longo do tempo. De acordo com Arévalo *et al.* (2012), histologicamente, em sua apresentação após biópsia, é possível observar criptas colônicas com arquitetura distorcida e, na maioria das vezes, dilatadas com infiltrado inflamatório. Ausência de displasia também é um fator que

aponta de forma positiva para o caráter benigno desse tipo de pólipo.

Conforme mencionado, a forte associação com a inflamação crônica decorrente de doenças inflamatórias intestinais (DIIs) resulta em uma apresentação clínica relacionada à doença de base, como doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). Na DC, são observados sintomas como desnutrição, diarreia crônica e dor abdominal devido à síndrome disabsortiva. Além disso, ocorrem úlceras aftosas, lesões em salto no intestino com distribuição segmentar e aspecto assimétrico em “pedra de calçamento”, que surgem na fase inicial da doença, juntamente com pseudopólipos inflamatórios. Por outro lado, na RCU, há um padrão contínuo de lesão, sendo claramente observada a transição do tecido patológico para o saudável. Os principais sintomas nesse caso são diarreia sanguinolenta, febre e, raramente, dor abdominal. Exames laboratoriais podem indicar anemia devido à hemorragia intestinal (CARVALHO *et al.*, 2022).

Segundo Passos *et al.* (2018), a colonoscopia é considerada o método de padrão-ouro para o diagnóstico diferencial entre DC e RCU, pois permite a visualização direta e a realização de biópsias da mucosa colônica em pacientes com suspeita de doenças inflamatórias intestinais (DII). Além disso, desempenha um papel fundamental na vigilância de câncer em longo prazo.

Uma vez identificados os pseudopólipos, que são indicativos de doença inflamatória intestinal crônica, torna-se necessário o tratamento das doenças de base para controlar o processo inflamatório. Conforme mencionado por Carvalho *et al.* (2022), as DIIs são caracterizadas por serem crônicas e de natureza autoimune, e, portanto, o tratamento tem como objetivo o controle dos sintomas. Os principais fármacos utilizados nesse contexto são mesalazina,

glicocorticoides e imunomoduladores, como azatioprina ou mercaptopurina.

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Segundo Santos *et al.* (2008), pólipos hiperplásicos (HP) podem ser definidos como lesões causadas pela inibição da morte celular programada ou apoptose. Surgem predominantemente no reto e no cólon sigmoide, não possuem potencial maligno e são de longe os pólipos colônicos mais comuns, respondendo por aproximadamente 80% de todos os pólipos serrilhados (RICKELT *et al.*, 2020). Morfológicamente, os HPs apresentam criptas basais não dilatadas, não serrilhadas, hiper Cromáticas e hiperproliferativas com serrilhamento predominante envolvendo a metade superior. Possuem maturação nuclear estendendo-se das criptas hiperproliferativas com núcleos mais escuros, aumentados e frequentemente estratificados que então amadureceram para núcleos menores, normocromáticos e uniformes à medida que o epitélio se estende para a superfície da mucosa. HPs muitas vezes revelam um citoplasma eosinófilo de superfície tufada com núcleos pequenos, uniformes e estratificados de forma variável, todos considerados achados benignos (BOYLAN *et al.*, 2023).

Pólipos hiperplásicos são mais frequentes em populações com maior risco de desenvolver câncer colorretal e são comumente observados em associação a este, entretanto, em sua maioria, são considerados lesões inócuas que não apresentam potencial maligno por si só, enxergadas por investigadores como lesões “espectadoras” não neoplásicas (NOFFSINGER, 2008). Apesar da baixa necessidade de tratamento no caso do HP, há casos descritos na literatura em que houve lesão polipoide hiperplásica como causa da obstrução do óstio apendicular, desencadeando eventos subsequentes até

perfuração e quadro de apendicite aguda (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Os HPs são uma das três categorias de pólipos serrilhados reconhecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), juntamente com os adenomas serrilhados tradicionais (TSA) e lesões serrilhadas sésseis (SSL) com ou sem displasia citológica (RICKELT *et al.*, 2020). Diferenciar SSL de HP é difícil, mas clinicamente importante porque orienta os intervalos de vigilância. O diagnóstico de SSL requer vigilância mais agressiva, geralmente de 1 a 3 anos, enquanto o diagnóstico de HP indica vigilância menos agressiva, a cada 5 a 10 anos (RICKELT *et al.*, 2020). Entretanto, apesar desse problema de longa data, ainda não existem critérios diagnósticos padrão-ouro para distinguir esses pólipos. A literatura, até o momento, coloca uma forte ênfase na morfologia do pólipo para distinguir SSLs de HPs. No entanto, a interpretação morfológica pode ser subjetiva, e a extensão da sobreposição histológica entre esses dois principais tipos de pólipos serrilhados não foi rigorosamente abordada (BOYLAN *et al.*, 2023).

Boylan *et al.* (2023) documentam um sistema patológico de três critérios simples e práticos para melhorar o diagnóstico de HPs e SSLs. Este sistema, pela primeira vez, incorpora todas as características discriminatórias importantes conhecidas em pólipos colônicos serrilhados, incluindo tamanho, localização e morfologia. Essa nova proposta se mostra promissora para um melhor diagnóstico de pólipos colônicos serrilhados, com o objetivo de promover o atendimento ao paciente e a pesquisa sobre o caminho do câncer de cólon. Além desse sistema, outros estudos utilizando biomarcadores para proteínas de matriz extracelular foram publicados buscando contornar o desafio diagnóstico, como o estudo de Rickelt *et al.* (2020).

SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma rara síndrome de herança autossômica dominante decorrentes de mutações no gene SKT11/LKB1, localizado no cromossomo 19p13.3. Aproximadamente 80% dos casos de SPJ são decorrentes da mutação nesses genes; os outros 20% são de defeitos ainda não identificados. As manifestações clínicas surgem quando as mutações nesse gene são acompanhadas por um defeito adquirido no segundo alelo do gene SKT11 em células somáticas (WU & KRISHNAMURTHY, 2022).

Esses genes codificam os supressores tumorais serine/threonine kinase, que são responsáveis pela delimitação de pontos de checagem que controlam o ciclo celular e a proliferação. Portanto, essa síndrome está relacionada à predisposição ao surgimento de câncer do trato gastrointestinal, principalmente o câncer de colorretal, mas também à proliferação de células tumorais mamárias, uterinas, pulmonares, testiculares e ovárias (WU & KRISHNAMURTHY, 2022).

Essa síndrome é caracterizada pela presença de hiperpigmentação mucocutânea e de pólipos hamartomatosos envolvendo principalmente o jejuno, além da predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. Esses pólipos podem estar presentes em outras regiões do TGI, como estômago, intestino delgado e grosso, e de outros sistemas, a exemplo do pulmão e da bexiga (TACHECI *et al.*, 2021).

Os pólipos hamartomatosos da SPJ aparecem principalmente no jejuno, seguido do íleo e do duodeno, e são caracterizados pela proliferação exagerada de células de músculo liso da muscular da submucosa para a lâmina própria intestinal, podendo ter caráter maligno e mimetizar invaginação de células invasivas. Menos frequentemente, surgem no cólon, o que auxilia na diferenciação de outras síndromes associadas

a pólipos hamartomatosos; mas podem também estar presentes nos tratos respiratório e genitourinário. A presença de grande quantidade de pólipos favorece sintomas de obstrução intestinal (TACHECI *et al.*, 2021).

A hiperpigmentação mucocutânea são máculas de coloração amarronzada a preta, principalmente na boca e nas mucosas oral, genital e perianal. Ademais, outras áreas podem ser afetadas, como as palmas das mãos, pés e região periorbital. Essa pigmentação pode surgir durante a infância e desaparecer na adolescência, mas as máculas na boca podem permanecer até a vida adulta.

A maioria (cerca de 50%) apresentará sintomas gastrointestinais até os 20 anos, mas os pacientes também podem permanecer assintomáticos por mais tempo. Entre as repercussões mais comuns estão: dor e distensão abdominal, hematoquesia, intussuscepção (cerca de 70% dos pacientes com SPJ), perfuração intestinal e obstrução, que pode ser percebida pela eliminação de fezes em fita (KLIMKOWSKI *et al.*, 2021). A presença de pólipos maiores favorece a intussuscepção intestinal e a manifestação de sintomas de obstrução, o que requer muitas vezes intervenção cirúrgica. Além disso, também pode haver sangramento retal. Devido a ulcerações, propicia a anemia.

A síndrome de Peutz-Jeghers compartilha apresentações clínicas com outras síndromes, como síndrome de Bannayan-Riley Ruvalcaba (SBRR), síndrome de Laugier-Hunziker (SLH) e pólipos juvenis (KLIMKOWSKI *et al.*, 2021). A SBRR, diferentemente da SPJ, apresenta, além dos pólipos hamartomatosos e da hiperpigmentação mucocutânea, macrocefalia e alguns retardos de desenvolvimento. A SLH pode ser diferenciada pelo surgimento mais tardio dos pólipos, caracteriza-se por ser de caráter benigno e muitas vezes o diagnóstico é por exclusão. Já os pólipos juvenis diferem da SPJ, princi-

palmente, por apresentarem sangramento retal, além de serem distinguidos por análises genéticas, uma vez que causam mutações em diferentes genes.

O diagnóstico clínico de SPJ deve seguir pelo menos um dos critérios a seguir: pelo menos dois pólipos patológicos característicos da síndrome; histórico familiar de SPJ; hiperpigmentação mucocutânea característica; e associação de pólipos hamartomatosos e hiperpigmentação mucocutânea (KLIMKOWSKI *et al.*, 2021). Os pólipos são visualizados tanto na colonoscopia quanto na ressonância magnética, tendo a última maior especificidade. Apesar da típica apresentação clínica ter maior valor diagnóstico, também podem ser realizados estudo histológico dos pólipos e análise genética, que auxiliam na diferenciação da SPJ dos outros possíveis diagnósticos. Os pólipos hamartomatosos com mais de 10 mm podem ser coletados na colonoscopia para análise histológica e visualizados também na ressonância magnética. São indicados ainda testes genéticos para indivíduos que possuem histórico da síndrome na família e pretendem ter filhos.

O tratamento da SPJ consiste na prevenção da manifestação da condição, tratamento das complicações e acompanhamento da evolução das lesões. O tratamento atual consiste na ressecção de pólipos com mais de 1 cm via colonoscopia. Alguns casos podem exigir a retirada por laparotomia, podendo requerer a ressecção de parte do jejuno em casos mais extremos. Entre os indicativos estão: não alcance dos pólipos pela endoscopia; sintomas de obstrução/intussuscepção; pólipos com características de malignidade; e sangramentos ou perfurações durante a endoscopia.

Ainda na adolescência, em torno de 12 anos ou quando surgirem os primeiros sintomas, pacientes com SPJ devem realizar endoscopia do TGI superior e colonoscopia a cada 2-3 anos; se

forem identificados pólipos, os exames devem ser repetidos anualmente. Tendo em vista a predisposição para o desenvolvimento de neoplasias, é recomendada a realização de exame da mama a cada 6 meses, mamografia e Papanicolau anualmente a partir dos 25 anos para mulheres e, para homens, o exame testicular anualmente (WU & KRISHNAMURTHY, 2022).

Atualmente, estudos sugerem o tratamento dos pólipos com quimioterápicos, entre eles rapamicina, inibidores da COX2 e metformina, auxiliando na redução da borda dos pólipos e da sua capacidade de adquirir características de malignidade (TACHECI *et al.*, 2021).

ADENOMAS

Os adenomas são neoplasias benignas mais comuns do intestino grosso (cólon e reto) que se desenvolvem nas células glandulares da mucosa. Esses tumores podem ter diferentes graus de displasia ou diferentes características histológicas (tubular, tubuloviloso e viloso). Dentre estas, adenomas com displasia grave, formação vilosa e tamanho do pólipo estão relacionados com a maior frequência de aparecimento de adenocarcinomas (LIN *et al.*, 2016).

Adenomas são incomuns em indivíduos assintomáticos com menos de 50 anos que não têm fatores de risco. A prevalência é maior em pacientes mais velhos, homens, afro-americanos, fumantes, obesos, indivíduos com adenomas anteriores e indivíduos com parente de primeiro grau com adenomas ou carcinoma colorretal (LIN *et al.*, 2016).

Pacientes com adenomas exibem um risco três vezes maior de desenvolver câncer colorretal, um risco até maior entre pacientes com mais de 60 anos e/ou que apresentam múltiplos adenomas colorretais. Conforme o modelo de progressão de adenoma para adenocarcinoma, na maioria dos casos, a primeira alteração é a inativação do gene APC, o qual ativa a via de

sinalização Wnt/ β -catenina corroborando a proliferação celular no revestimento intestinal (SWOBODA *et al.*, 2022). Outrossim, as mutações nos genes KRAS, DCC e p 53 estão diretamente relacionadas à proliferação celular da mucosa intestinal que originará os pólipos benignos (SWOBODA *et al.*, 2022). Sob essa ótica, estudos evidenciaram que a proteína p53 mutada é hiperexpressada nos adenomas em comparação com a mucosa não neoplásica. O tamanho aumentado de adenoma e o grau de displasia possuem relação com uma maior expressão de p53 mutada (NOGUEIRA *et al.*, 2013).

Por conta da progressão lenta, a detecção de lesões pré-neoplásicas no intestino grosso é relevante na prevenção do surgimento e das complicações do câncer colorretal. Os pólipos podem ser ressecados antes da sua malignização, diminuindo sobremaneira a taxa de morbimortalidade do câncer colorretal (SAWICKI *et al.*, 2021). Os adenomas do intestino grosso são, em sua maioria, assintomáticos e comumente encontrados devido a queixas intestinais, nem sempre relacionados à sua presença. Dessa forma, observa-se que o diagnóstico de adenomas intestinais é realizado através de exames de rastreamento ou investigação, tendo a colonoscopia como padrão-ouro na detecção de adenomas.

Guinhazi *et al* (2019) indicam que, em relação ao tipo de pólipo encontrado, a Sociedade Brasileira de Coloproctologia recomenda a realização de colonoscopia da seguinte forma: pólipo hiperplásicos menores de 1 cm colonoscopia em 10 anos; 1 ou 2 adenomas tubulares menores de 1 cm colonoscopia em 5 a 10 anos; 3 a 10 adenomas tubulares colonoscopia em 3 anos; Mais de 10 adenomas colonoscopia em 1 ano; 1 ou mais adenomas tubulares maiores de 1 cm colonoscopia em 3 anos; 1 ou mais adenomas viloso ou túbulo vilosos colonoscopia em 3 anos;

1 adenoma com sinais de displasia de alto grau colonoscopia em 1 ano. Com isso, a ressecção dos pólipos (polipectomia) é feita durante o procedimento de colostomia, o que possibilita o diagnóstico patológico e, caso seja benigno, impede a progressão para carcinoma.

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

Descrita pela primeira vez em 1721, por Menzelio, a polipose adenomatosa familiar é uma doença pré-maligna hereditária de caráter autossômico dominante que atinge, principalmente, a população adulta jovem até a terceira década de vida. Conforme Wells e Wise (2017), a maior parte dos indivíduos afetados apresenta um defeito genético no gene supressor de tumor APC, localizado no cromossomo 5q21, gerando o aparecimento de pólipos gastrointestinais que, quando não tratados, podem evoluir para o câncer colorretal. Além disso, mutações novas também podem estar presentes em pacientes com PAF clássica ou PAF atenuada sem o gene APC estar afetado. Estudos também sugerem que mutações no gene MYH (gene relacionado ao reparo de lesões causadas pela oxidação de uma guanina) podem gerar o quadro de polipose associada ao MYH (PAM), mesmo que o paciente não apresente mutação no gene APC (CAMPOS, 2010).

A característica mais marcante da PAF clássica é a presença de mais de 100 pólipos adenomatosos no trato gastrointestinal do indivíduo afetado e, quando não tratada corretamente, tem 100% de chance de evoluir para o carcinoma colorretal em cerca de 10 anos após os surgimentos dos pólipos (ARÉVALO *et al.*, 2012). Possui uma progressão lenta e pode ser assintomática durante muitos anos antes de começar a apresentar sintomas, por isso a

necessidade de investigação quando há histórico de PAF na família.

De acordo com Hernegger *et al.* (2002), a polipose adenomatosa familiar atenuada (PAFA) é também uma síndrome autossômica dominante, mas se difere da PAF clássica devido a: evolução lenta e diagnóstico tardio; número reduzido de pólipos (< 100); e distribuição proximal no cólon. Ainda que seja uma forma atenuada da doença, com caráter menos invasivo, quando identificada, se não tratada adequadamente, a evolução para câncer colorretal também é uma realidade.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento da PAF é o caráter hereditário da doença, sendo sexo e etnia fatores indistintos na maioria dos estudos. O paciente não costuma apresentar sintomas durante a evolução da doença, porém, quando presentes, costumam aparecer como dor abdominal anemia, constipação, diarreia, hematoquezia, perda de peso, massas abdominais palpáveis, distúrbios metabólicos, dentre outros (FEITOSA *et al.*, 2013).

A polipose adenomatosa familiar está relacionada a presença de manifestações extracolônicas (MEC), que se apresentam como lipomas, osteomas, tumores desmoides, lesões de retina, lesões dentárias, cistos sebáceos, dedos hipocráticos e outros cânceres além do colorretal, como de tireoide, suprarrenal e sistema nervoso central (CAMPOS *et al.*, 2003). A associação entre PAF e MEC recebe comumente o nome de Síndrome de Gardner (QUINTANA DIAZ *et al.*, 2012).

A presença de manifestações extracolônicas e padrão assintomático durante a maior parte do curso da doença dificulta métodos de diagnóstico padrão. Cerca de 40-50% dos pacientes que apresentam sintomatologia clínica de PAF têm maior chance de receber um diagnóstico de câncer colorretal em comparação àqueles que possuem diagnóstico baseado na herança

genética (WELLS & WISE, 2017). O diagnóstico da PAF clássica é confirmado com a presença de >100 pólipos pelo intestino grosso via colonoscopia. Atualmente, o teste padrão-ouro para PAF é o sequenciamento genético do gene APC, que identifica 85% das mutações, ainda que 20% dos pacientes não apresentem mutação detectável. Nesse caso, o sequenciamento do gene PAM pode vir a ser necessário para confirmação diagnóstica (WELLS & WISE, 2017).

Quando identificada precocemente, o tratamento para a PAF já pode ser realizado de maneira profilática por meio da colectomia, com a opção de aguardar o momento mais oportuno para o paciente, haja vista o impacto psicológico. Quando grave, a colectomia deve ser realizada o mais rápido possível devido ao alto risco de evolução para CCR. As opções cirúrgicas principais incluem proctocolectomia total com ileostomia terminal, proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal em J e colectomia abdominal total com anastomose ileorretal (WELLS & WISE, 2017). A indicação de uso depende do cirurgião e do quadro do paciente.

O rastreamento dos pacientes portadores de PAF é importante, devido às características supracitadas da doença, o que pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento de CCR e possibilitar o diagnóstico precoce da doença.

CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal é a terceira neoplasia mais prevalente na população brasileira, atrás de câncer de mama e próstata. De acordo com Santos *et al.* (2023), no Brasil, entre 2023 e 2025, haverá cerca de 45.630 novos casos e, ao analisar a questão por gênero, a neoplasia é a segunda mais comum em homens (9,2%) e em mulheres (9,7%).

A neoplasia é uma doença multifatorial, sendo consequência de fatores genéticos, ambientais e hábitos de vida. Observa-se uma predileção para sexo masculino em detrimento do feminino, tendo uma incidência em indivíduos com idades superiores a 50 anos (BERG *et al.*, 2018), no entanto, não exclui a possibilidade de ocorrência em idades menores. Os fatores ambientais, principalmente os relacionados a estilo de vida, com escassa atividade física, alimentação inadequada, consumo reduzido de fibras, além do uso excessivo e prolongado de gordura, sal refinado e condimentos, obesidade e tabagismo, resultam na produção de substâncias potencialmente carcinogênicas que predisõem um risco aumentado de câncer colorretal (PIRES *et al.*, 2021).

O processo de carcinogênese envolve mutações genéticas que predisõem as células epiteliais da mucosa intestinal afetadas à transformação neoplásica, sendo caracterizado, inicialmente, pela multiplicação, o que gera um crescimento anormal (câncer). Em contraste, as células cancerígenas benignas se transformam em malignas durante o estágio de progressão e adquirem características agressivas e potencial metastático. Uma das etapas no processo de carcinogênese do câncer colorretal é a presença de uma lesão precursora benigna, definida como um pólip. Outro tipo de lesão identificada no lúmen do intestino grosso são os pólipos adenomatosos (adenomas) e pólipos serrilhados, que são os precursores diretos da maioria dos cânceres. Adenomas avançados (≥ 1 cm de diâmetro) com ou sem diversidade têm um risco significativamente maior de progressão do câncer (de 30 a 50%) do que os adenomas não avançados (1%). As outras alterações da parede intestinal, como pólipos polidos, representam um grupo de lesões heterogêneas, que incluem: pólip hiperplásico, adenoma serrilhado tradicional, adenoma serrilhado sésil e pólip

misto. No entanto, a lesão mais comum presente no intestino é um pólip hiperplásico (80-90%). Cerca de 20% do CCR está associado a síndromes hereditárias, como polipose adenomatosa familiar (PAF), síndrome de Lynch (HNPCC), polipose relacionada à mutação MUTYH (MAP) e síndromes de polipose hamartomatosa (Peutz-Jeghers, polipose juvenil e doença de Cowden) (SAWICKI *et al.*, 2021).

O rastreamento pode ocorrer, principalmente, mediante colonoscopia, exame de sangue oculto nas fezes e retossigmoidoscopia. Na escolha desses testes de rastreio, devem ser levados em conta alguns fatores, como idade e outros fatores de riscos associados, como a condição clínica do paciente no momento do exame. Tanto a colonoscopia como a sigmoidoscopia flexível são consideradas as duas alternativas de rastreamento mais eficazes e de melhor custo-benefício. A colonoscopia apresenta alta sensibilidade para câncer e todas as classes de lesões pré-cancerosas, diagnóstico e tratamento de sessões simples e intervalos longos entre exames a cada 10 anos. Além disso, a colonoscopia é considerada padrão-ouro porque, além de ser um método de diagnóstico, realiza papel terapêutico na retirada de pólipos, auxiliando na diminuição da mortalidade (PIRES *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo abordou os diagnósticos diferenciais em pólipos intestinais, focando na importância da avaliação cuidadosa e precisa para determinar a natureza e o potencial maligno dessas lesões. Foram abordados os principais tipos de pólipos intestinais, bem como os critérios diagnósticos e as estratégias de manejo mais recentes. Desse modo, destaca-se a necessidade de um enfoque abrangente e individualizado para o diagnóstico diferencial de pólipos intestinais, visando garantir uma aborda-

gem terapêutica adequada e resultados clínicos favoráveis.

Identificou-se que os pólipos intestinais podem ser classificados em pólipos hiperplásicos, adenomatosos, juvenis e outros subtipos. A avaliação histológica é essencial para determinar o tipo específico de pólipos, uma vez que isso tem implicações diretas no manejo e no risco de malignidade associado.

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, foi analisada a importância de considerar outras condições clínicas que podem simular pólipos intestinais, como lesões inflamatórias, pólipos hamartomatosos, tumores neuroendócrinos e neoplasias malignas. A realização de exames complementares, como colonoscopia, biópsias, imagens radiológicas e marcadores tumorais, pode auxiliar na distinção dessas lesões e no planejamento do tratamento adequado.

Além disso, ressalta-se a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo gastro-

enterologistas, patologistas e oncologistas, para uma avaliação completa e precisa dos pólipos intestinais. A discussão de casos em comitês de tumor e a aplicação de diretrizes clínicas atualizadas também são fundamentais para garantir um diagnóstico diferencial eficiente e uma estratégia de tratamento personalizada.

Em conclusão, o diagnóstico diferencial de pólipos intestinais é uma etapa crucial no manejo clínico dessas lesões. Através da identificação correta do tipo de pólipos, é possível adotar a conduta terapêutica apropriada, minimizando o risco de malignização e maximizando os resultados clínicos favoráveis para os pacientes. A atualização constante dos conhecimentos médicos e o compartilhamento de informações entre profissionais de saúde são essenciais para um diagnóstico diferencial preciso e um cuidado efetivo aos indivíduos afetados por pólipos intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A.M. *et al.* Pólipo hiperplásico manifestando quadro de apendicite aguda: relato de caso. São Paulo: Científica Digital, 2022.
- ARÉVALO, F. *et al.* Pólipos colorectales: actualización en el diagnóstico. *Revista de Gastroenterología del Perú*, v. 32, 2012.
- BERG, E.M. *et al.* Colorectal adenocarcinoma staging of patients in a public tertiary hospital in the state of Grande do Sul. *Journal of Coloproctology*, v. 38, p. 221, 2018.
- BOYLAN, K.E. *et al.* Three pathologic criteria for reproducible diagnosis of colonic sessile serrated lesion versus hyperplastic polyp. *Human Pathology*, v. 137, p. 25, 2023.
- CHUNG, D.C. & DELGADO, K. Juvenile polyposis syndrome. *UpToDate*, 14. jun. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-polyposis-syndrome>. Acesso em: 28 jun. 2023.
- CAMPOS, F.G.C.M. Polipose adenomatosa familiar, bases do diagnóstico, tratamento e vigilância. São Caetano do Sul: Yendis, 2010.
- CAMPOS, F.G. *et al.* Manifestações extracolônicas da polipose adenomatosa familiar: incidência e impacto na evolução da doença. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2003. Vol. 40(2):92-98.
- CARVALHO, L. *et al.* Doenças inflamatórias intestinais: uma abordagem geral. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 2, e9650, 2022.
- FEITOSA, M.R. *et al.* The epidemiological and clinical features of familial adenomatous polyposis in Ribeirão Preto. *Journal of Coloproctology*, v. 33, p. 126, 2013.
- GUINHAZI, N.P. *et al.* Indicações e condutas de rastreamento de pólipos intestinais: uma revisão de literatura. *Revista Artigos. Com*, v. 1, e158, 2019.
- HERNEGGER, G.S. *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Diseases of the Colon & Rectum*, v. 45, p. 127, 2002.
- KLIMKOWSKI, S. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome and the role of imaging: pathophysiology, diagnosis, and associated cancers. *Cancers*, v. 13, p. 5121, 2021.
- LIN, J.S. *et al.* Screening for colorectal cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- NOFFSINGER, A.E. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 4, p. 343, 2009.
- NOGUEIRA, R.B. *et al.* Imunoexpressão das proteínas COX-2, p53 e caspase-3 em adenoma colorretal e mucosa não neoplásica. *Einstein*, v. 11, p. 456, 2013.
- PASSOS, M.A.T. *et al.* A importância da colonoscopia nas doenças inflamatórias intestinais. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 31, 2018.
- PIRES, M.E.P. *et al.* Rastreamento do câncer colorretal: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 6866, 2021.
- PLESEC, T.P. *et al.* Pediatric gastrointestinal and liver disease. 6. ed. [S.l.]: Elsevier, 2021.
- QUINTANA DIAZ, J.C. *et al.* Síndrome de Gardner. *Revista Cubana de Estomatología*, v. 49, p. 251, 2012.
- RICKELT, S. *et al.* Agrin in the muscularis mucosa serves as a biomarker distinguishing hyperplastic polyps from sessile serrated lesions. *Clinical Cancer Research*, v. 26, p. 1277, 2020.
- SANTOS, J.M. *et al.* Análise dos pólipos colorretais em 3.491 videocolonoscopias. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 28, p. 299, 2008.
- SANTOS, M.O. *et al.* Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, 2023.
- SAWICKI, T. *et al.* Uma revisão do câncer colorretal em termos de epidemiologia, fatores de risco, desenvolvimento, sintomas e diagnóstico. *Cânceres*, v. 13, p. 2025, 2021.
- SWOBODA, J. *et al.* Intestinal Wnt in the transition from physiology to oncology. *World Journal of Clinical Oncology*, v. 13, p. 168, 2022.
- TACHECI, I. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 37, p. 245, 2021.
- TORRES NETO, J.R. *et al.* Polipose juvenil: relato de 2 casos. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 30, p. 221, 2010.
- WELLS, K. & WISE, P.E. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Surgical Clinics of North America*, v. 97, p. 605, 2017.
- WU, M. & KRISHNAMURTHY, K. Peutz-Jeghers syndrome. *StatPearls*, 21 aug. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

CAPÍTULO 18

DISBIOSE EM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ELLEN DAYANE DANTAS RODRIGUES¹
JOÃO VICTOR LIBERALINO COSTA¹
PEDRO ROBSON COSTA PASSOS¹
SOFIA SANTIAGO MARINHO¹
MATHEUS DOS SANTOS CARVALHO¹
IURE JONNES BOTAFOGO DAMASCENO BATISTA SANTOS¹
FRANCISCO DUQUE DE PAIVA GIUDICE JUNIOR¹
DELMARKS EVERTON ALMEIDA¹
JOÃO PEDRO NAVARRO RIBEIRO¹
ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA¹
ANDRESSA SOUTO DE OLIVEIRA BALTORÉ¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS³

¹ Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

² Docente - Serviço de Cirurgia Digestiva do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

³ Docente - Serviço de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave

Microbioma gastrointestinal; Doenças inflamatórias intestinais; Disbiose.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças reconhecidas mundialmente, com prevalência estimada entre 10 a 15%, que podem ser identificadas a partir da atenção primária por ser uma das doenças gastrointestinais mais prevalentes (FLYNN & EISENSTEIN, 2019). As doenças inflamatórias intestinais são multifatoriais e sua causa não é completamente estabelecida, porém combinam aspectos imunológicos, genéticos e ambientais, que incluem duas condições distintas – retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC) – que se diferenciam pelas áreas afetadas e padrão de inflamação (FLYNN & EISENSTEIN, 2019).

É importante compreender que a associação entre a microbiota intestinal e as doenças inflamatórias e imunológicas não é recente. A microbiota intestinal e sua composição dependem da amamentação, que permite a colonização com *Bifidobacterium spp.* e passa a ter maior diversidade com a introdução alimentar, associando-se, ao longo da vida, ao fornecimento de energia e nutrientes e ao desenvolvimento do sistema imunológico e de defesa do hospedeiro (NISHIDA *et al.*, 2018).

Disfunções drásticas do estado basal da microbiota intestinal promovem um estado chamado de “Disbiose” que é comumente associado às doenças inflamatórias intestinais. A relação de causalidade ou consequência entre a disbiose e as respostas imunológicas da DII permanece incerta, porém, pode ser percebido que pacientes com DII possuem uma microbiota menos diversa e menos abundante, que, quando em associação a alterações ambientais, medicamentosas ou infecções, podem provocar alterações em respostas imunológicas como liberação de espécies reativas, mediadores imunológicos e peptídeos antimicrobióticos que impactam a composição do microbioma intestinal (DOGRA *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a microbiota intestinal e a apresentação clínica das doenças inflamatórias intestinais. Estabelecer conexões entre a disbiose, suas causas e suas consequências, com os prognósticos e tratamentos envolvidos nas doenças inflamatórias intestinais.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de 10 de maio de 2023 a 22 de junho de 2023, por meio de artigos encontrados nas bases: Pubmed, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizaram-se as palavras-chave: “*gut dysbiosis*” e “*inflammatory bowel disease*”. Com a busca, foram encontrados 1617 artigos que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos redigidos em inglês e português, publicados de 2018 a 2023 e foram excluídos artigos publicados há mais de 5 anos, disponibilizados na forma de resumos, que não abordaram diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos critérios de exclusão.

Foram selecionados 30 artigos que abordavam a temática de escolha. Os resultados foram descritos, apresentados em tabelas ou quadros, divididos em categorias temáticas de acordo com os subtítulos ou pontos de discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de diversas patologias do trato gastrointestinal, sendo os dois tipos mais comuns, a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. Apesar dos mecanismos fisiopatológicos dessas condições não estarem perfeitamente esclarecidos na literatura, estudos demonstram que vários fatores podem contribuir para a etiologia dessas enfermidades, dentre eles estão

fatores genéticos e ambientais, o que contribui para a epidemiologia variada dessas patologias. A epidemiologia dessas doenças varia conforme a região geográfica, com maiores incidências e prevalências relatadas em países desenvolvidos e em pacientes jovens (KELSEN *et al.*, 2019). Nos Estados Unidos, os valores máximos encontrados para incidência e prevalência para RCU foram de 19,2 e 505 por 100 mil habitantes respectivamente, já para a doença de Crohn foram de 20,2 e 322 por cem mil habitantes (MAK *et al.*, 2020).

A epidemiologia da DC e da RCU são similares, pois possuem distribuições entre sexos e faixas etárias similares, com maior incidência entre a segunda e a quarta décadas de vida e sem predileção entre homens e mulheres. Especificamente, a doença de Crohn afeta pacientes com idade média entre 15 a 25 anos, já a retocolite ulcerativa tende a ocorrer primariamente entre 25 a 35 anos. Evidências indicam que existe uma diferença significativa em termos epidemiológicos entre países orientais e ocidentais, entretanto essa epidemiologia vem se alterando ao longo desse século; fatores como industrialização e globalização podem estar associados a essa mudança recente. Para o Brasil, alguns estudos demonstram que existe um forte desbalanço regional nos índices epidemiológicos das doenças inflamatórias intestinais (QUARESMA *et al.*, 2019), com estados como São Paulo atingindo prevalência de 52.6 por 100 mil habitantes para doenças inflamatórias intestinais (24.3/100 mil para Crohn e 28.3/100 mil para colite ulcerativa) (GASPARINI *et al.*, 2018), e estados como o Piauí com 12.8 por 100 mil habitantes (PARENTE *et al.*, 2015).

As apresentações clínicas mais comuns das DII estão relacionadas com o trato gastrointestinal, em que os sintomas incluem anemia, dor abdominal e diarreia sanguinolenta. Em

pacientes pediátricos, DII podem ser causa de atraso no desenvolvimento (SEYEDIAN *et al.*, 2019). Entretanto, sintomas não relacionados com o trato gastrointestinal também podem ocorrer, como nos casos de sintomas oculares, mucocutâneo, musculoesquelético, pulmonar e vasculares, que estão relatados na literatura (ROGLER *et al.*, 2021). Além disso, o impacto negativo na qualidade de vida associado com a reclusão social pode levar o paciente a quadros com doenças psicológicas associadas, como depressão e ansiedade (SUN *et al.*, 2023).

Atualmente, não existe uma rotina de base para o diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais, mas um sistema de pontuação que classifica a severidade da doença, ou seja, os critérios não estão definidos, dependendo da análise combinada dos sinais, sintomas e exames complementares para chegar a um resultado (RINNINELLA *et al.*, 2019). Para que se possa diagnosticar e diferenciar corretamente as doenças inflamatórias intestinais de maneira mais precisa são necessários, então, além de uma anamnese e de um exame físico direcionado, equipamentos médicos modernos para a realização da radiografia do abdômen, endoscopia, colonoscopia e classificação histopatológica.

A RCU, ao contrário do DC, afeta todo o cólon e reto, tendo como resultado da colonoscopia uma inflamação progressiva que pode se estender do ceco à linha pectínea. Um dos sintomas mais proeminentes da RCU é a presença de uma mucosa avermelhada com inflamação severa ao redor do cólon, podendo haver a formação de pólipos pela parede intestinal. Ademais, a inflamação na RCU é capaz, até mesmo, de atingir a camada muscular do cólon, mas na grande maioria das vezes não ultrapassa a mucosa. A combinação desses fatores é capaz de diminuir o peristaltismo intestinal, culminando na condição chamada megacólon tóxico: complicação rara e mortal

das DII que cursa com choque, distensão abdominal e dor (SEYEDIAN *et al.*, 2019).

Clinicamente, a DC difere da RCU em diversos fatores, como no nível de acometimento, pois, na primeira, podem haver partes do intestino que permanecem saudáveis, demonstrando um padrão segmentar, mas, em contrapartida, é característico dessa condição

que a inflamação atravesse todos as camadas do tecido colônico (mucosa, submucosa, muscular e serosa). Além disso, outro diferencial da doença de Crohn é seu potencial de afetar outros órgãos do trato gastrointestinal pela sua característica de fistulização (RINNINELLA *et al.*, 2019).

Quadro 18.1. Escores endoscópicos de severidade na DC e na RCU

Retocolite ulcerativa	Doença de Crohn
Escore de Mayo na endoscopia	Escore endoscópico simples na DC
0: Normal. Sem sinais de inflamação 1: Médio. Eritema 2: Moderado. Fragilidade e tecido friável 3: Severo. Sangramento espontâneo ou ulceração	Úlcera: nenhuma (0), 0.1–0.5 cm (1), 0.5–2 cm (2), >2 cm (3) Superfície ulcerada: nenhuma (0), < 10% (1), 10%–30% (2), > 30% (3) Superfície afetada: nenhuma (0), < 50% (1), 50%–75% (2), > 75% (3) Estreitamento: nenhum (0), estreitamento único (1), múltiplos estreitamentos (2), intransponível (3)
Escore: 0-3 pontos	Escore: 0-12 pontos

Fonte: FLYNN & EISENSTEIN, 2019.

Na avaliação complementar das doenças inflamatórias intestinais, apesar do estudo endoscópico ser o padrão-ouro na identificação da severidade das DII e na confirmação diagnóstica, não se deve abrir mão de métodos de imagem (FLYNN & EISENSTEIN, 2019).

Dentre tais métodos, a enterografia por tomografia computadorizada e a enterografia

por ressonância magnética são os métodos mais utilizados para avaliação detalhada das DII. Ambos necessitam da ingestão de um contraste neutro e podem ser usados para avaliar o intestino delgado, que não é contemplado no estudo endoscópico e pode estar acometido pelas fistulizações da DC (CLARKE & FEUERSTEIN, 2019).

Quadro 18.2. Achados endoscópicos que diferenciam a DC da RCU

	RCU	DC
Localização	Cólon: distal a proximal Periapendicular isolado: 5%. Poupança relativa do reto: 10%-15% Ileíte de retrolavagem Aparência irregular: 33%-44%	Colon Íleo Pode ser segmentar
Mucosa	Perda da vascularidade Eritema Granularidade da mucosa Lesões friáveis Úlceras Pseudopólipos	Perda da vascularidade Eritema Granularidade da mucosa Lesões friáveis Úlceras Pseudopólipos Úlceras aftosas Aparência de pedregulho
Biópsia	Abscesso das criptas	Granulomas: 33% fibrose

	Ramificação das criptas Encurtamento das criptas Espessamento muscular Depleção de mucina Metaplasia celular Aumento da celularidade na lâmina própria Plasmocitose basal Eosinofilia da lâmina própria	Hiperplasia do tecido neural Mucina normal Inflamação que se estende até a submucosa
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: FLYNN & EISENSTEIN, 2019.

Diversos marcadores foram identificados para monitorar a progressão das DII. A maioria deles possui baixa sensibilidade, sendo melhores aproveitados na avaliação da progressão da doença com o diagnóstico já estabelecido. A Proteína C Reativa (PCR) é o marcador mais sensível dos processos inflamatórios no corpo humano, havendo seu aumento quando os macrófagos liberam citocinas e, por consequência, aumentam a produção de PCR no fígado. A calprotectina fecal (FC) é um marcador direto da inflamação intestinal e é resultado direto da liberação granular pelos neutrófilos. A baixa especificidade dos dois marcadores citados os torna mais utilizados para avaliar a resposta ao tratamento, sendo, mais atualmente, estudados alguns marcadores mais específicos como alguns anticorpos (p-ANCA, Anti-GP2, ASCA ou ALCA) que são liberados em resposta aos antígenos envolvidos no processo inflamatório das DII. Alguns biomarcadores também são úteis para a diferenciação entre RCU e DC. O p-ANCA (auto-anticorpos perinucleares) é positivo em 6-39% dos pacientes com DC e em 41-73% dos pacientes com RCU, podendo ser útil em distinguir essas patologias com sensibilidade de 52% e especificidade de 91%. O ASCA (anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*) está presente em aproximadamente 60% em pacientes com DC, e apenas 13% em RCU, com boa sensibilidade (72%) e especificidade (82%) para o diagnóstico de DC (FLYNN & EISENSTEIN, 2019).

A microbiota intestinal

A microbiota intestinal, composta por uma diversidade de microrganismos, desempenha papel crucial no metabolismo de nutrientes, na integridade da barreira mucosa intestinal, na modulação imunológica e na proteção contra patógenos (NISHIDA *et al.*, 2018). Essa composição microbiana é moldada desde a gestação, sofrendo influência de diferentes fases da vida, como o nascimento, a alimentação, o uso de antibióticos e o ambiente externo. Logo após o parto, há um contato intenso com uma variedade de microrganismos, contribuindo para o desenvolvimento da microbiota intestinal. Além disso, o leite materno desempenha um papel significativo na melhora da flora intestinal, além de fornecer nutrientes essenciais (SANTOS *et al.*, 2020).

Durante a fase adulta, a microbiota intestinal tende a se manter relativamente estável, porém, pode variar entre indivíduos devido a fatores como hábitos de vida, índice de massa corporal, estilo de vida e prática de atividade física (DOGRA *et al.*, 2020). Além disso, a alimentação exerce uma influência fundamental na modulação da composição da microbiota intestinal, afetando a homeostase e os processos biológicos do hospedeiro. Os metabólitos resultantes da fermentação microbiana dos nutrientes desempenham um papel importante na função intestinal (RINNINELLA *et al.*, 2019). Assim, não existe uma única composição da microbiota, e é essencial buscar um equilíbrio saudável entre o hospedeiro e os microrganismos da flora

intestinal para garantir um funcionamento adequado do intestino em termos de sua função metabólica e imunológica, promovendo a saúde do organismo e prevenindo doenças (GIBIINO *et al.*, 2021).

De acordo com Rinninella *et al.* (2019), o trato intestinal é composto por duas barreiras essenciais: uma externa, formada pela microbiota, pela camada mucosa e pela monocamada epitelial intestinal, e uma interna, imunológica, que consiste em um sistema especializado de células imunes conhecido como tecido linfóide associado ao intestino (GALT). Essas barreiras têm a função de facilitar a absorção de nutrientes e proteger o organismo contra a entrada de macromoléculas prejudiciais.

Os filos microbianos mais predominantes no intestino incluem Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, que compõem aproximadamente 99% da microbiota. Entre esses filos, Firmicutes e Bacteroidetes são os mais comuns em indivíduos saudáveis. Essas espécies microbianas produzem ácidos graxos de cadeia curta, que são utilizados como fonte de energia pelas células epiteliais do cólon. É importante ressaltar que o número e a composição das bactérias podem variar em diferentes regiões do trato gastrointestinal. À medida que avançamos do jejuno em direção ao cólon, observa-se um aumento gradual no número de bactérias presentes (NISHIDA *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal exerce uma influência significativa no desenvolvimento e amadurecimento do sistema imunológico de mucosa, especialmente no período pós-natal, e também desempenha um papel na modulação e resposta a autoantígenos ao longo da vida do hospedeiro. A desregulação da microbiota tem sido associada à patogênese de distúrbios imunológicos, como alergias, doenças autoimunes e inflamatórias (D'AMELIO & SASSI, 2018). As bactérias presentes no microbioma intestinal têm

um papel crucial na modulação do sistema imunológico de mucosa por meio de metabólitos e componentes microbianos (ROOKS & GARRET, 2016).

Entre os subprodutos metabólicos importantes para a regulação da imunidade de mucosa, estão os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como ácido butírico, ácido acético e ácido propiônico, as poliaminas, como putrescina, espermidina e espermina, e os ligantes para o receptor de hidrocarboneto de arila (AHR) (ROOKS & GARRET, 2016).

Os AGCC atuam como inibidores de histona desacetilases (iHDACs), regulando a expressão gênica e promovendo tolerância imunológica, além de mediar a diferenciação de células T auxiliares em Th1 e Th17, promovendo uma melhor capacidade de defesa contra agentes patogênicos. Ademais, os AGCC também atuam como ligantes para receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Esta função, em conjunto com a de iHDAC, aumenta a diferenciação para células T reguladoras (Treg) e células T efetoras (D'AMELIO & SASSI, 2018).

As poliaminas desempenham um papel fundamental em diversas funções biológicas e regulam a imunidade de mucosa, impulsionando o amadurecimento de células T CD4+ da lâmina própria e células T CD8+ intraepiteliais. A espermina, em particular, inibe a ativação dos macrófagos M1, reduzindo a expressão da ornitina descarboxilase e a síntese de citocinas pró-inflamatórias (ROOKS & GARRET, 2016). Os receptores de hidrocarboneto de arila (AHR) são importantes para o funcionamento da imunidade de mucosa ao ativar células linfóides inatas (ILC), principalmente as do grupo 3, responsáveis pela produção de IL-22 e, conseqüentemente, de peptídeos antimicrobianos (AMPs), capazes de limitar a biodisponibilidade de íons metálicos a microrganismos

patogênicos, mitigando sua proliferação (ROOKS & GARRET, 2016).

Os microrganismos também são capazes de modular a imunidade de mucosa por meio do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs). Alguns exemplos incluem o lipopolissacarídeo (LPS), presente na membrana de bactérias gram-negativas, como *Lactobacillus kefir*, que reduz a síntese de citocinas pró-inflamatórias importantes, como a IL-6, e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). O polisacarídeo A (PSA), produzido por *Bacteroides fragilis*, bloqueia a síntese de IL-17 e estimula a produção de IL-10, resultando em efeitos anti-inflamatórios significativos, além de intensificar a atividade das células Treg (ROOKS & GARRET, 2016).

Além disso, bactérias como as filamentosas segmentadas (SFBs) e *Clostridium spp.* foram observadas como capazes de influenciar o fenótipo das células T auxiliares. As SFBs induzem a resposta imunológica via Th17 por meio da produção de ATP ou proteína amiloide sérica pelas células do sistema imunológico inato, enquanto a colonização por *Clostridium spp.*, especialmente seus clusters IV e XIVa, intensifica a produção de TGF- β 1 e, através dos AGCCs, promove a resposta das células Tregs Foxp3+ capazes de expressar IL-10 (D'AMELIO & SASSI, 2018).

Fatores que alteram a microbiota intestinal

É relevante ressaltar que, nos últimos anos, o mundo passou por uma mudança de hábitos alimentares, havendo aumento do consumo de alimentos processados contendo, sobretudo, ingredientes artificiais, como conservantes e adoçantes. Tais alterações revelaram intensa influência em diversos aspectos da vida dos

indivíduos, contribuindo para a disbiose intestinal e comprometimento da saúde, assim como para o desenvolvimento de doenças crônicas (REDONDO-USEROS *et al.*, 2020).

Um dos principais fatores que modificam a microbiota intestinal é a idade que cada indivíduo possui, visto que a mudança de hábitos alimentares no decorrer da vida de um ser humano, desde o seu nascimento até a sua morte, interferem na sua composição. De acordo com Andreo-López *et al.* (2023), as primeiras bactérias que colonizam o intestino são os estafilococos derivados da pele. Porém, esses primeiros microrganismos podem ser derivados de sítios diferentes, a depender do tipo de parto pelo qual o neonato foi concebido, sendo derivados da microbiota vaginal materna nos partos normais e do contato com a equipe de enfermagem e do ar nos partos cesarianos.

Outra característica alimentar que interfere demasiadamente na composição da microbiota intestinal é o fato de as crianças terem sido ou não alimentadas por meio de amamentação ou por meio das fórmulas. Sendo observado predomínio de bactérias do gênero *Bifidobacterium* nos alimentados pelo leite materno e naqueles alimentados por meio das fórmulas, foi constatada uma microbiota mais complexa com a presença de *Streptococcus*, *Clostridium* e outras. Durante a idade adulta, o principal fator que irá modificar a microbiota será a alimentação como foi comentado nos parágrafos anteriores. Durante a senilidade, a microbiota intestinal vai ser caracterizada por uma grande variação interindividual e uma diminuição da diversidade de microorganismos (ANDREO-LÓPEZ *et al.*, 2023).

O uso de antibióticos também pode afetar a composição da microbiota intestinal. Na maioria dos casos, a utilização dessas medicações causa uma diminuição tanto na quantidade quanto na variedade de microrganismos que pode durar de

dias até semanas que voltam a normalidade devido a alta capacidade de resiliência da microbiota. Apesar disso, já foram relatados casos em que alguns membros da microbiota não conseguiram voltar ao estado pré-tratamento e alguns foram perdidos indefinidamente (WEISS & HENNET, 2017).

No geral, as medicações com alterações mais significativas na flora intestinal são, segundo

Jackson *et al.* (2018), antibióticos, inibidores de bomba de prótons, inaladores anticolinérgicos, paracetamol, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e opioides. No entanto, até o momento, não foram conduzidos estudos abrangentes que investiguem as associações entre a composição da microbiota intestinal e a utilização de medicamentos comuns em uma escala populacional.

Quadro 18.3. Relação entre medicamentos e principais mudanças na microbiota intestinal

Medicamento	Principais alterações na microbiota intestinal
Paracetamol	Aumento da abundância de <i>Streptococcaceae</i>
Opioides	Aumento da abundância de <i>Streptococcaceae</i>
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)	Redução da abundância de <i>Turicibacteraceae</i>
Inaladores anticolinérgicos	Redução da abundância de <i>Ruminococcaceae</i> e <i>Peptococcaceae</i> ; diminuição da diversidade
Inibidores de bomba de prótons (IBP)	Aumento da abundância de <i>Streptococcaceae</i> , <i>Micrococcaceae</i> e <i>Actinomycetales</i> ; diminuição de <i>Clotridiales</i>
Antibióticos	Redução da diversidade; aumento da abundância de Gammaproteobacteria, incluindo <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Proteus</i>
Metformina	Aumento da abundância de Gammaproteobacteria, incluindo <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Proteus</i> ; diminuição de <i>Intestinibacter</i>
Anti-inflamatórios não esteroides	Aumento da abundância de <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Enterococcaceae</i>
Antipsicóticos	Aumento da abundância de Firmicutes; diminuição da abundância de Bacteroidetes

Fonte: BASTARD *et al.*, 2020; JACKSON *et al.*, 2018.

Por outro lado, diversos medicamentos para as DII possuem mecanismos que foram relatados como capazes de alterar a composição da microbiota intestinal de forma a favorecer respostas anti-inflamatórias. Por exemplo, a Mesalazina demonstra propriedades inibitórias contra o crescimento de *Mycobacterium avium* subespécie paratuberculosis, um microrganismo fortemente associado à etiologia da doença da DC. Além disso, estudos recentes têm relatado que a terapia com anticorpos anti-fator de

necrose tumoral (TNF)- α está associada ao aumento dos níveis de *F. prausnitzii*, uma bactéria com efeito anti-inflamatório significativo, bem como à redução dos níveis de *E. coli* (NISHIDA *et al.*, 2018).

Consequências da disbiose para o hospedeiro

A microbiota intestinal desempenha várias funções indispensáveis à homeostase de seus

hospedeiros, incluindo a regulação da imunidade e a proteção contra a colonização de patógenos (SINGH *et al.*, 2021). No entanto, a interrupção do ecossistema da microbiota intestinal apresenta muitas consequências, como ruptura da barreira intestinal, o que pode favorecer a ocorrência de translocação de bactérias patogênicas, desequilíbrio do sistema imunológico, assim como aumento da resposta inflamatória epitelial (HRNCIR, 2022). Esse cenário é propenso para o desenvolvimento de muitas patologias imunomediadas, como doenças inflamatórias intestinais, cardiometabólicas, autoimunes sistêmicas, neurodegenerativas e câncer (AL-RASHIDI, 2022).

Segundo Al-Rashidi (2022), há evidências de que os metabólitos derivados da microbiota intestinal podem entrar na circulação sistêmica através da barreira intestinal e estimulam a inflamação metabólica, o que pode implicar na fisiopatologia de distúrbios metabólicos, como diabetes tipo 1, obesidade e aterosclerose. Além disso, na disbiose, a perturbação da integridade da barreira intestinal, incluindo as junções das células epiteliais e camada de muco gera alterações no GALT adversamente, por exemplo modificações da expressão dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares do tipo Toll e sua sinalização subsequente, o que provoca respostas inflamatórias contínuas e aberrantes, sensibilizando o hospedeiro para o surgimento de doenças gástricas e sistêmicas (TOOR *et al.*, 2019).

Paralelamente, com o aumento da presença de bactérias redutoras de sulfato, como o *Desulfovibrio*, há uma produção significativa de sulfeto de hidrogênio, causando danos às células epiteliais intestinais e desencadeando processos inflamatórios na mucosa intestinal (NISHIDA *et al.*, 2018).

Quadro 18.4. Principais alterações da microbiota intestinal nas DII

Subtipos de DII	Microbiota intestinal ou metabólito	Abundância comparada a indivíduos saudáveis
RCU	<i>Bifidobacterium longum</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Eubacterium rectale</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Roseburia intestinalis</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Ruminococcus torques</i>	Alta
RCU & DC	<i>Ruminococcus</i>	Alta
RCU & DC	<i>Clostridium hathewayi</i>	Alta
RCU & DC	<i>Clostridium bolteae</i>	Alta
RCU & DC	<i>Ruminococcus gnavus</i>	Alta
DC	<i>Christensenellaceae</i>	Baixa
DC	<i>Coriobacteriaceae</i>	Baixa
DC	<i>Clostridium leptum</i>	Baixa
DC	<i>Actinomyces</i>	Alta
DC	<i>Veillonella</i>	Alta
RCU & DC	<i>Escherichia coli</i>	Alta
RCU	<i>Eubacterium rectum</i>	Baixa
RCU	<i>Akkermansia muciniphila</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Intestinibacter</i>	Alta
DC	<i>Coprococcus</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Blastocystis</i>	Baixa
RCU & DC	<i>Sphingolipídeos</i>	Alta
RCU & DC	Ácido biliar	Alta
RCU & DC	Triacilglicerol	Baixa
RCU & DC	Tetrapirrol	Baixa

RCU & DC	AGCCs	Baixa
RCU & DC	Triptofano	Alta
RCU & DC	N-aciletanolamina	Alta

Legenda: RCU: Retocolite ulcerativa; DC: Doença de Crohn. **Fonte:** QIU *et al.*, 2022.

Relações entre disbiose, doenças inflamatórias intestinais e neoplasias

Indivíduos que sofrem de DII apresentam um risco ampliado de desenvolver neoplasias devido à formação de lesões displásicas. Além disso, estudos têm sugerido que a presença prolongada da DII e seu tratamento por meio de imunossupressores aumentam os riscos de desenvolvimento de neoplasias (QUAGLIO *et al.*, 2022). Essas lesões precursoras são observáveis durante exames endoscópicos. Portanto, é recomendado acompanhar periodicamente tais pacientes por meio de endoscopia digestiva alta e colonoscopia, a fim de detectar e remover essas lesões antes de seu desenvolvimento, evitando assim a necessidade de intervenções cirúrgicas futuras (CLARKE & FEUERSTEIN, 2019).

A disbiose, condição caracterizada pela alteração do equilíbrio microbiano, pode resultar na quebra da barreira mucosa, permitindo a proliferação excessiva de certos grupos bacterianos específicos, como *E. coli* e *Bacteroides fragilis* enterotoxigênicos. Essa proliferação bacteriana tem sido associada à perpetuação da inflamação e à liberação de mediadores próinflamatórios e carcinogênicos. Consequentemente, há um aumento na probabilidade de desenvolvimento de neoplasias, como o câncer colorretal, por meio de sucessivos processos de inflamação-displasia-câncer (QUAGLIO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A perturbação no equilíbrio da microbiota intestinal provoca alterações nas funções

associadas à flora microbiana do intestino, incluindo mudanças nos produtos da fermentação, tais como carboidratos, vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), além de diversos processos bioquímicos. Com base nisso, estudos têm revelado relações pertinentes entre a patogenia das DII e as alterações na produção de metabólitos resultantes da disbiose (KHAN *et al.*, 2019). No entanto, ainda há debates acerca da definição dessas alterações como causa ou consequência das DII, com pesquisas recentes sugerindo que ambas as possibilidades podem ser verdadeiras (SHAN *et al.*, 2022).

Comparativamente a indivíduos saudáveis, os portadores de DII apresentam um aumento no número de bactérias com propriedades inflamatórias em detrimento das bactérias com características anti-inflamatórias. Embora haja estudos com resultados conflitantes em relação às alterações específicas nas populações de Bacteroidetes e Proteobacteria, uma das principais características observadas nessas condições é a redução simultânea da diversidade da microbiota intestinal e da abundância de Firmicutes. Além disso, de maneira geral, observa-se uma diminuição no número de bactérias produtoras de AGCCs e um aumento na presença de bactérias mucolíticas, redutoras de sulfato e patogênicas (NISHIDA *et al.*, 2018). Segundo Khan *et al.* (2019), estudos relataram que pacientes com DII apresentam apenas 25% da diversidade da microbiota em comparação com indivíduos saudáveis.

Outrossim, maior permeabilidade intestinal, que é uma das principais características da disbiose, tem papel comprovado na patogênese das DII (QIU *et al.*, 2022). Tais alterações propiciam a desestabilização da homeostase intestinal e predispõem o organismo a processos inflamatórios. Um exemplo desse mecanismo está na redução da produção de AGCCs, os quais desempenham um papel importante na diferen-

ciação e expansão das células T reguladoras (Treg) e no crescimento das células epiteliais intestinais, responsáveis pela manutenção do equilíbrio intestinal.

Nesse contexto, evidências robustas sobre o papel causal da microbiota intestinal no desenvolvimento de DII foram fornecidas por meio de modelos murinos de inflamação intestinal, nos quais observa-se um padrão semelhante de lesões no cólon e nas partes distais do íleo em comparação com as lesões inflamatórias observadas em humanos. A principal evidência desses estudos que sustenta a relação da microbiota com as lesões inflamatórias intestinais é o fato de que a carga bacteriana tem sido consistentemente maior nas áreas afetadas do intestino, especificamente, no cólon e no íleo, enquanto é menor em outras partes do trato gastrointestinal (KHAN *et al.*, 2019).

Concomitantemente, estudos relataram que mudanças na composição microbiana e nos metabólitos fecais, como ácidos biliares fecais, taurina e triptofano, estavam fortemente associadas ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em pacientes pediátricos com pais e irmãos saudáveis (SHAN *et al.*, 2022).

Embora significativo progresso tenha sido alcançado na elucidação do papel crucial desempenhado pela microbiota intestinal na inflamação intestinal no desenvolvimento das DII, a compreensão dos mecanismos pelos quais as bactérias contribuem para a patogênese dessas doenças ainda é incompleta (QIU *et al.*, 2022). No entanto, cada vez mais evidências apontam para um papel fundamental da disbiose da microbiota intestinal na indução e perpetuação da inflamação colônica, tornando as investigações nessa área de pesquisa mais relevantes do que nunca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-RASHIDI, H.E. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 29, p. 1628, 2022.
- ANDREO-LÓPEZ, M.C. *et al.* Influence of the mediterranean diet on healthy aging. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 4491, 2023.
- BASTARD, Q. *et al.* Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 47, p. 332, 2018.
- CLARKE, W.T. & FEUERSTEIN, J.D. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments. *World Journal of gastroenterology*, v. 25, p. 4148, 2019.
- DOGRA, S.K. *et al.* Resiliência da microbiota intestinal: definição, ligação à saúde e estratégias de intervenção. *Fronteiras em Microbiologia*, v. 11, p. 572921, 2020.
- D'AMELIO, P. & SASSI, F. Gut microbiota, immune system, and bone. *Calcified Tissue International*, v. 102, p. 415, 2018.
- FLYNN, S. & EISENSTEIN, S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surgical Clinics*, v. 99, p. 1051, 2019.
- GASPARINI, R.G. *et al.* Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v. 11, p. 423, 2018.
- GIBIINO, G. *et al.* Hábitos alimentares e microbiota intestinal em adultos saudáveis: focando na dieta correta. uma revisão sistemática. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 6728, 2021.
- HRNCIR, T. Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms*, v. 10, p. 578, 2022.
- JACKSON, M.A. *et al.* Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nature Communications*, v. 9, p. 2655, 2018.
- KELSEN, J.R. *et al.* Early-onset inflammatory bowel disease. *Immunology and Allergy Clinics*, v. 39, p. 63, 2019.
- KHAN, I. *et al.* Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, v. 8, p. 126, 2019.
- MAK, W.Y. *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 35, p. 380, 2020.
- NISHIDA, A. *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, v. 11, 2018.
- PARENTE, J.M.L. *et al.* Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, p. 1197, 2015.
- QIU, P. *et al.* The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, p. 102, 2022.
- QUAGLIO, A.E.V. *et al.* Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 28, p. 4053, 2022.
- QUARESMA, A.B. *et al.* The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, p. 259, 2019.
- REDONDO-USEROS, N. *et al.* Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients*, v. 12, p. 1776, 2020.
- RINNINELLA, E. *et al.* Componentes alimentares e hábitos alimentares: chaves para uma composição saudável da microbiota intestinal. *Nutrientes*, v. 11, p. 2393, 2019.
- ROGLER, G. *et al.* Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*, v. 161, p. 1118, 2021.
- ROOKS, M.G. & GARRETT, W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 16, p. 341, 2016.
- SANTOS, M.P.M.C. *et al.* A influência do leite materno na microbiota intestinal do recém-nascido. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 93400, 2020.
- SEYEDIAN, S.S. *et al.* A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*, v. 12, p. 113, 2019.
- SHAN, Y. *et al.* The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annual Review of Medicine*, v. 73, p. 455, 2022.
- SINGH, R. *et al.* Gut microbial dysbiosis in the pathogenesis of gastrointestinal dysmotility and metabolic disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 27, p. 19, 2021.
- SUN, S. *et al.* Patients' perspectives on, experience with and concerns about crohn's disease: insights from Chinese social media. *BMC Gastroenterology*, v. 23, 2023.
- TOOR, D. *et al.* Dysbiosis disrupts gut immune homeostasis and promotes gastric diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 2432, 2019.
- WEISS, G.A. & HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 74, p. 2959, 2017.

CAPÍTULO 19

SÍNDROME DE ZOLLINGER- ELLISON

ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA¹
ANDRESSA SOUTO DE OLIVEIRA BATORÉ¹
ARTHUR MENEZES DA SILVA¹
DAVI CASTRO FREIRE¹
ELLEN DAYANE DANTAS¹
FRANCISCO DUQUE DE PAIVA GIUDICE JUNIOR¹
ÍTALO DE SOUZA PORTO¹
JOÃO PEDRO NAVARRO RIBEIRO¹
JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹
LETÍCIA NOGUEIRA FALCÃO DO CARMO¹
PEDRO ROBSON COSTA PASSOS¹
SOFIA SANTIAGO MARINHO¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS²

¹ Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

² Docente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Fortaleza/CE.

Palavras-chave
Síndrome de Zollinger-Ellison; Gastrinoma; Hipergastrinemia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) foi descrita pela primeira vez em 1955 pelos doutores Edwin Ellison e Robert Zollinger em um documento que propunha associar os tumores de células da ilhota pancreática não produtoras de insulina e a hipersecreção gástrica. Na época, Robert Zollinger acompanhava dois pacientes com tumores de células não betapancreáticas nas ilhotas de Langerhans, produtores de potentes secretagogos gástricos. Ambos pacientes tinham ulcerações jejunais altas e produziam quantidades exorbitantes de suco gástrico (ZOLLINGER, 1981).

A síndrome de Zollinger-Ellison é uma endocrinopatia que se caracteriza por uma secreção ectópica do hormônio gastrina, produzida, fisiologicamente, pelas células G que estão presentes, predominantemente, nos terços médio e profundo da mucosa antro-pilórica e no duodeno proximal (CAMILO, 2020). Na condição da patologia em questão, a produção ectópica é decorrente de uma neoplasia neuroendócrina, um gastrinoma, que culmina em uma liberação excessiva de ácido gástrico pelas células parietais e, conseqüentemente, propicia o desenvolvimento de refluxo gastroesofágico e a formação de úlceras pépticas múltiplas, frequentemente, no duodeno distal e o no jejuno proximal. Esses tumores constituem a terceira neoplasia neuroendócrina gastroenteropancreática mais comum depois de tumores carcinoides e insulinomas (BELTRÁN, 2016). Sabe-se que, atualmente, de 70 a 80% dos gastrinomas são duodenais, em contraste com estudos anteriores que relataram que a maior parte dos gastrinomas eram pancreáticos.

Conforme Assis *et al.* (2021), o desenvolvimento do gastrinoma causador da síndrome de Zollinger-Ellison pode ter causa idiopática (80%), neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) (cerca de 20%), doença autossômica

dominante associada à predisposição para neoplasia de pâncreas, paratireóide e hipófise.

A incidência anual de gastrinomas nos Estados Unidos da América é estimada para variar entre dois e quatro casos por milhão de habitantes. A síndrome de Zollinger-Ellison é a causa de 0,1 a 1% de todas as úlceras pépticas. Aproximadamente 0,4% de todos os casos de úlcera péptica primária e 2% de todos os casos de úlcera péptica recorrentes estão associados a gastrinomas. Gastrinomas são mais comuns em pacientes do sexo masculino (60%) e são presente em qualquer idade, na maioria das vezes entre 20 e 60 anos (RAMAGE *et al.*, 2011).

A retirada do estômago, a gastrectomia total, nos anos de 1970, era a primeira linha de escolha para o tratamento de pacientes acometidos com essa patologia. O tratamento hoje é feito com altas doses de bloqueadores da bomba de próton (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) que conseguem reduzir a hipersecreção de ácido. O tratamento cirúrgico é indicado na tentativa da retirada do tumor quando visualizado nos exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (MURARO *et al.*, 2000).

Desse modo, a escolha da temática deste capítulo decorre da necessidade de estudar uma patologia, que, embora rara, apresenta uma condição clínica bastante marcante e com potencial prejudicial para a qualidade de vida dos pacientes que são acometidos com essa condição. O objetivo deste capítulo é conhecer a síndrome, sua sintomatologia e seu tratamento, a fim de possibilitar melhor identificação e tratamento aos pacientes com tal enfermidade.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

O estômago é um órgão do trato digestório localizado na região superior do abdome, com função primordial de armazenar temporariamente e digerir parcialmente, de

forma química e mecânica, os alimentos contidos em seu interior (CHAUDHRY *et al.*, 2022). Pode ser subdividido em cárdia, fundo, corpo e parte pilórica (antro pilórico, canal pilórico e piloro), e possui direta conexão proximal com o esôfago e distal com o duodeno (MAHADEVAN, 2014). Adjacente ao duodeno, está localizado o pâncreas e, ao término do duodeno, inicia-se o jejuno, a 2ª porção do intestino delgado (CAMPBELL *et al.*, 2019). Essas características anatômicas podem ser visualizadas na **Figura 19.1**.

Dentre os vários tipos de células que compõem o estômago, destaca-se, para compreensão da fisiopatologia da SZE, as células parietais, as células semelhantes às células enterocromafins (ECL, do inglês *enterochromaffin-like*) e as células G. As células parietais, localizadas predominantemente, mas não exclusivamente, no fundo e no corpo gástrico, são responsáveis, dentre outras funções, pela secreção dos íons hidrogênio (H⁺) e cloro (Cl⁻), os quais, subsequentemente, formam o ácido clorídrico (HCl), um dos componentes do suco gástrico (MCQUILKEN, 2021).

As células ECL, localizadas no fundo e no corpo do estômago, produzem e liberam histamina, substância que propicia a atividade secretória de suco gástrico das células parietais (AUERBACH *et al.*, 2020).

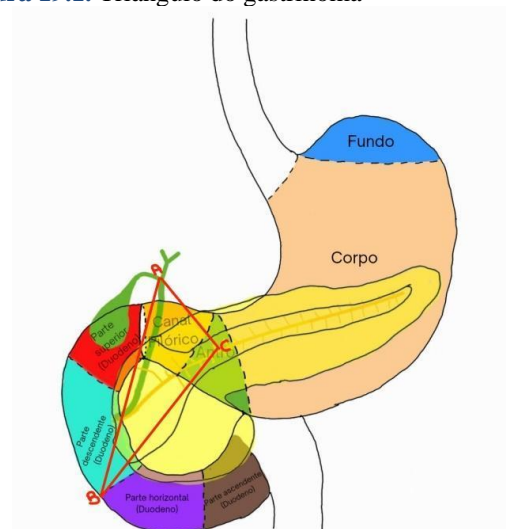
As células G, presentes no antro gástrico, na região pilórica do estômago e no duodeno proximal, possuem a função de produzir gastrina, um hormônio que aumenta a secreção de suco gástrico através do estímulo à secreção de H⁺ e Cl⁻ pelas células parietais e de histamina pelas células ECL (PARHUSIP *et al.*, 2019).

Na SZE, ocorre secreção ectópica de gastrina por meio de um gastrinoma, um tipo de neoplasia neuroendócrina, o que acarreta uma hiperatividade secretória das células parietais e das células ECL, culminando em uma produção

patologicamente excessiva de suco gástrico (BERGSLAND, 2022).

De acordo com Shao *et al.* (2019), mais de 80% dos gastrinomas primários estão localizados no pâncreas e no duodeno, na região do “triângulo do gastrinoma”, cujas delimitações anatômicas estão ilustradas na **Figura 19.1**. Há também, conforme esses autores, relatos na literatura de gastrinomas encontrados em linfonodos, no fígado, nas vias biliares, no estômago e, bem mais raramente, no omento, no jejuno e, até mesmo, no coração e em ovários.

Figura 19.1. Triângulo do gastrinoma



Fonte: Ilustrado por Arthur Menezes da Silva.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A síndrome de Zollinger-Ellison é derivada de um tumor secretor de gastrina neuroendócrino ectópico que estimula as células secretoras de ácido do estômago, gerando, frequentemente, ulceração da mucosa gastrointestinal. Úlceras pépticas, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia secretora são alguns dos sinais de Zollinger-Ellison, sendo a síndrome a causa de 0,1 a 1% de todas as úlceras pépticas (METELSKI *et al.*, 2022).

Conforme Beltrán (2016), a SZE pode ocorrer devido a duas principais causas que estão associadas à hipergastrinemia secundária ao

gastrinoma. A mais frequente, que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes, é a forma esporádica, enquanto em 20-25% dos casos está associada à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1), uma condição autossômica dominante caracterizada por tumores em múltiplos órgãos endócrinos, especialmente em glândulas paratireoides, pâncreas e hipófise. Contudo, em decorrência do consumo difundido de inibidores de bomba de prótons atualmente, que podem mascarar os sintomas da síndrome, torna-se desafiador determinar com precisão a incidência da SZE.

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome rara causada por mutações hereditárias no gene MEN-1 no cromossomo 11q13. Essa condição é caracterizada principalmente pelo desenvolvimento de adenomas da hipófise anterior, hiperplasia da glândula paratireoide e tumores neuroendócrinos pancreáticos, além de acometimento em outros órgãos. Aproximadamente 50% dos pacientes com NEM-1 também apresentam a síndrome de Zollinger-Ellison, portanto, a avaliação de NEM-1 deve ser considerada em casos de hipótese de SZE. Ademais, é relevante buscar informações importantes em pacientes com NEM-1 e SZE, como o histórico familiar de úlcera péptica, história pessoal de nefrolitíase e/ou hipercalcemia, além de hipoglicemia de jejum, diarreia secretora, tumores hipofisários, adenomas de tireoide e tumores adrenocorticais (ASSIS *et al.*, 2021).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Por ser um tumor ectópico hipersecretor de gastrina, há implicações para a manutenção da fisiologia gástrica. O volume ácido secretado não é adequadamente absorvido pelo intestino e cólon, e há dificuldades na neutralização ácida pelo pâncreas. As principais manifestações clínicas da síndrome de Zollinger-Ellison incluem

fístulas, sangramentos, estenose e perfuração gástrica, seguidas de úlceras pépticas, azia, diarreia crônica e perda de peso (NORTON *et al.*, 2018).

Achados endoscópicos também devem ser levados em consideração. Mais de 90% dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison desenvolvem úlceras pépticas. Aproximadamente 75% dessas úlceras são encontradas na porção inicial do duodeno, enquanto 14% estão na porção distal e 11% no jejuno. Outros achados endoscópicos incluem exacerbação das dobras gástricas e esofagite de refluxo. É importante notar que, em pacientes com NEM-1, os gastrinomas são geralmente pequenos (< 0,5 cm), multifocais e estão associados, em 40 a 60% dos casos, ao envolvimento linfonodal (ROY *et al.*, 2000).

O diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison deve ser considerado em pacientes com múltiplas úlceras pépticas refratárias, úlceras distais ao duodeno, doença da úlcera péptica associada à diarreia, pacientes com observado aumento das dobras gástricas e pacientes com NEM-1. Outros fatores a serem considerados incluem histórico familiar de doença da úlcera péptica e pacientes com diarreia que respondem ao tratamento com inibidores da bomba de próton (IBP) (BERGSLAND, 2022).

Para o diagnóstico, é necessário demonstrar a hipersecreção de gastrina. A hipergastrinemia em jejum normalmente é avaliada, sendo encontrada secreção gástrica com $\text{pH} \leq 2$ e presença de hipersecreção gástrica, com produção ácida $> 15 \text{ mEq/h}$ em casos de pacientes sem cirurgia para redução de ácido gástrico e $> 5 \text{ mEq/h}$ em pacientes com cirurgia para redução de ácido gástrico (ITO *et al.*, 2012).

Caso os resultados das avaliações não sejam suficientes, é possível realizar o teste estimulador de gastrina e o teste de infusão intravenosa de gluconato de cálcio. É importante ressaltar

que o diagnóstico da síndrome de Zollinger-Ellison costuma ser desafiador, com tempo médio para diagnóstico de mais de 5 anos, pois os sintomas podem ser inespecíficos e mascarados pelo uso de IBP (MENDELSON & DONOWITZ, 2017).

Deve-se considerar como diagnósticos diferenciais a hiperplasia das células G antrais e a síndrome do antro retido. A hiperplasia das células G antrais deve ser considerada em casos de hipergastrinemia, porém, ao contrário do Zollinger-Ellison, não há resposta ao teste estimulador de secretina e não há exames de imagem suficientes para observar gastrinoma. A síndrome do antro retido deve ser considerada em casos de recorrência de úlceras pépticas após

gastrectomia por excisão incompleta do antro do duodeno. No entanto, nesse caso, a hipergastrinemia é discreta em comparação com Zollinger-Ellison e é reversível após a excisão completa da porção remanescente do antro (ARNOLD, 2007).

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

Assim como outros tumores neuroendócrinos, os gastrinomas não podem ter seu nível de malignidade medido apenas por sua aparência morfológica. É necessário levar em consideração diversos outros fatores, como a taxa mitótica (BERGSLAND, 2022).

Quadro 19.1. Classificação para neoplasias neuroendócrinas do trato gastrointestinal e órgãos hepatobiliares

Terminologia	Diferenciação	Grau	Taxa mitótica (mitoses/mm ²)	Índice de Ki-67 (porcentagem)
TNE, G1	Bem diferenciado	Baixo	< 2	< 3
TNE, G2	Bem diferenciado	Intermediário	2 a 20	3 a 20
TNE, G3	Bem diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEPC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
CNEGC	Pobremente diferenciado	Alto	> 20	> 20
MiNEN	Bem ou pobremente diferenciado	Variável	Variável	Variável

Legenda: TNE: tumor neuroendócrino; CNE: carcinoma neuroendócrino; CNEPC: carcinoma neuroendócrino de células pequenas; CNEGC: carcinoma neuroendócrino de células grandes; MiNEN: neoplasia neuroendócrina e não neuroendócrina mista. **Fonte:** KLIMSTRA *et al.*, 2019.

Em suspeita de SZE, a primeira conduta deve ser a solicitação de um exame de medida de gastrina sérica em jejum e um teste de pH gástrico para confirmar a hipersecreção gástrica. Pacientes em tratamento com inibidores de bomba de prótons devem descontinuar o tratamento por 72 horas a uma semana antes dos testes, e aqueles em tratamento com bloqueadores dos receptores H₂ devem interrompê-los até 48 horas antes. Cerca de 97 a 99% de todos

os pacientes com gastrinoma têm uma secreção basal de gastrina maior que 100 pg/mL (BELTRÁN, 2016).

Um valor sérico de gastrina superior a 10 vezes seu nível normal (ou seja, em torno de 1000 pg/mL) na presença de um pH gástrico inferior a 2 é considerado diagnóstico de SZE. Contudo, cerca de dois terços dos portadores de SZE possuem níveis de gastrina séricos em jejum entre 110 pg/mL e 1000 pg/mL, sendo

necessários, nesses casos, testes de estimulação por secretina para diferenciar pacientes com gastrinomas de outras causas de hipergastrinemia (ROSSI *et al.*, 2021).

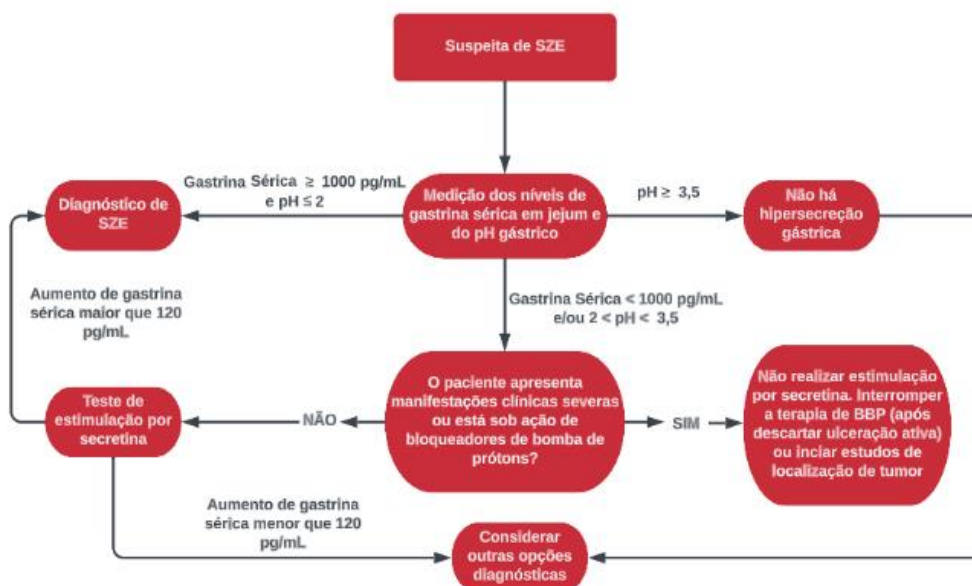
O teste de estimulação por secretina é referência para o diagnóstico de SZE, ocorrendo por meio de um teste de provocação no qual um bolo de 0,4 mg/kg de peso corporal de secretina é injetado por via intravenosa, e os níveis séricos de gastrina são medidos aos 0, 2, 5, 10, 15 e 30 minutos (KRAMPITZ & NORTON, 2013). Segundo Rossi *et al.* (2021), um aumento maior que 120 pg/mL nos níveis de gastrina em relação aos níveis de jejum basal apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 100% no diagnóstico de SZE.

Esse teste, contudo, não pode ser administrado em pacientes em tratamento com bloqueadores de bombas de prótons, uma vez que tal fator tem efeitos significativos na ocorrência tanto de falsos positivos quanto de falsos

negativos. Além disso, não se deve realizar tal avaliação em pacientes que apresentam manifestação clínica severa de SZE, pois estão particularmente em risco de consequências graves para a vida caso ocorra a interrupção da supressão ácida. Nesses últimos casos, devem ser realizados estudos de localização do tumor (ANAHI *et al.*, 2022).

O diagnóstico diferencial do gastrinoma é realizado considerando várias condições patológicas com sinais clínicos semelhantes. Nessa lógica, como os sintomas de SZE são inespecíficos, torna-se complicada a avaliação inicial. Além disso, no que se refere aos exames laboratoriais, existem doenças e condições clínicas diversas que podem causar hipergastrinemia, com produção excessiva ou normal de ácido gástrico. Nesse sentido, é necessária uma análise integral para que se possa chegar ao diagnóstico da SZE e excluir outras opções (BELTRÁN, 2016).

Figura 19.2. Algoritmo de diagnóstico para SZE



TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo reduzir manifestações e complicações de úlceras pépticas relacionadas com a síndrome (ANAHI *et*

al., 2022). Uma vez que o gastrinoma e a SZE precisam de tratamento de suporte, com alívio dos sintomas, quanto o tratamento cirúrgico curativo, tendo indicação, e o controle

medicamentoso da secreção gástrica, torna-se necessária a interação entre clínicos e cirurgiões, dentre outros profissionais da saúde, para o manejo adequado dessa patologia. A abordagem multidisciplinar é indispensável (ROSSI *et al.*, 2021).

Atualmente, os inibidores de bombas de prótons são as drogas de escolha no manejo de SZE, incluindo omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e pantoprazol, uma vez que todos demonstraram eficácia no controle da secreção ácida, podem ser usados a longo prazo com certa segurança e têm uma posologia mais cômoda, em comparação aos inibidores de H₂ (METELSKI *et al.*, 2022). Entretanto, o uso dessas medicações deve ser guiada pelos níveis de secreção ácida gástrica, pois o alívio dos sintomas não é uma forma eficaz de medir o controle da acidez. Esta deve ser avaliado pelo nível aferido no exame, sendo a meta abaixo de 15 mEq/h e < 5 mEq/h em pacientes com esofagite por refluxo ou com histórico de tratamento cirúrgico para reduzir secreção ácida, como gastrectomia subtotal (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Segundo as associações *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENET), *North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANET), *European Society for Medical Oncology* e *National Comprehensive Cancer Network*, para pacientes com gastrinomas esporádicos, deve ser oferecido o tratamento cirúrgico curativo, por meio da laparotomia exploradora e ressecção do gastrinoma com retirada de mais de 10

linfonodos, visto que se observam maiores taxas de cura bioquímica quando comparada a linfadenectomia seletiva (BARTSCH *et al.* 2012). Contudo, o procedimento é proscrito quando a ressecção total não é possível e na presença de outras comorbidades que reduzam a expectativa de vida ou aumentem o risco cirúrgico a níveis que superam os benefícios da intervenção (NORTON *et al.*, 2018). Por conseguinte, pacientes com SZE associada à neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1) não têm indicação de abordagem cirúrgica curativa pelo aspecto multifocal da doença; indica-se o controle farmacológico nesses casos (HIRSCHOWITZ *et al.*, 2005).

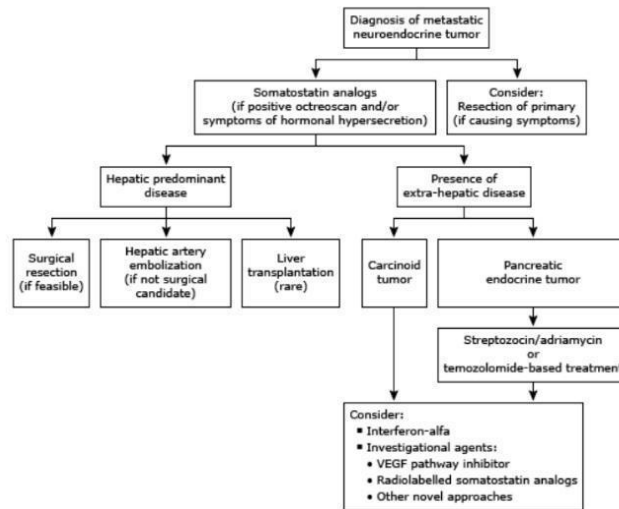
A doença metastática é a principal causa de morbimortalidade em pacientes com essa síndrome. Não há perspectiva de cura nesse estágio da doença, contudo, há a possibilidade de prolongar a sobrevida e a qualidade de vida com o tratamento adequado, o qual segue o seguinte algoritmo (**Figura 19.3**).

COMPLICAÇÕES

As complicações relacionadas com a síndrome de Zollinger-Ellison, em geral, estão associadas à hipersecreção de ácido gástrico, resultando na formação de úlcera péptica em cerca de 67% dos pacientes, sangramento em 12% dos casos e perfuração em 6 a 7% dos casos. Ademais, o acometimento do esôfago, na forma de úlcera, esofagite ou estenose, é evidenciado via endoscopia digestiva em 42% dos pacientes (GIBRIL *et al.*, 2004).

Figura 19.3. Tratamento de tumores neuroendócrinos metastáticos

Algorithm for treatment of metastatic neuroendocrine tumors



VEGF: vascular endothelial growth factor.

Fonte: BERGSLAND, 2022.

PROGNÓSTICO

Em função da relação da síndrome de Zollinger-Ellison com gastrinomas, seu prognóstico requer uma avaliação detalhada do estágio do câncer para determinar o prognóstico. Percebe-se que pacientes com câncer em estágios III e IV possuem uma sobrevida consideravelmente menor do que pacientes com estágios menos avançados, com a presença de metástases para órgãos distantes sendo o principal fator de piora na sobrevida (BERGSLAND, 2022).

Estima-se que entre 60 e 90% dos casos de gastrinoma são malignos, com um curso bastante agressivo em 25% dos casos, com potencial de metastização para os gânglios linfáticos, fígado ou órgãos distantes. Os gastrinomas pancreáticos e duodenais apresentam uma incidência de metástase similar, contudo, os gastrinomas pancreáticos apresentam uma tendência de metástase hepática maior, com uma incidência de aproximadamente 50%. Por outro lado, nos gastrinomas duodenais essa incidência de metástase para o fígado é de cerca de 10%. Esses são valores significativos, uma vez que a presença

de metástase hepática tem um impacto direto na sobrevida geral dos pacientes, sendo que os gastrinomas pancreáticos possuem taxas de sobrevida a longo prazo inferiores às dos gastrinomas duodenais (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Pacientes com metástases hepáticas após a cirurgia apresentam uma taxa de sobrevida de apenas 15% em um período de 10 anos, em contraste com os pacientes sem metástase hepática, que apresentam uma taxa de sobrevida de 95% em um período de 20 anos. Essa diferença substancial na sobrevida destaca a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado das metástases hepáticas em pacientes com gastrinoma (CHO & KASI, 2022).

Contudo, cerca de 25 a 33% dos pacientes já apresentam metástases no fígado ao serem diagnosticados, dentre esses, de 5 a 15% têm as metástases restritas a um lobo hepático. A sobrevida a longo prazo (10 anos) dos pacientes que passam por ressecção das metástases hepáticas de gastrinoma é de aproximadamente 60%. No entanto, a taxa de cura é baixa, pois os

tumores tendem a recorrer tardiamente (KRAMPITZ & NORTON, 2013).

Ademais, os gastrinomas duodenais demonstram uma incidência mais elevada de metástases em gânglios linfáticos em comparação aos gastrinomas pancreáticos, com taxas aproximadas de 70 e 40%, respectivamente. No entanto, a presença de metástase para gânglios linfáticos sem estar associada a metástases hepáticas não parece impactar negativamente a sobrevida dos pacientes (CHO & KASI, 2022).

No caso da síndrome de Zollinger-Ellison esporádica, pacientes que passaram pela ressecção cirúrgica de um tumor ocasional se recuperam completamente entre 50 a 60% dos casos, com 35 a 40% estando livres da doença após 10 anos (METELSKI *et al.*, 2022).

Em pacientes com SZE MEN-1, é praticamente impossível alcançar a cura, mesmo com procedimentos cirúrgicos, uma vez que evidências de recidiva de marcadores bioquímicos estão presentes em mais de 95% dos casos em cerca de 3 anos após a cirurgia. No entanto, a ressecção das lesões que estão biologicamente ativas e que sejam identificáveis via exame de imagem ou durante a cirurgia ainda é recomendada; isso ocorre em função da melhora na sobrevida do paciente, devido à prevenção da disseminação metastática (EPELBOYM & MAZEH, 2013).

PREVENÇÃO

Por ser uma doença ocasionada por defeitos do gene MEN-1, a melhor maneira de realizar a prevenção do avanço da patologia em populações de alto risco é por meio de avaliação do histórico familiar sobre a presença da síndrome e de casos de úlceras pépticas.

Segundo Gibril *et al.* (2004), pacientes sem história familiar tiveram doença hipofisária diagnosticada mais tarde e de forma menos grave, com uma porcentagem menor apresen-

tando sela túrcica aumentada, secreção hormonal aumentada da hipófise e uma porcentagem menor exigindo tratamento médico ou intervenção cirúrgica.

Devem ser realizadas avaliações bioquímicas e/ou radiológicas seriadas em intervalos anuais para anormalidades na função da paratireoide, doença hipofisária, tamanho da sela túrcica e outras manifestações de NEM1. Essas avaliações contínuas são essenciais para estabelecer com segurança se há de fato presença de SZE e para definir que tipo da doença está presente (com ou sem mutação no MEN-1).

A detecção das manifestações de NEM acaba sendo tardia, muitas vezes, porque em pacientes com MEN-1 e com SZE sem histórico familiar as características podem ser menos graves, logo, mais facilmente ignoradas. Além disso, o teste do gene MEN-1 é ideal para todos os pacientes com SZE, visando fortalecer o rastreio familiar. Contudo, devido ao seu custo, à falta de disponibilidade geral e aos falsos negativos em alguns pacientes, especialmente aqueles com MEN1 sem histórico familiar de MEN1, não substitui as avaliações bioquímicas e/ou radiológicas seriadas em intervalos anuais.

Gibril *et al.* (2004) mostram que a SZE geralmente ocorre antes dos 40 anos de idade do paciente e, portanto, deve ser rastreada rotineiramente e também demonstram que tanto a doença hipofisária quanto os tumores carcinoides (gástrico, brônquico, tímico) precisam ser cuidadosamente investigados em intervalos regulares em pacientes com mutações no gene MEN-1/portadores de SZE, pois são bastante comuns, enquanto o desenvolvimento de uma síndrome de tumor endócrino pancreático funcional (PET) sintomática secundária é relativamente incomum.

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo abordou a síndrome de Zollinger-Ellison, uma condição rara caracterizada pela hipersecreção de ácido clorídrico no estômago devido a tumores pancreáticos ou duodenais. Abordamos, assim, causas, sintomas e opções de tratamento disponíveis para os pacientes afetados por essa síndrome complexa. Desse modo, é notória a importância do diagnóstico precoce e de uma abordagem multidisciplinar para o manejo eficaz da síndrome de Zollinger-Ellison.

Foi visto que a mutação no gene MEN1 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome e que a triagem genética adequada é essencial para identificar indivíduos

em risco. Além disso, analisamos os sintomas gastrointestinais e as complicações associadas, como úlceras pépticas refratárias e diarreia crônica, que podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

No que diz respeito às opções de tratamento, avaliamos a eficácia dos inibidores da bomba de prótons, dos antagonistas dos receptores de histamina H2 e da cirurgia para controlar a hipersecreção ácida. Concluímos que uma abordagem individualizada, considerando a localização e a extensão do tumor, bem como as necessidades dos pacientes, é fundamental para o sucesso na terapêutica da síndrome de Zollinger-Ellison.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAHÍ, M. *et al.* Clinical and surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: a literature review. v. 2, 2022.
- ARNOLD, R. Diagnose und differential diagnose der hypergastrinämie. Wiener Klinische Wochenschrift, v. 119, p. 564, 2007.
- ASSIS, J.C.G. *et al.* Síndrome de Zollinger-Ellison em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 28413, 2021.
- AUERBACH, M.S. *et al.* Three cases of diffuse, intense stomach uptake on DOTATATE PET. Clinical Nuclear Medicine, v. 45, p. 813, 2020.
- BELTRÁN, M.A. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. Revista Colombiana de Cirugía, v. 31, p. 197, 2016.
- BARTSCH, D.K. *et al.* Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. British Journal of Surgery, v. 99, 2012.
- BERGSLAND, E. Management and prognosis of the Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). UpToDate, 31 may 2022.
- CAMILO, S.M.P. Gastrinemia e expressão imunohistoquímica das células G, D e enterocromafim-like no estômago de pacientes usadores crônicos de inibidores de bomba de prótons infectados ou não pelo *Helicobacter pylori* [tese]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2020.
- CAMPBELL, J. *et al.* Anatomy and physiology of the small intestine. In: YEO, C.J., editor. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- CHAUDHRY, S.R. *et al.* Anatomy, abdomen and pelvis, stomach. StatPearls, 10 oct. 2022.
- CHO, M.S. & KASI, A. Zollinger Ellison Syndrome. StatPearls, 21 nov. 2022
- EPELBOYM, I. & MAZEH, H. Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. The Oncologist, v. 19, p. 44, 2013.
- GIBRIL, F. *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. Medicine, v. 83, p. 43, 2004.
- HIRSCHOWITZ, B.I. *et al.* Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 3, p. 39, 2005.
- ITO, T. *et al.* Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. World Journal of Gastroenterology, v. 18, p. 5495, 2012.
- KLIMSTRA, D.S. *et al.* Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Classification of tumours: digestive system tumours. 5. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- KRAMBITZ, G.W. & NORTON, J.A. Current management of the Zollinger-Ellison Syndrome. Advances in Surgery, v. 47, p. 59, 2013.
- MAHADEVAN, V. Anatomy of the stomach. Surgery, v. 32, p. 571, 2014.
- MCQUILKEN, S.A. The mouth, stomach and intestines. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, v. 22, p. 330, 2021.
- MENDELSON, A.H. & DONOWITZ, M. Catching the zebra: clinical pearls and pitfalls for the successful diagnosis of Zollinger–Ellison syndrome. Digestive Diseases and Sciences, v. 62, p. 2258, 2017.
- METELSKI, J. *et al.* Zollinger-Ellison Syndrome: review. Journal of Education, Health and Sport, v. 12, p. 523, 2022.
- MURARO, C.L.P.M. *et al.* Síndrome de Zollinger-Ellison. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 27, p. 427, 2000.
- NORTON, J.A. *et al.* Gastrinomas: medical or surgical treatment. Endocrinology and Metabolism Clinics, v. 47, p. 577, 2018.
- PARHUSIP, D.H. *et al.* The difference of serum gastrin-17 level based on gastritis severity and *Helicobacter Pylori* infection. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, v. 7, p. 1266, 2019.
- RAMAGE, J.K. *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut, v. 61, 2011.
- ROSSI, R.E. *et al.* Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: a roadmap for the management between new and old therapies. World Journal of Gastroenterology, v. 27, 2021.
- ROY, P.K. *et al.* Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. Medicine, v. 79, p. 379, 2000.
- SHAO, Q.-Q. *et al.* Surgical management of Zollinger-Ellison syndrome: classical considerations and current controversies. World Journal of Gastroenterology, v. 25, p. 4673, 2019.
- ZOLLINGER, R.M. The Zollinger-Ellison syndrome. World Journal of Surgery, v. 5, p. 773, 1981.

CAPÍTULO 20

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DE ASCITE

SOFIA SANTIAGO MARINHO¹
ÍTALO DE SOUZA PORTO¹
IURE JONNES BOTAFOGO DAMASCENO BATISTA SANTOS¹
JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹
MARIA VALQUÍDIA NOGUEIRA PESSOA¹
MATHEUS DOS SANTOS CARVALHO¹
RAFAEL PEREIRA DE ARAÚJO¹
YURE NICKSON DO NASCIMENTO DE ARAUJO¹
ALLISON DIÊGO DA SILVA BEZERRA¹
ANA CAROLINE FARIAS GOMES¹
DAVI CASTRO FREIRE¹
DELMARKS EVERTON ALMEIDA¹
ARTHUR MENEZES DA SILVA¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS²

¹ Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

² Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave
Gastroenterologia; Ascite; Diagnóstico diferencial.

INTRODUÇÃO E FISIOPATOLOGIA GERAL

O termo ascite é atribuído a uma condição patológica de acúmulo de líquido livre na cavidade peritoneal. O conteúdo acumulado na cavidade abdominal pode ser de diversas origens, como plasma, bile, sangue, linfa e líquido intestinal (OEY *et al.*, 2016).

Conforme Zheng *et al.* (2019), a ascite apresenta diversas etiologias, as quais podem ser divididas em causas que envolvem primariamente o peritônio, como carcinomatose peritoneal, tuberculose peritoneal, vasculite, envolvimento linfático, ascite pancreática e peritonite eosinofílica, e causas que não comprometem primariamente o peritônio, a exemplo de insuficiência cardíaca, hipoalbuminemia, insuficiência renal, trombose e até patologias tireoidianas.

O diagnóstico da ascite ocorre, sobretudo, na realização de uma boa anamnese e um bom exame físico. Ao exame físico, é de extrema importância, primeiramente, colocar o paciente na posição adequada, em decúbito dorsal. Na inspeção, por exemplo, deve-se observar a forma do abdômen do paciente, geralmente em forma globoso, a pele e suas alterações, cicatrizes, massas, a cicatriz umbilical, caso apresente abaulamentos, herniações, além da existência ou não de circulação colateral, o seu tipo e a direção da circulação. Outro ponto importante de ser avaliado é a comparação da distância da cicatriz umbilical até o apêndice xifoide e púbis para a cicatriz umbilical, caso a distância do primeiro seja maior do que o segundo, então está diante de um caso provável de ascite. Ademais, outros sinais contribuem para chegar ao diagnóstico da causa da ascite, como a presença de ginecomastia, circulação colateral do tipo periumbilical, conhecida como cabeça de medusa, pletora facial, macroglossia e baqueteamento digital

confluem para confirmação de cirrose hepática como causa base da ascite (RUNYON, 2013).

Desse modo, objetivo deste capítulo é discutir as principais etiologias que acarretam a ascite, bem como conhecer as principais características da patologia, a fim de proporcionar um melhor tratamento aos pacientes portadores dessa condição.

ANÁLISE DO LÍQUIDO ASCÍTICO

O estudo do líquido ascítico é realizado com o intuito de descobrir a possível etiologia que esteja causando o acúmulo de fluido na cavidade abdominal. Para isso, o líquido ascítico é coletado mediante a realização de um procedimento chamado paracentese diagnóstica, no qual uma agulha fina é inserida na cavidade abdominal para que seja colhida uma amostra do líquido, que será, então, enviada ao laboratório para análise. A realização deste estudo é primordial para diagnosticar a causa subjacente da ascite e auxiliar para que seja instituído o tratamento mais adequado. Os principais parâmetros que envolvem a análise do fluido intra-abdominal são identificação da composição do fluido, contagem de células presentes e avaliação de marcadores bioquímicos (LIMA *et al.*, 2019).

O primeiro passo da análise do líquido ascítico corresponde a avaliação macroscópica, na qual são observadas cor, transparência e presença de coágulos. Um líquido ascítico de coloração amarelo-citrino pode sugerir cirrose hepática, enquanto um líquido turvo e com presença de pus (coloração esbranquiçada) pode indicar um processo infeccioso ou acometimento dos vasos linfáticos. O líquido de coloração esverdeada é indicativo de patologias que envolvem as vias biliares, como traumas ou cirurgias. Por sua vez, um líquido serosanguinolento é sugestivo de hemorragia associada ao quadro (LIMA *et al.*, 2019).

O estudo bioquímico do líquido ascítico envolve a contagem de proteínas totais e albumina, glicose, citologia total e diferencial. O gradiente de albumina (GASA) é uma importante ferramenta na investigação etiológica. Pode ser obtida por meio da subtração do valor da albumina sérica da albumina do líquido

ascítico. Valor de GASA > 1,1 g/dL é sugestivo de presença de hipertensão portal. Valores de GASA < 1,1 g/dL indicam ascite de causas que não envolvem necessariamente hipertensão portal. O **Quadro 20.1** a seguir apresenta as principais etiologias da ascite de acordo com os valores de GASA (LIMA *et al.*, 2019).

Quadro 20.1. Análise do GASA e possíveis etiologias

GASA > 1,1 g/dL	GASA > 1,1 g/dL
Cirrose	Síndrome nefrótica
Trombose de veia porta	Tuberculose e carcinomatose peritoneal
Insuficiência renal	Ascite de causa pancreática
Mixedema	Ascite de causa biliar
Síndrome de Budd-Chiari	Vasculites

A contagem do total de células pode auxiliar na investigação de infecções graves. A presença de mais de 250 polimorfonucleares/mm³ indica peritonite bacteriana espontânea. O predomínio de células linfocitárias pode sugerir tuberculose peritoneal. O aumento de leucócitos pode indicar hemorragias. Se houver elevação de eosinófilos, infecções parasitárias podem ser a principal etiologia envolvida. Além disso, a presença de células neoplásicas pode sugerir tanto a presença quanto a disseminação de um tumor para a cavidade abdominal (LIMA *et al.*, 2019).

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Para a investigação diferencial de um quadro de ascite, uma boa e detalhada história clínica é essencial, devido às diversas condições clínicas que podem estar associadas a este quadro, que podem ser classificadas de acordo com o mecanismo patológico subjacente, como hipertensão portal, doença peritoneal, hipoalbuminemia e outros distúrbios. Em um quadro de ascite é importante questionar se houve ganho considerável de peso, mudança de circunferência

abdominal e edema do tornozelo. Além disso, algumas informações são cruciais na história clínica para ajudar a elucidar qual a provável etiologia do quadro, como histórico médico, medicações em uso, fatores de risco para doença hepática e risco de doença infecciosa (SCHIPPER & GODFRIED, 2001).

Seguindo para o exame físico, deve-se atentar para sinais de doença hepática (eritema palmares, aranhas vasculares, esplenomegalia), de insuficiência cardíaca (edema, distensão venosa jugular, terceira bulha cardíaca, estertores pulmonares) e de malignidade (linfadenopatia). Ademais, o abdome deve ser inspecionado para verificar a presença de abaulamento nos flancos (semicírculo de Skoda) e, por meio da percussão, buscar presença de macicez, sinal este que estará presente quando houver cerca de 1500 ml. A combinação desses achados possui sensibilidade em cerca de 75% e especificidade por volta de 57%. A mudança de decúbito ventral para os decúbitos laterais, no intuito de verificar a macicez móvel, possui sensibilidade de 69% e especificidade de 69%. A detecção de uma onda

de fluido (Sinal de Piparote) é um sinal que pode ser verificado, porém, é menos confiável. Além disso, algumas complicações como hérnias (inguinais, umbilical e etc.) e presença de líquido pleural são condições comuns em pacientes com quadro de cirrose (SCHIPPER & GODFRIED, 2001).

ASCITE POR HIPERTENSÃO PORTAL

Cirrose hepática

A cirrose hepática é a causa mais comum de ascite, chegando a representar 70 a 80% da etiologia dos casos (LIMA *et al.*, 2019). De acordo o Protocolo de Ascites em Pacientes Cirróticos do Distrito Federal, cerca de 50% dos pacientes cirróticos desenvolvem ascite dentro de um período de 10 anos, sendo a mortalidade após o achado ascítico de 15% no 1º ano e de 44% em 5 anos.

As causas de cirrose são bem estabelecidas, por exemplo: o consumo excessivo e crônico de álcool, hepatites B e C crônicas, causas autoimunes, colangites e esteato-hepatites não alcoólicas, entre outras, são as principais causadoras da doença (PINZANI *et al.*, 2011).

No entanto, o mecanismo fisiopatológico da cirrose do desenvolvimento de ascite pelo paciente cirrótico ainda é alvo de muitos debates. A literatura sugere que o paciente portador de cirrose possui diversas alterações fisiopatológicas que irão gerar modificações no fluxo da veia porta e suas ramificações. A chamada hipertensão portal possui especialmente duas grandes causas: a formação de fibrose, substituta dos hepatócitos lesados, e a presença de nódulos de regeneração. A fibrose gerada

pelo processo inflamatório crônico do fígado gera a formação de trabéculas que diferem da formação fisiológica/anatômica de um fígado saudável (PINZANI *et al.*, 2011).

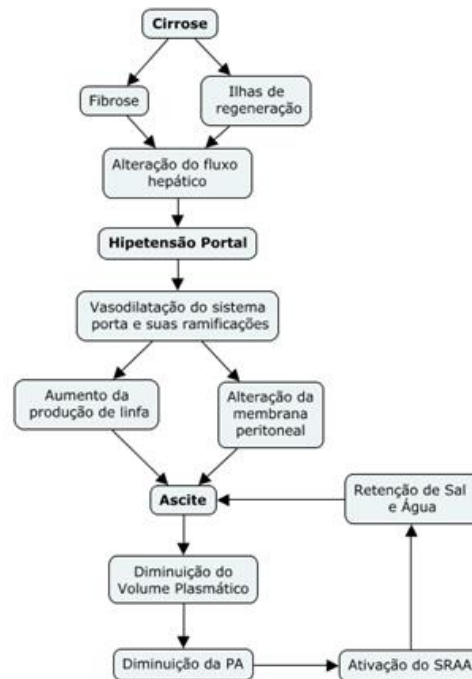
Dessa forma, o fluxo sanguíneo é prejudicado, ocorrendo menor fluxo de sangue para a veia hepática, o que sobrecarrega todo o sistema porta. Além disso, a presença de nódulos de regeneração hepáticos, formações de células que têm por objetivo repor os hepatócitos lesados, acaba repondo tecido hepático que não possui a organização fisiológica do arcabouço hepático original. Diante disso, o fluxo sanguíneo é prejudicado, de forma que se torna necessário um aumento da pressão portal para compensar essa barreira física hepática.

Esse mecanismo causa uma congestão em todo o sistema de drenagem portal, o que acarreta acúmulo de líquido. Nesse processo, ocorre uma vasodilatação regional e esplênica, visto que a hipertensão portal atrapalha a drenagem venosa de boa parte do abdome, incluindo a veia esplênica (LIMA *et al.*, 2019).

Tal processo, associado a uma maior retenção de sal e água, contribui diretamente para um aumento da pressão capilar e da permeabilidade vascular, gerando extravasamento de líquido para a cavidade peritoneal (teoria do *overflow*) (LIMA *et al.*, 2019).

A perpetuação desse processo durante os primeiros meses de surgimento da ascite leva a uma diminuição do volume plasmático efetivo. Na tentativa de repor o volume plasmático, ocorre a ativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), o que acarreta maior retenção de sal e água pelos rins e permite a perpetuação do fluxo de acúmulo ascítico (teoria do *underfill*) (LIMA *et al.*, 2019).

Figura 20.1. Esquema da fisiopatologia resumida da ascite no paciente cirrótico



Legenda: PA: Pressão Arterial. SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Além da fisiopatologia ascítica mencionada acima, a cirrose irá conter uma série de sinais e sintomas que irão guiar o seu diagnóstico. Várias manifestações clínicas podem surgir antes mesmo do estabelecimento completo do processo de cirrose, a depender da etiologia. Os pacientes podem manifestar anorexia, fadiga, câibras musculares, esplenomegalias, aranhas vasculares, eritema palmar, anemia, trombocitopenia, leucopenia, elevação de transaminases, encefalopatia hepática, entre várias outras (REIS *et al.*, 2018).

Insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca é uma causa rara e subdiagnosticada de ascite, uma vez que muitos pacientes possuem mais de uma etiologia. Em geral, ela é ocasionada por insuficiência cardíaca direita, com elevada pressão intra-atrial direita. Essa pressão é então acumulada e transmitida para a veia cava inferior, para a veia hepática e para os sinusoides hepáticos, resultando, por fim, em hipertensão portal. Em consequência dessa congestão sinusoidal com aumento da

permeabilidade capilar, ocorre extravasamento de exsudato para o espaço de Disse, onde inicialmente é drenado pela drenagem linfática hepática. Entretanto, com a progressão da doença, o volume de líquido extravasado supera a capacidade de drenagem, sendo derivado, então, para a cavidade peritoneal e ocasionando ascite clinicamente manifesta (GOH *et al.*, 2022).

Há outros mecanismos fisiopatológicos que também contribuem para esse processo. A congestão venosa, por exemplo, dificulta a passagem de oxigênio e nutrientes para as células hepáticas, resultando em isquemia e atrofia dos hepatócitos, inibição da sua regeneração, dano endotelial, edema perissinusoidal e fibrose periportal. A estase sanguínea também favorece o tromboembolismo na microvasculatura hepática, corroborando a fibrose. Todos esses fatores contribuem para a cirrose por origem cardíaca, com agravamento da ascite. A disfunção sistólica, com incapacidade de responder a aumento de demanda cardíaca, e a diastólica, com hipertrofia miocárdica e edema suben-

dotelial, podem estar relacionadas com essa fisiopatologia (WANG *et al.*, 2017).

Além disso, a insuficiência cardíaca pode resultar em hipoperfusão renal. O rim, por sua vez, responde com aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e consequente retenção de sódio e água como mecanismo compensatório, aumentando ainda mais a volemia que tende a extravasar para a cavidade peritoneal (GOH *et al.*, 2022).

Como a ascite cardíaca e a ascite hepática derivam de hipertensão portal, sua diferenciação diagnóstica pode ser um pouco complicada, pois o GASA tende a estar elevado ($> 1,1$ g/dL) em ambas as situações. Dessa forma, análises complementares são necessárias, como a dosagem de proteína total do líquido ascítico, que em geral é $\geq 2,5$ g/dL nas causas cardíacas, sendo $< 4,3$ g/dL em pacientes com cirrose cardíaca, em decorrência de um menor nível de proteínas sanguíneas (WANG *et al.*, 2017).

Ademais, uma vez suspeitada patologia cardíaca, torna-se essencial a realização de ecocardiograma para determinar função e fração de ejeção do coração, além da dosagem de marcadores sanguíneos de falência cardíaca, como o NT-proBNP (porção N-terminal do pró-hormônio proBNP), que pode auxiliar na estratificação de risco, prognóstico e terapêutica dos pacientes. Em geral, esses indivíduos respondem bem ao tratamento com diuréticos e medicamentos específicos para insuficiência cardíaca, com resolução rápida da ascite (GOH *et al.*, 2022).

Síndrome de Budd-Chiari

A síndrome de Budd-Chiari (SBC) é definida como obstrução venosa hepática de qualquer grau, cujos impedimentos ocorrem principalmente aos níveis da veia cava inferior e das veias hepáticas (GRUS *et al.*, 2017). A SBC pode ser primária, quando há lesão venosa endoluminal,

ou secundária, quando é causada por estruturas vizinhas, como invasão tumoral. A etiologia da SBC é variada, entretanto, as causas mais comuns são estados de hipercoagulação, tanto congênitos quanto adquiridos (GRUS *et al.*, 2017).

A fisiopatologia da SBC inicia com a oclusão de partes da veia cava inferior ou das veias hepáticas. Tal evento pode ser subclínico. Com a progressão da doença, mecanismos compensatórios de drenagem, como o surgimento de circulação colateral hepática, surgem, mas não são suficientes para evitar a necrose e fibrose hepatocitária que pode causar cirrose hepática, com o quadro clínico que inclui dor abdominal, esplenomegalia e ascite (SHARMA *et al.*, 2021).

O diagnóstico é dado através de métodos de imagem, como ultrassom com doppler, ressonância magnética e tomografia computadorizada. A biópsia pode auxiliar quando a doença está restrita a pequenas veias hepáticas (GRUS *et al.*, 2017). O tratamento da doença envolve terapias de anticoagulação, angioplastia, anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPS) e transplante hepático. Quanto mais cedo o diagnóstico for consolidado, maior a probabilidade de bom prognóstico (GRUS *et al.*, 2017).

Trombose da veia esplênica ou porta

Trombose de veia esplênica é caracterizada por bloqueio por um coágulo na circulação esplênica, que drena a maior parte do sistema digestivo. Essa condição inclui a trombose de veia porta, trombose de veia mesentérica, trombose de veia esplênica e síndrome de Budd-Chiari, sendo a trombose de veia porta a mais comum e a síndrome de Budd-Chiari a menos comum entre esses subtipos (VALERIANI *et al.*, 2019; SAMANT *et al.*, 2022).

Os principais fatores de risco adquiridos persistentes são cirrose hepática, neoplasias,

distúrbios mieloproliferativos primários, doença inflamatória intestinal, síndrome antifosfolípide (SAF) e doenças autoimunes. Quanto aos fatores de risco adquiridos transitórios, temos infecções intra-abdominais, cirurgias abdominais, terapia hormonal e gravidez (VALERIANI *et al.*, 2019). Pacientes cirróticos apresentam um estado crônico pró-trombótico adquirido decorrente da alta proporção entre fator VIII e proteína C, aumento da produção de trombina e alteração estrutural no coágulo de fibrina, caracterizando a tríade de Virchow, incluindo fluxo sanguíneo portal reduzido, estado de hipercoagulabilidade e lesão endotelial vascular (SAMANT *et al.*, 2022).

O quadro clínico é bastante inespecífico e varia de acordo com o envolvimento venoso, sendo dor abdominal, sangramento gastrintestinal e ascite os principais sintomas relatados pelos pacientes na fase aguda. A trombose de veia porta se manifesta por dor abdominal de início súbito e presença de sinais de hipertensão portal, como ascite, varizes esofágicas e esplenomegalia, já que frequentemente ocorre em associação com cirrose hepática (VALERIANI *et al.*, 2019; SAMANT *et al.*, 2022).

Já a trombose de veia esplênica, ocasionada principalmente por pancreatite crônica, é caracterizada por dor abdominal, sangramento varicoso gástrico, náuseas, esplenomegalia e trombocitopenia (AKHONDI *et al.*, 2022). Nos casos de extensão do trombo para veia mesentérica, o paciente pode evoluir com isquemia e infarto intestinal, manifestando dor abdominal periumbilical súbita, hematoquezia, febre e sepse, apresentando maior taxa de mortalidade (SAMANT *et al.*, 2022).

O diagnóstico dessa condição é clínico, mas podem ser realizados exames complementares em caso de dúvida diagnóstica, como exames de imagem, teste de função hepática e D-dímero. A ultrassonografia com Doppler pode ser utilizada

para avaliar a extensão do coágulo, sendo possível visualizar veias porta, intra-hepáticas e cava inferior, além da textura do parênquima hepático, apesar de menor sensibilidade para visualização das veias mesentéricas e esplênica devido à presença de gases e veias colaterais. Já a angiografia por tomografia computadorizada é o método de escolha para trombose venosa mesentérica, pois permite melhor visualização das veias, de sinais de infarto intestinal e a diferenciação entre trombos e massa malignas (VALERIANI *et al.*, 2019).

O tratamento dessa condição tem como objetivos evitar isquemia intestinal e hipertensão portal crônica e é baseado em terapia anticoagulante. A duração do tratamento varia de acordo com a presença de fatores de risco trombóticos transitórios ou persistentes, sendo recomendada uma duração mínima de 3 meses. Caso o paciente apresente recorrência da trombose, pode ser realizada uma trombectomia cirúrgica ou mecânica (SAMANT *et al.*, 2022).

ASCITE NÃO RELACIONADA À HIPERTENSÃO PORTAL

Carcinomatose peritoneal

Acredita-se que a formação da ascite ocorra, principalmente, pelo aumento da permeabilidade da vasculatura dos tumores disseminados no peritônio, associado à liberação de líquido para a cavidade peritoneal (HAN & BORAZANCI, 2023).

Na suspeita de ascite maligna ou quando a etiologia é incerta, a realização da citologia do líquido ascítico deve ser considerada. Trata-se de um estudo altamente indicativo de carcinomatose peritoneal, com sensibilidade de 83% e podendo chegar a 97% quando três amostras de paracenteses separadas são analisadas. Além disso, a exploração laparoscópica deve ser considerada quando os métodos de investigação

convencionais não são suficientes para determinar a causa da ascite. Por meio dessa exploração, podem ser feitas biópsias para análises histológicas e microbiológicas, além da inspeção da região da cavidade peritoneal (OEY *et al.*, 2016).

À medida que as metástases no peritônio progridem, os pacientes começam a desenvolver diversos sintomas, como obstrução intestinal, dor relacionada ao tumor, desnutrição e ascite. A carcinomatose peritoneal está associada a estágios avançados da doença metastática, e o tratamento da ascite maligna visa principalmente o alívio dos sintomas. Isto geralmente envolve o uso de radioterapia/quimioterapia na tentativa de melhorar a taxa de sobrevivência global desses pacientes, juntamente com paracenteses e a colocação de drenos permanentes para alívio dos sintomas a curto prazo (HAN & BORAZANCI, 2023).

Peritonites

Algumas causas comuns de ascite estão relacionadas a condições inflamatórias ou infecciosas, como a peritonite bacteriana espontânea e a tuberculose. A peritonite bacteriana espontânea (PBE) é uma infecção frequentemente observada em pacientes cirróticos, especialmente em estágios avançados da doença. O termo “espontânea” é utilizado porque ocorre na ausência de um foco inflamatório, como um abscesso intra-abdominal, e na ausência de uma fonte de infecção, como em casos de perfuração de órgãos ocos (DOOLEY *et al.*, 2018). Recomenda-se a avaliação dos níveis de proteína total na ascite, pois essa análise tem valor prognóstico, uma vez que concentrações abaixo de 1,5 g/dL estão associadas a maior risco de PBE em pacientes cirróticos, tornando a consideração de profilaxia primária com antibióticos necessária (DOOLEY *et al.*, 2018). O diagnóstico de PBE

é estabelecido quando os níveis de leucócitos polimorfonucleares no líquido ascítico após paracentese estão acima de 250 células/mm³ na ausência de uma fonte evidente de infecção (OEY *et al.*, 2016).

A cultura do líquido ascítico para investigação bacteriana deve ser realizada sempre que houver suspeita de PBE, pois permite a identificação do organismo causador em cerca de 80% dos casos, devendo ser feita antes do início do tratamento com antibióticos (OEY *et al.*, 2016). Pacientes que se recuperaram de um episódio prévio de PBE têm um alto risco de recorrência (70% em um ano), portanto, a profilaxia secundária com antibióticos deve ser considerada. O uso de norfloxacino 400 mg/dia é uma opção para a prevenção primária ou secundária em pacientes com risco ou em recuperação de PBE (DOOLEY *et al.*, 2018).

Na peritonite tuberculosa os sintomas mais comuns são perda de peso, pirexia e dor abdominal (DOOLEY *et al.*, 2018). A análise do líquido ascítico revela predominância de linfócitos e um baixo gradiente de albumina. Recomenda-se a avaliação da atividade da enzima ADA (adenosina desaminase) e a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do DNA do *Mycobacterium* quando se suspeita de tuberculose (DOOLEY *et al.*, 2018; OEY *et al.*, 2016). Além disso, para o diagnóstico, podem ser utilizados exames complementares, como exames histológicos, microbiológicos, biópsia percutânea e tomografia computadorizada abdominal, que permite visualizar a ascite, o espessamento peritoneal e omental, entre outros achados. No contexto das peritonites com indícios de causa bacteriana, a cultura do líquido ascítico deve ser realizada antes do tratamento com antibióticos (OEY *et al.*, 2016).

Pancreatite

A fibrose, as calcificações do parênquima pancreático e o estado inflamatório local associado à pancreatite crônica no contexto de uso abusivo de álcool são os principais fatores responsáveis pelo aumento da pressão intrapancreática, resultando no extravasamento de secreções pancreáticas, o qual pode ocorrer através de uma ruptura direta do ducto de Wirsung ou, com maior frequência, de um pseudocisto pancreático, o que acarreta o acúmulo dessas secreções na cavidade peritoneal (BORDAT *et al.*, 2021).

Os pacientes geralmente apresentam sintomas vagos, como dor abdominal, sensação de plenitude abdominal e aumento da circunferência abdominal. O tratamento da ascite pancreática pode ser conservador, o qual inclui a suspensão temporária da alimentação oral e paracentese seriada. Se houver refratariedade, isso pode justificar intervenções cirúrgicas para drenagem do conteúdo e lavagem pancreática (BORDAT *et al.*, 2021).

Esquistossomose

A esquistossomose é uma das doenças parasitárias mais importantes do ser humano em termos de morbidade e mortalidade. É considerada uma doença endêmica, em virtude da sua prevalência nas regiões tropicais e subtropicais. Nesse contexto, cerca de 80 a 90% dos casos ocorrem na África subsaariana. Os três principais esquistossomas que infectam humanos são *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Os dois primeiros (*S. mansoni* e *S. japonicum*) produzem complicações gastrointestinais e hepatoesplênica, logo, estão diretamente associados ao quadro de ascite. Por outro lado, o *S. haematobium* possui vínculo com distúrbios urogenitais, logo, não é relevante para o diagnóstico diferencial de ascite. Estima-se que o número de mortes a cada ano seja entre

280 mil a 500 mil. No entanto, a característica principal dessa doença é a morbidade, pois é uma patologia que provoca muitas sequelas e também possui um curso de tratamento longo, afetando consideravelmente a qualidade de vida das pessoas (LOVERDE, 2019). Essa doença está diretamente ligada à pobreza e possui um alto potencial debilitante, assim, a falta de tratamento provoca um quadro crônico. Uma característica epidemiológica chave da esquistossomose é sua distribuição focal, que é governada pela interação de humanos com águas contaminadas com cercárias. Desta forma, percebe-se a relação da doença com as condições socioeconômicas, visto que é necessário o contato das fezes humanas com a água para iniciar o ciclo. Por isso, a falta de saneamento é um importante fator para a perpetuação dessa patologia (MCMANUS *et al.*, 2018).

A esquistossomose pode provocar sintomas relacionados às lesões de órgãos específicos, subdividindo-se de acordo com sintomas clínicos: dermatite, esquistossomose intestinal e esquistossomose hepatoesplênica.

O último tipo é o que está diretamente relacionado ao quadro de ascite. Por isso, iremos destacar a sua fisiopatologia. Uma porção dos ovos de *S. japonicum* ou *S. mansoni* presentes nas veias mesentéricas é transportada pelo fluxo sanguíneo venoso até os pequenos ramos portais do fígado, através da veia porta, onde ficam retidos nos tecidos pré-sinusoidais periportais. Em torno dos ovos, formam-se granulomas que, em casos de infecções estabelecidas de alta intensidade, podem levar a um considerável aumento no tamanho do baço e do fígado, principalmente no lobo hepático esquerdo, caracterizando a condição conhecida como esquistossomose hepatoesplênica. No entanto, em alguns indivíduos, as respostas granulomatosas induzidas pelos ovos podem resultar em uma grave fibrose periportal, chamada de fibrose do

caule de Symmer, com acúmulo de colágeno ao redor da veia porta, obstrução dos ramos portais menores e danos severos, muitas vezes irreversíveis. A fibrose periportal é comumente observada em adultos e, ocasionalmente, em adolescentes que residem em áreas com alta transmissão da esquistossomose. A gravidade da fibrose periportal está em parte relacionada à intensidade e duração da infecção. A obstrução dos ramos portais devido à fibrose periportal pode resultar em uma acentuada hipertensão portal, frequentemente acompanhada por um significativo aumento e endurecimento do baço. Em certos casos, a hipertensão portal pode levar ao desenvolvimento de varizes no esôfago, com risco elevado de hemorragia digestiva alta. Por fim, uma complicação importante nesse contexto é a presença de ascite (MCMANUS *et al.*, 2018).

Vasculites

A ascite não está diretamente relacionada às vasculites, mas pode surgir secundariamente a quadros raros de pacientes com doença imunológica, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Churg-Strauss, embora a vasculite sistêmica seja relativamente incomum. O mecanismo preciso para o desenvolvimento de ascite nesses distúrbios não é claro.

Na vasculite sistêmica, há hipóteses de que o dano microvascular secundário a um estado inflamatório crônico leva à obstrução dos vasos intra-hepáticos. Isso resulta, portanto, em aumento da resistência intra-hepática e acúmulo de líquido peritoneal (LIN & LEE, 2022).

Estudos analisando pacientes lúpicos com ascite revelaram aumento da deposição de imunocomplexos e ativação do complemento nos capilares peritoneais, o que aumenta a permeabilidade da membrana serosa, causando, subseqüentemente, vazamento de líquido e de proteína

na cavidade peritoneal. Tais fatos resultam em ascite com gradiente de albumina de baixo teor (LIN & LEE, 2022). No caso de adultos com LES, a ascite acompanha as manifestações típicas da doença ativa ou resulta de síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteínas, pericardite constrictiva e condições não relacionadas ao lúpus (ADEMA *et al.*, 2010).

Em relação à vasculite eosinofílica, tem-se como causas principais conhecidas a trombose venosa portal (TVP) e de veia mesentérica superior secundárias à vasculite subjacente causada pela Síndrome de Churg-Strauss, que pode culminar em ascite eosinofílica, contudo, a presença desses achados é muito rara nessa doença (NATARAJAN *et al.*, 2017). Ainda, quando um paciente apresenta ascite e história notável de pólipos nasais e asma, o diagnóstico de (SCS) deve ser considerado no diagnóstico diferencial (ADEMA *et al.*, 2010).

Nesta síndrome há presença de vasculite sistêmica necrosante que, pelo já citado estado inflamatório crônico (que leva à obstrução dos vasos intra-hepáticos), pode causar ascite.

Abdome agudo vascular

A ascite não é uma manifestação direta de um abdome agudo vascular. No entanto, a isquemia mesentérica grave pode causar lesões extensas nos intestinos. A alteração da microperfusão da mucosa intestinal resulta na elevação do lactato sérico, que reduz o pH e causa isquemia mesentérica. Isso pode levar ao desenvolvimento de edema intersticial e/ou íleo, que aumenta o volume intra-abdominal (MONTALVO-JAVE *et al.*, 2020).

Após aproximadamente 60 minutos de aumento sustentado da pressão intra-abdominal acima de 25 mmHg, o fluxo sanguíneo da mucosa intestinal pode estar comprometido, mesmo em pacientes bem ressuscitados. Isso permite a translocação de bactérias presentes no

intestino através da barreira mucosa danificada. Se essa condição não for reconhecida e tratada imediatamente, essa translocação bacteriana pode levar à sepse ou ao choque séptico, com subsequente e rápida deterioração clínica ou morte do paciente (MONTALVO-JAVE *et al.*, 2020). A isquemia mesentérica grave e a resposta inflamatória sistêmica (SIRS) estão interligadas. A SIRS é detectada por alterações no organismo, incluindo aumento da permeabilidade vascular, extravasamento de fluidos e formação de edema. A inflamação e o aumento da permeabilidade vascular podem afetar o equilíbrio de fluidos no organismo, levando ao fluxo de líquido na cavidade abdominal, conhecida como ascite. A ascite, nesse contexto, pode ser considerada uma resposta secundária à inflamação e ao extravasamento de fluidos causados pela isquemia mesentérica grave e pela SIRS (MONTALVO-JAVE *et al.*, 2020).

A apresentação clínica geralmente inclui um abdome tenso e distendido, dispneia, ortopneia, dor abdominal, sensação de plenitude, hipotensão ou hipertensão, hipercapnia e oligúria (MONTALVO-JAVE *et al.*, 2020). Portanto, a presença de ascite em um quadro de abdome agudo vascular é um sinal de gravidade que requer atenção imediata.

Síndrome nefrótica

O rim é essencial à regulação fisiológica da albumina, pois possui a barreira de filtração glomerular (BFG), a qual age realizando a filtração seletiva das substâncias. A albumina, em um rim saudável, não ultrapassa a BFG, mas, em casos de disfunção da BFG, como ocorre na síndrome nefrótica, o paciente pode cursar com hipoalbuminemia e, por conseguinte, ascite (REIS *et al.*, 2018). A síndrome nefrótica possui

etiologias diversas, tanto primárias (por exemplo, glomerulosclerose segmentar e focal, doença de lesões mínimas, nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa) quanto secundárias (a exemplo de diabetes mellitus, amiloidose e algumas infecções e doenças autoimunes) (RUNYON, 2012)

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo abordou a temática da ascite, uma condição caracterizada pelo acúmulo anormal de fluido na cavidade abdominal. Observou-se que diversas etiologias contribuem para o desenvolvimento dessa condição. Assim, é notória a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da ascite, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir complicações graves.

Além disso, identificamos que certos fatores, como doenças hepáticas, insuficiência cardíaca e certos tipos de câncer, são fortes determinantes do desenvolvimento da ascite. Esses resultados enfatizam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no cuidado desses pacientes, envolvendo especialistas em hepatologia, cardiologia e oncologia.

No que diz respeito às opções de tratamento, analisamos os benefícios das paracentes terapêuticas, diuréticos e transplante hepático em casos selecionados. Concluímos que uma abordagem individualizada, considerando a causa subjacente da ascite e as características do paciente, é fundamental para alcançar resultados clínicos satisfatórios.

Por fim, é importante destacar a importância contínua da pesquisa nesse campo, a fim de aprimorar as estratégias de diagnóstico e tratamento da ascite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEMA, A.Y. *et al.* Ascites as the presenting symptom in a patient with Churg-Strauss syndrome. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 19, p. 199, 2010.
- AKHONDI, H. *et al.* Splanchnic venous thrombosis. *StatPearls*, 4 jul. 2022.
- BORDAT, L.S. *et al.* Management of pancreatic ascites complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Journal of Visceral Surgery*, v. 158, p. 370, 2021.
- DOOLEY, J.S. *et al.* Sherlock's diseases of the liver and biliary system. New Jersey: John Wiley & Sons, 2018.
- GOH, Z.N.L. *et al.* At the heart of the problem: congestive cardiac failure as a cause of ascites. *Medicine*, v. 101, p. 343, 2022.
- GRUS, T. *et al.* Budd-chiari syndrome. *Prague Medical Report*, v. 118, p. 69, 2017.
- HAN, M.Y. & BORAZANCI, E.H. Malignant ascites in pancreatic cancer: Pathophysiology, diagnosis, molecular characterization, and therapeutic strategies. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1138759, 2023.
- LIMA, J.M.C. *et al.* Gastroenterologia e hepatologia: sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento. 2. ed. Fortaleza: UFC, 2019.
- LIN, E. & LEE, B. R. Porto-sinusoidal vascular disease in a patient with diffuse aortitis and massive ascites. *ACG Case Reports Journal*, v. 9, e00812, 2022.
- LOVERDE, P.T. Schistosomiasis. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, p. 45, 2019.
- MCMANUS, D.P. *et al.* Schistosomiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, 2018.
- MONTALVO-JAVE, E.E. *et al.* Abdominal compartment syndrome: current concepts and management. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 85, p. 443, 2020.
- NATARAJAN, V. *et al.* Portal venous thrombosis: eosinophilic vasculitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 11, 2017.
- OHEY, R.C. *et al.* The diagnostic work-up in patients with ascites: current guidelines and future prospects. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 74, p. 330, 2016.
- PINZANI, M. *et al.* Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 29, p. 243, 2011.
- REIS, J. *et al.* Abordagem clínica da cirrose hepática: protocolos de atuação. [S.l.]: Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, 2018.
- RUNYON, B.A. Care of patients with ascites. *New England Journal of Medicine*, v. 330, p. 337, 1994.
- RUNYON, B.A. AASLD Guideline: management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*, 2013.
- SAMANT, H. *et al.* Portal vein thrombosis. *StatPearls*, 23 nov. 2022.
- SCHIPPER, H.G. & GODFRIED, M.H. [Physical diagnosis--ascites]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, v. 145, p. 260, 2001.
- SHARMA, A. *et al.* An update on the management of Budd–Chiari syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 66, p. 1780, 2021.
- VALERIANI, E. *et al.* Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, v. 15, p. 449, 2019.
- WANG, Y. *et al.* Characterization of ascites in cardiac cirrhosis: the value of ascitic fluid protein to screen for concurrent cardiac cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 52, p. 898, 2017.
- ZHENG, X. *et al.* NELFA promotes cell proliferation and malignant transformation by activating PI3K/Akt signaling in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, v. 25, p. 3738, 2019.

CAPÍTULO 21

SÍNDROME DE FOURNIER

JOSÉ NILO DE LIMA FILHO¹
MARIA VALQUÍDIA NOGUEIRA PESSOA¹
FRANCISCO DUQUE DE PAIVA GUIDICE JUNIOR¹
JOÃO VICTOR LIBERALINO COSTA¹
YURE NICKSON DO NASCIMENTO DE ARAUJO¹
JOÃO PEDRO NAVARRO RIBEIRO¹
MATHEUS DOS SANTOS CARVALHO¹
ANA CAROLINE FARIAS GOMES¹
DAVI CASTRO FREIRE¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS²

¹ Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

² Docente – Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave

Síndrome de Fournier; Diagnóstico; Infecção.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Fournier é uma infecção necrosante que envolve os tecidos moles da genitália masculina. Em 1924, Meleney descreveu uma doença ulcerosa, progressiva, chamada “gangrena estreptocócica hemolítica aguda”, intensamente dolorosa, produzida por uma associação sinérgica de estreptococos e estafilococos (COSTA *et al.*, 2004). Em 1764, Baurienne descreveu como uma fasciíte. Em seguida, a infecção recebeu nome homônimo depois que Jean-Alfred Fournier em 1883 apresentou um caso de gangrena perineal em um jovem saudável (VAZ, 2006).

A gangrena de Fournier (FG) é uma fasciíte necrotizante aguda, rapidamente progressiva e com potencial fatal, que afeta a genitália perineal podendo estender-se, caso não ocorra uma intervenção precoce no processo infeccioso, para a região abdominal inferior, membros superiores e retroperitônio. Além disso, pode promover sepse, falência múltipla dos órgãos e morte. É uma infecção polimicrobiana, que acomete o tecido subcutâneo e a fáscia da musculatura da região femuro-inguinal e abdominal, podendo ter causas multifatoriais, como diabetes mellitus, etilismo, hipertensão, obesidade, tabagismo e o uso de imunossupressores (MALLIKARJUNA *et al.*, 2012).

Dentre os microrganismos envolvidos, as bactérias normalmente são as mais envolvidas, podendo ser gram-positivas, gram-negativas, assim como anaeróbicas, sendo normalmente não patogênicas para indivíduos hígidos, mas associadas a condições de imunossupressão em indivíduos suscetíveis (LIMA *et al.*, 2019). De acordo com Molla *et al.* (2023), vários fatores de risco clínicos que podem resultar em fraqueza no estado imunológico de um paciente são frequentemente vistos, incluindo insuficiência renal crônica, obesidade e imunodeficiência,

como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A gangrena de Fournier foi descrita inicialmente como uma doença que afeta o indivíduo jovem do sexo masculino, mas teve seu perfil epidemiológico alterado recentemente. A mortalidade persiste com índices variáveis, porém elevados, de mortalidade, oscilando de 40 a 67% (CARDOSO & FÉRES, 2007). Conforme Azevedo *et al.* (2016), a doença ocorre em qualquer faixa etária, podendo afetar ainda crianças, sendo relatada na literatura maior incidência em indivíduos com idade de 30 a 50 anos.

A escolha sobre a temática desenvolvida é de extrema importância, haja vista que é uma condição potencialmente fatal. Embora seja rara, o conhecimento adequado sobre a indicação dos sinais e sintomas mostra-se primordial para intervir na progressão do processo infeccioso, a fim de evitar a progressão da gangrena de Fournier e impedir desfechos mais desfavoráveis aos indivíduos afetados. Desse modo, o objetivo deste capítulo é abordar sobre a gangrena de Fournier, detalhando seus aspectos clínicos e as possíveis intervenções que podem ser realizadas para um bom prognóstico para os portadores acometidos.

ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA

A síndrome de Fournier é uma infecção multimicrobiana que resulta em uma fasciíte necrosante afetando as regiões perineal, perianal, genital e abdominal, sendo mais prevalente no sexo masculino. A doença tem seu início após os pacientes desenvolverem uma infecção de tecidos moles nas regiões supracitadas, costumeiramente seguida de edema, eritema, crepitação ou necrose. Quando ocorre comprometimento do sistema imunológico devido a condições como diabetes mellitus, síndrome da

imunodeficiência adquirida, doenças cardiovasculares e tabagismo, as bactérias têm maior facilidade para se disseminar nos tecidos a partir dos pontos de entrada, afetando áreas profundas da pele e camadas superficiais dos músculos (CARMO *et al.*, 2023).

Uma vez que a infecção tenha se instaurado, ela se espalha rapidamente através da continuidade anatômica existente entre as fáscias de revestimento. De início temos o dartos, uma camada de musculatura lisa que, nos homens, localiza-se abaixo da pele do escroto, sendo chamada de *túnica dartos*, e em mulheres, menos desenvolvida e localizando-se anatomicamente abaixo dos lábios maiores, sendo chamada de *dartos mulierbris*. O dartos por sua vez está em comunicação com a fáscia muscular superficial do períneo, conhecida como fáscia de Colles, que envolve os músculos da porção superficial do períneo. Ademais, a fáscia que reveste os corpos cavernosos do pênis é denominada fáscia de Buck (ou fáscia de Gallaudet). A fáscia de Colles do períneo mantém uma continuidade anatômica com a fáscia de Scarpa, que é uma camada de revestimento lamelar presente na parede abdominal. Essa comunicação entre as camadas de revestimento dartos, Colles, Buck e Scarpa desempenha um papel fundamental na rápida progressão do processo infeccioso, facilitando a disseminação da infecção da região períneo-genital para o pênis e a parede abdominal (LOPES *et al.*, 2021; LOPES & LOPES FILHO, 2022).

Tendo ocorrido a bacteremia, a oclusão de vasos pela agregação plaquetária é facilitada por diferentes mecanismos relacionados a ações bacterianas. As bactérias aeróbicas provocam diretamente a agregação plaquetária e as bactérias anaeróbicas produzem uma enzima chamada heparinase, que interfere na função anticoagulante da heparina, favorecendo a agregação plaquetária. Além disso, a capacidade

dessas bactérias de produzir hidrogênio e nitrogênio resulta no fenômeno da crepitação, perceptível nas primeiras 48 horas. Outro fator importante é a ação trombogênica das endotoxinas produzidas por bactérias gram-negativas, desencadeando respostas inflamatórias e ativando a cascata de coagulação, resultando na formação de trombos. Além disso, a hialuronidase, produzida por bactérias como estreptococos, estafilococos e bacteroides, é capaz de despolimerizar o ácido hialurônico presente no tecido conjuntivo, levando à destruição tissular e agravando ainda mais o processo patológico. Outras enzimas, como estreptodornases e estreptoquinases produzidas pelo estreptococo, também contribuem para a degradação dos tecidos afetados, enquanto os bacteroides são capazes de inibir a fagocitose, propiciando a proliferação de microrganismos (LOPES *et al.*, 2021; CARDOSO & FÉRES, 2007).

A formação de microtrombos nos vasos sanguíneos que irrigam as fáscias leva à ocorrência de edema tecidual e infiltração de leucócitos. Esses eventos contribuem para a redução do fluxo sanguíneo na região afetada, resultando em isquemia e eventual necrose das fáscias e tecido subcutâneo que ocorrem antes do acometimento da epiderme, levando por fim à gangrena característica da síndrome de Fournier. Segundo estudos, a necrose tecidual pode progredir a uma velocidade de 2 a 3 centímetros por hora. A isquemia resultante também causa danos aos nervos, inicialmente causando dor, mas posteriormente levando à perda da sensibilidade na área afetada. Se não tratada, a gangrena de Fournier pode progredir com sepse, dada sua origem polimicrobiana, sendo seguida de falência múltipla de órgãos, em decorrência da hipoperfusão sistêmica, levando, por fim, ao óbito (CARMO *et al.*, 2023).

ETIOLOGIA

A síndrome de Fournier tem uma causa identificável em aproximadamente 95% dos casos. A porta de entrada inicial mais comum é o trauma local ou a extensão do trato urinário ou uma infecção perianal. Os locais de origem mais comuns são infecções uretrais, anorretais e cutâneas, que mais tarde se espalham para a parede abdominal, causando trombose vascular (secundária à endarterite obliterante) e resultando na flora microbiana normal para penetrar nos espaços estéreis por dissecação fascial (SHYAM & RAPSANG, 2013). As bactérias geralmente encontradas nessa infecção incluem:

- Bactérias aeróbicas: *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Bactérias anaeróbicas: *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*

- Outros microrganismos: *Candida spp.*, vírus do *Herpes simplex*.

De acordo com a literatura, as causas mais associadas em pacientes do sexo masculino incluem abscesso perirretal, seguido de carbúnculo escrotal e hemorroida trombosada. Também foram relatados após cirurgia para úlcera duodenal perfurada, perfuração de corpo estranho no reto, doença inflamatória intestinal, vasectomia, circuncisão, injeção intracavernosa de cocaína, piercing genital, lesão coital, mutilação genital e queimaduras de terceiro grau. Nas mulheres, os locais de origem comuns são abscesso de Bartholin, feridas vulvares e perineais, episiotomia, histerectomia e aborto séptico, circuncisão, abscessos de pele perineal, trauma, picadas de insetos, cirurgias ou procedimentos invasivos na região perineal, instrumentação uretral, queimaduras e infecções sistêmicas (SHYAM & RAPSANG, 2013).

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento da gangrena de Fournier podem variar e incluem condições médicas subjacentes, comportamentos de risco e fatores predisponentes que de uma forma geral, culminam com uma diminuição da imunidade do hospedeiro (SHYAM & RAPSANG, 2013).

- Diabetes mellitus: é uma das comorbidades mais associadas à gangrena de Fournier (20-70%). A condição está relacionada a uma redução da resposta imunológica e à dificuldade na cicatrização de feridas, tornando os indivíduos mais suscetíveis a infecções graves.

- Obesidade: o excesso de peso pode levar a uma diminuição do suprimento sanguíneo para a região genital e perineal, predispondo a infecção.

- Imunossupressão: indivíduos com sistema imunológico enfraquecido, como aqueles que passaram por transplante de órgãos. Uma causa menos comumente relatada é o transplante de medula óssea em pacientes com malignidade da medula óssea. A razão para isso pode ser que o estado imunossupressor desses pacientes favorece infecções bacterianas, virais e fúngicas.

- Alcoolismo e tabagismo: O consumo excessivo de álcool e o tabagismo crônico podem afetar negativamente o sistema imunológico e a cicatrização de feridas, aumentando o risco de infecção.

- Cirurgias urogenitais, trauma ou lesões na região genital: procedimentos cirúrgicos na região genital ou perineal, como cirurgias de próstata, retal ou urogenitais, lesões, cortes, abrasões ou trauma na área genital ou perineal podem facilitar a entrada de bactérias e o desenvolvimento da infecção.

- Uso de cateteres urinários: a presença de cateteres urinários de longo prazo aumenta o risco de infecções do trato urinário, que podem se espalhar para a região genital e perineal.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A principal característica da gangrena de Fournier é sua presença na região urogenital (CHERNYADYEV *et al.*, 2018). A apresentação pode ser insidiosa (PORRU & CHESSA, 1991), com a doença evoluindo de maneira rápida com drenagem de líquido com aspecto de água suja e odor fétido. Tecidos e músculos também podem sofrer necrose, com tecidos subcutâneos e músculo dartos passíveis de serem acometidos (EKE, 2000).

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

O diagnóstico da gangrena de Fournier é prioritariamente clínico, mas exames complementares podem ser solicitados em casos de dúvida diagnóstica (CHERNYADYEV *et al.*, 2018).

A aplicação de escores na prática clínica auxiliam na confirmação de uma possível fasciíte necrotizante, como o indicador de risco laboratorial para fascite necrotizante (LRINEC), e na determinação de probabilidade de mortalidade do paciente com gangrena de Fournier, como índice de gravidade de gangrena de Fournier (FGSIS) (LEWIS *et al.*, 2021).

De acordo com Singh *et al.* (2016) e Lewis *et al.* (2021), o LRINEC é uma escala baseada em biomarcadores laboratoriais utilizada para diferenciar uma fasciíte necrotizante de outras infecções teciduais. A partir de 7 pontos, o

paciente é classificado como alto risco para fascite necrotizante (**Tabela 21.1**).

Já o FGSIS é um escore de estratificação de risco composto por nove parâmetros clínicos: creatinina sérica, potássio, hematócrito, temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, sódio sérico, bicarbonato sérico e contagem de glóbulos brancos. Cada parâmetro é avaliado de 0 a 4 pontos, sendo a soma dos pontos proporcional à gravidade do quadro do paciente. Alguns estudos relatam que para cada ponto aumentado nesse índice, confere-se um aumento de 32% na taxa de mortalidade e no tempo de permanência hospitalar maior que 25 dias (**Tabela 21.2**) (FERRETTI *et al.*, 2017).

Tabela 21.1. Indicador de risco laboratorial para fascite necrotizante (LRINEC)

Parâmetro	Valores	Pontos
Hb (g/dL)	> 13,5	0
	11-13,5	1
	< 11	2
Leucócitos (x10 ⁶ /L)	< 15	0
	15-25	1
	> 25	2
Sódio (mmol/L)	< 135	2
Creatinina (mg/dL)	> 1,6	2
Glicose (mg/dL)	> 180	1
Proteína C reativa (mg/L)	> 150	4

Legenda: Pontuação < 5 = 50% risco; 6-7 = risco intermediário; > 8 = > 75% de risco. **Fonte:** BECHAR *et al.*, 2017.

Tabela 21.2. Índice de gravidade de gangrena de Fournier (FGSIS)

Pontuação	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	> 41	39-40	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
FC	> 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	< 39
FR	> 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	< 5
Na sérico	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	< 110
K sérico	> 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	< 2,5

Creatinina	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	<0,6	-	-
Hematócrito	> 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1
Bicarbonato de sódio	> 52	41-51,9	-	32-40,9	22-31,9	-	18-21,9	15-17,9	< 15

Legenda: Pontuação maior que 9 indica 75% de mortalidade pela doença. **Fonte:** BECHAR *et al.*, 2017.

Em relação aos métodos de imagem, podem ser solicitados: radiografia, ultrassom, TC e RNM. A radiografia geralmente apresenta um enfisema subcutâneo que se estende da região perineal e genital até a região inguinal por meio da visualização de gás nos tecidos profundos. Ainda, é possível observar um edema significativo do tecido escrotal (SINGH *et al.*, 2016). Já a ultrassonografia é uma ferramenta fácil e rápida de ser aplicada à beira-leito para confirmação da presença de enfisema subcutâneo por meio da visualização de uma sombra “suja” decorrente de uma reverberação do gás presente nos tecidos. Além disso, também pode visualizar o edema da parede escrotal. Esse método diagnóstico é preferível em relação à radiografia por ser bastante útil na diferenciação entre fascíte necrotizante e outras patologias na região escrotal (SINGH *et al.*, 2016). A tomografia computadorizada é considerada o método de escolha para identificar a origem da infecção e avaliar a extensão da doença, sendo bastante utilizada para planejar o desbridamento cirúrgico. Por fim, conforme Singh *et al.* (2016) e Lewis *et al.* (2021), outra opção de imagem seria a ressonância magnética, todavia, é um método indisponível na maioria dos locais e não apresenta superioridade em relação à tomografia computadorizada para avaliar a extensão da infecção.

TRATAMENTO

O tratamento da síndrome de Fournier requer um cuidado multidisciplinar. A parte central do

manejo da síndrome de Fournier é a ressuscitação rápida dos pacientes em estado crítico, uso da terapia antimicrobiana de largo espectro e, principalmente, a remoção cirúrgica do material necrótico. Algumas terapias adjacentes também se mostraram muito efetivas, as quais serão discutidas posteriormente e que não devem ser ignoradas no manejo da gangrena de Fournier (ZHANG *et al.*, 2022).

Cirurgia de emergência

A síndrome de Fournier é uma verdadeira emergência cirúrgica. A operação consiste na agressiva, radical e ampla remoção de tecido necrosado e gangrenoso. A equipe cirúrgica deve ser composta por urologista, cirurgião geral, cirurgião colorretal e gineco-obstetra, pois, apesar de ser predominante no sexo masculino, pode haver manifestações da síndrome em ambos os gêneros (LESLIE *et al.*, 2023). Ademais, é imprescindível a atuação do cirurgião plástico, haja vista que uma operação de retirada maciça dos tecidos vai mudar completamente a estética e anatomia do paciente, necessitando de uma reconstrução da área corporal afetada que será composta por enxertos de pele, retalhos locais, subcutâneos, escrotais e transposição dos testículos (ZHANG *et al.*, 2022).

O primeiro procedimento cirúrgico é seguido, dentro de 24 a 48 horas, pela troca de curativos com o intuito de monitorar a progressão da doença e prevenir sepse, além de prevenir a perda de retalhos e enxertos realizados previamente (BOUGHANMI *et al.*, 2021). De acordo com Singh *et al.* (2016), o procedimento é

essencial e deve ser realizado o mais rápido possível, pois estudos já demonstram que a demora, mesmo que de apenas algumas horas, impacta significativamente no risco de óbito.

Reposição de fluidos

A síndrome de Fournier causa repercussões fisiológicas imensas para o paciente, a exemplo de extravasamento do conteúdo capilar para o estroma celular causado pela lesão endotelial, redução do fluxo venoso e da perfusão na microcirculação, gerando hipotensão característica do choque séptico, o que, aliado a baixa ingestão hídrica e perda de fluidos pelo local da lesão, demonstra a necessidade imediata da reposição volêmica. É necessário melhorar o fluxo venoso, o débito cardíaco e o transporte de oxigênio para garantir oportunidades de intervenção cirúrgica, sendo recomendados 30 ml/kg de solução cristaloide dentro de três horas. Uma reposição volêmica adequada pode melhorar significativamente o manejo e o prognóstico dos pacientes com síndrome de Fournier (ZHANG *et al.*, 2022).

Antibioticoterapia

Em vista do grande número de patógenos que podem ser responsáveis pela infecção, torna-se necessária a seleção, de maneira empírica, de um número suficiente de antibióticos de amplo espectro, abordando bactérias gram-positivas, gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas (TARASCONI *et al.*, 2021). A terapia atual para a gangrena de Fournier deve conter carbapenêmicos ou inibidores da betalactamase com clindamicina, além da administração vancomicina na suspeita de *Staphylococcus aureus* resistentes (ZHANG *et al.*, 2022).

- Carbapenêmicos (Imipenem, Meropenem e Ertapenem)

OU

- Piperacilina + Tazobactam (3.375 g IV a cada 6 horas ou 4.5 g IV a cada 8 horas)

+

Clindamicina (600 a 900 mg IV a cada 8 horas)

+

Vancomicina (15 a 20 mg/kg a cada 8/12 horas)

Terapia de oxigênio hiperbárica

A hipóxia é um dos principais fatores que dificultam a regeneração das lesões em pacientes afetados pela síndrome de Fournier (ZHANG *et al.*, 2022). Tal condição, causada pela trombose dos vasos arteriais, gera isquemia e necrose (LEWIS *et al.*, 2021). Conforme Singh *et al.* (2016), a Terapia Hiperbárica de Oxigênio (HBOT) aumenta a pressão parcial de oxigênio nos tecidos, promovendo a resolução de algumas lesões. Ademais, a hipóxia cria um ambiente perfeito para o desenvolvimento de bactérias anaeróbicas nos tecidos do paciente, prejudicando seu prognóstico, sendo este método terapêutico extremamente relevante no tratamento multidisciplinar da síndrome de Fournier pelos seus efeitos bactericidas (TARASCONI *et al.*, 2021). Contudo, estudos já demonstram que a HBOT pode ser responsável por um maior tempo de permanência hospitalar e uma maior mortalidade dos pacientes, logo, é papel da equipe de saúde avaliar a relação risco-benefício do método.

COMPLICAÇÕES

As complicações relatadas sobre a síndrome de Fournier são insuficiência renal, insuficiência respiratória, síndrome da angústia, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, sepse, infecção do trato urinário, acidente vascular cerebral e trombose de membros inferiores. Tal situação evidencia que as intercorrências decorrentes dessa síndrome podem afetar diversas partes do

organismo dos indivíduos, interferindo fortemente na qualidade e longevidade de vida, se não tratadas adequadamente. Além disso, existem complicações relacionadas à cirurgia tratativa da doença, como infecções da ferida, complicações relacionadas ao estoma, ílio prolongado e eventração ou evisceração, as quais evidenciam que é uma intervenção delicada que deve ser minuciosamente analisada e planejada (SHYAM & RAPSANG, 2013).

Por fim, em relação às complicações de longo prazo, evidencia-se dor, presente em cerca de 50% dos pacientes, função sexual prejudicada, como desvio peniano, torção, perda de sensibilidade, ou incômodo durante a ereção. No entanto, a maioria dos pacientes relata uma resposta satisfatória em relação à qualidade de vida após tratamento adequado, sobretudo à recuperação cirúrgica (SHYAM & RAPSANG, 2013).

PROGNÓSTICO

O prognóstico da síndrome de Fournier será determinado por dois aspectos principais: a precocidade do diagnóstico e a realização de um tratamento adequado. Casos em que o tratamento é iniciado em até quatro dias após as manifestações clínicas estão diretamente ligados a um bom prognóstico. Já os pacientes que iniciaram o tratamento após seis dias de manifestações tiveram um prognóstico ruim, associado a altos índices de letalidade (até 67% dos casos). Além disso, a presença de comorbidades, especialmente o diabetes mellitus tipo 2, está associada a um pior prognóstico (MEHL *et al.*, 2010).

Uma medida de avaliação do prognóstico está descrita na literatura. A proposta baseia-se na avaliação de uma série de fatores no momento da admissão e no sétimo dia de internação hospitalar. Os critérios estão dispostos no **Quadro 21.1** a seguir:

Quadro 21.1. Avaliação de fatores na admissão e no 7º dia de internação

Admissão	7º dia de internação hospitalar
Idade	Contagem de leucócitos
Hematócrito	Plaquetas
Nível sérico de ureia	Potássio
Albumina	Bicarbonato
Fosfatase alcalina	Proteínas totais
Colesterol	Albumina
	Desidrogenase láctica

Dos fatores observados na recepção do paciente, observou-se que a idade avançada, o hematócrito baixo, a hipoalbuminemia e os elevados níveis de ureia e de fosfatase alcalina estavam mais associados a uma evolução ruim. Além disso, desenvolvimento de falência renal, falência hepática e processo de sepse no decorrer da internação também estão associados a um pior prognóstico (CUSTODIO *et al.*, 2020).

Dessa forma, pode-se observar que o prognóstico da síndrome de Fournier engloba a avaliação de uma série de parâmetros no processo de evolução do paciente, no entanto, assim como na maioria das patologias, o diagnóstico precoce e o manejo adequado do paciente ainda são as principais armas para combater os altos índices letalidade após o estabelecimento da patologia.

PREVENÇÃO

Uma vez que a síndrome de Fournier é causada por bactérias gram-positivas, gram-negativas ou anaeróbias que são encontradas naturalmente na região genital (SALLAMI *et al.*, 2012; KUCHINKA *et al.*, 2019), é importante adotar medidas que evitem sua proliferação, sobretudo nas populações de alto risco, sendo importante manter a higiene correta

da região genital, além de evitar alimentos ricos em açúcar, pois podem favorecer o desenvolvimento bacteriano e processos inflamatórios.

Segundo Kuchinka *et al.* (2019), é importante evitar os fatores de risco para a gangrena de Fournier. É importante que, sobretudo indivíduos do sexo masculino, diabéticos, hipertensos, etilistas, portadores de neoplasias malignas, cardiopatas ou pessoas imunossuprimidas busquem ter uma alimentação saudável, evitem o consumo de bebidas alcoólicas ou drogas, além de não fazer uso de antibióticos sem indicação médica para evitar resistência bacteriana aos fármacos. Tais medidas visam evitar surgimento e eventuais complicações da doença, uma vez que, apesar de sua incidência ser rara, sua taxa de mortalidade é alta (20-40%), podendo atingir 80%, uma vez que o tratamento é difícil em alguns casos.

CONCLUSÃO

Em resumo, este estudo abordou a síndrome de Fournier, uma condição rara, porém grave, caracterizada por infecção necrosante dos tecidos moles na região genital e perineal. Durante a pesquisa, examinamos as causas, os fatores de risco, os sintomas e as estratégias de tratamento para enfrentar essa síndrome devastadora. Dessa maneira, é notória a importância do diagnóstico precoce, tratamento imediato e da colaboração multidisciplinar para melhorar os resultados clínicos dos pacientes afetados pela síndrome de Fournier.

Identificou-se que a síndrome de Fournier geralmente se desenvolve em indivíduos com fatores de risco, como diabetes, obesidade, imunossupressão e doenças do trato urinário. A pronta identificação desses fatores de risco e o conhecimento dos sintomas associados à síndrome são cruciais para um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.

No que diz respeito às opções de tratamento, analisamos a importância da terapia antimicrobiana de amplo espectro, desbridamento cirúrgico e suporte clínico intensivo. A abordagem multidisciplinar envolvendo cirurgiões, infectologistas, urologistas e outros especialistas é fundamental para oferecer um tratamento abrangente e melhorar a sobrevivência dos pacientes.

Além disso, ressalta-se a importância da conscientização sobre a síndrome de Fournier entre profissionais de saúde e o público em geral. A disseminação do conhecimento sobre sintomas, fatores de risco e ações preventivas pode levar a um diagnóstico mais rápido, reduzindo o risco de complicações e melhorando o prognóstico dos pacientes afetados.

Em conclusão, a síndrome de Fournier é uma condição clínica grave que requer atenção imediata. Através do diagnóstico precoce, tratamento multidisciplinar e conscientização adequada, podemos oferecer melhores perspectivas aos pacientes afetados por essa síndrome, melhorando sua qualidade de vida e reduzindo a morbidade e a mortalidade associadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEVEDO, C.C.S.F. *et al.* Síndrome de Fournier: um artigo de revisão. *Revista Eletrônica do UNIVAG*, n. 15, p. 70, 2016.
- BOUGHANMI, F. *et al.* Fournier's gangrene: its management remains a challenge. *The Pan African Medical Journal*, v. 38, 2021.
- CARDOSO, J.B. & FÉRES, O. Gangrena de Fournier. *Medicina*, v. 40, p. 493, 2007.
- CARMO, G.A.S. *et al.* Gangrena de Fournier: revisão sobre o diagnóstico e a fisiopatologia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. v. 23, e12601, 2023.
- COSTA, I.M.C. *et al.* Fascíte necrosante: revisão com enfoque nos aspectos dermatológicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 79, p. 211, 2004.
- CHERNYADYEV, S.A. *et al.* Fournier's gangrene: literature review and clinical cases. *Urologia Internationalis*, v. 101, p. 91, 2018.
- CUSTODIO, S.A.A.S. *et al.* Síndrome de Fournier: análise de um relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, p. 7569, 2020.
- EKE, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *British Journal of Surgery*, v. 87, n. 6, p. 718-728, 2000.
- FERRETTI, M. *et al.* Gangrena de Fournier: uma revisão e comparação de resultados de 2009 a 2016. *Avanços no Tratamento de Feridas*, v. 6, p. 289, 2017.
- KUCHINKA, J. *et al.* Fournier's gangrene: challenge for surgeon. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, v. 92, 2019.
- LESLIE, S.W. *et al.* Fournier gangrene. *StatPearls*, 30 may 2023.
- LEWIS, G.D. *et al.* Diagnóstico e tratamento da gangrena de Fournier: uma revisão sistemática. *Cureus*, v. 13, e18948, 2021.
- LIMA, F.L.O. *et al.* Síndrome de Fournier e sua potencial variabilidade microbiológica. *Visão Acadêmica*, v. 20, 2019.
- LOPES, L.C. & LOPES FILHO, R. Aplicação do ultrassom point of care e relevância da anatomia na fasciíte necrosante. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 37, p. 76, 2022.
- LOPES, L.C. *et al.* Fascíte necrosante de Fournier. *Revista Eletrônica do UNIVAG*, n. 26, p. 155, 2021.
- LOPES FILHO, R. *et al.* Técnica de tunelização do testículo exposto e importância do conhecimento da anatomia na gangrena de Fournier. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7. p. 34, 2021.
- MALLIKARJUNA, M.N. *et al.* Fournier's gangrene: current practices. *ISRN Surgery*, v. 2012, 2012.
- MEHL, A.A. *et al.* Manejo da gangrena de Fournier: experiência de um Hospital Universitário de Curitiba. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 37, 2010.
- MOLLA, Y.D. *et al.* Fournier's gangrene with retroperitoneal extension, a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 105, p. 107984, abr. 2023.
- PORRU, D. & CHESSA, Pasquale. Fournier's disease: report of a case and review of the literature. *Archivos Espanoles de Urologia*, v. 44, p. 1029, 1991.
- SALLAMI, S. *et al.* Fournier's gangrene: what are the prognostic factors? Our experience with 40 patients. *La Tunisie Medicale*, v. 90, p. 708, 2012.
- SHYAM, D.C. & RAPSANG, A.G. Fournier's gangrene. *The Surgeon*, v. 11, p. 222, 2013.
- SINGH, A. *et al.* Gangrena de Fournier: uma revisão clínica. *Arquivo Italiano di Urologia e Andrologia*, v. 88, p. 157, 2016.
- TARASCONI, A. *et al.* Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 16, p. 48, 2021.
- VAZ, I. Fournier gangrene. *Tropical Doctor*, v. 36, p. 203, 2006.
- ZHANG, K.F. *et al.* Progress in multidisciplinary treatment of Fournier's gangrene. *Infection and Drug Resistance*, v. 15, p. 6869, 2022.

CAPÍTULO 22

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS EM QUADROS DE DIARREIA CRÔNICA

ÍTALO DE SOUZA PORTO¹
ADRIELY OLIVEIRA QUINTELA¹
ALLISON DIÊGO DA SILVA BEZERRA¹
BRUNO CASTRO SILVA¹
DELMARKS EVERTON ALMEIDA¹
ELLEN DAYANE DANTAS RODRIGUES¹
IURE JONNES BOTAFOGO DAMASCENO BATISTA SANTOS¹
JOÃO VICTOR LIBERALINO COSTA¹
LETÍCIA NOGUEIRA FALCÃO DO CARMO¹
LUIZ MARCIO DE ALMEIDA ARARUNA FILHO¹
MARIA VALQUÍDIA NOGUEIRA PESSOA¹
PEDRO ROBSON COSTA PASSOS¹
YURE NICKSON DO NASCIMENTO DE ARAUJO¹
ANNYA COSTA ARAÚJO DE MACEDO GOES²
LARA BURLAMAQUI VERAS³

¹ Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC).

² Docente - Departamento de Cirurgia, Serviço de Cirurgia Digestiva, Universidade Federal do Ceará (UFC).

³ Docente - Departamento de Cirurgia, Serviço de Coloproctologia, Universidade Federal do Ceará (UFC).

Palavras-chave
Diarreia; Intestino; Coloproctologia.

INTRODUÇÃO

A diarreia crônica é caracterizada como uma disfunção contínua, durante um período mínimo de quatro semanas, na consistência das fezes em relação ao estado normal, manifestando-se por fezes amolecidas, que se situam entre os tipos 5 e 7 na escala de fezes de Bristol (exposta no **Quadro 22.1**), acompanhada de uma frequência de evacuação superior a três vezes por dia (BONIS *et al.*, 2022).

Quadro 22.1. Escala de fezes de Bristol

Grau	Aspecto das fezes
1	“Bolas” duras e separadas
2	Em forma de salsicha, dura e granulosa
3	Em forma de salsicha, com fissuras na superfície
4	Em forma de salsicha, lisa e suave
5	Pedaços separados, macios e com bordas nítidas
6	Pastosa, com pedaços moles e com bordas mal definidas
7	Totalmente líquida

Estima-se que essa condição afeta cerca de 5% da população mundial por ano, acarretando em diminuição da qualidade de vida dos pacientes e em elevados custos, diretos e indiretos, à economia mundial (KHURANA *et al.*, 2021).

Nesse cenário, o objetivo deste capítulo é listar os diagnósticos diferenciais desse quadro,

a fim de aprimorar o manejo clínico desses casos.

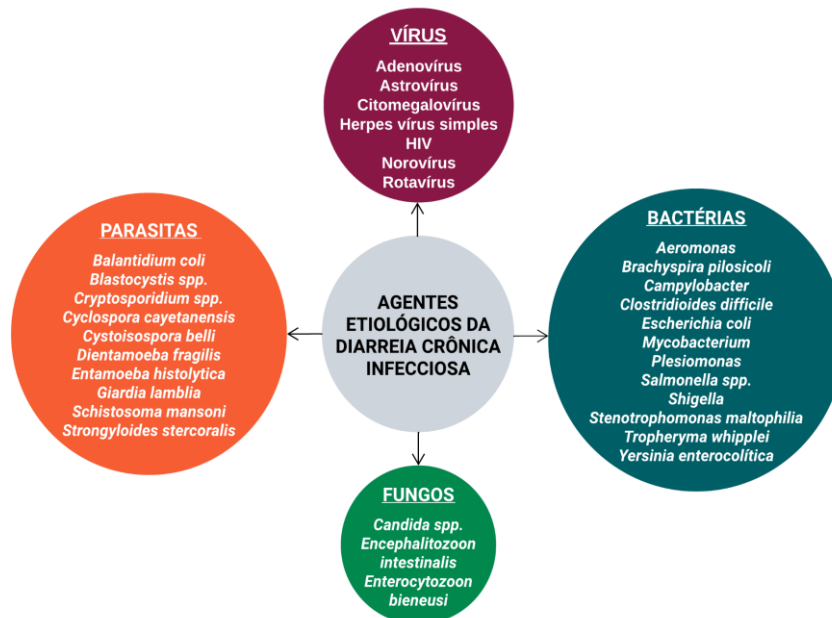
INFECÇÕES

Há muitos patógenos envolvidos na diarreia crônica de etiologia infecciosa, sendo os principais listados a seguir, na **Figura 22.1**.

Conforme Garcia *et al.* (2017), um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de quadros de diarreia crônica de origem infecciosa é a precariedade das condições hidrossanitárias, geralmente correlacionada a um baixo nível socioeconômico. Essa associação ocorre devido ao contato frequente entre fezes e as fontes de água e alimentação nesses cenários, o que predispõe a disseminação de parasitas com ciclos de vida relacionados à transmissão via fecal-oral.

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) também é um fator de risco (LIMA *et al.*, 2019). Pessoas que convivem com o HIV, principalmente as que possuem HIV mais avançado ou que já manifestam a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), têm maior risco de desenvolver diarreia crônica. Os agentes etiológicos comumente associados a esses indivíduos podem depender do grau de imunocomprometimento do hospedeiro, sendo possível, em casos avançados, a infecção oportunista por microrganismos que normalmente não causam diarreia crônica em pacientes imunocompetentes (WILCOX *et al.*, 2023).

Figura 22.1. Principais agentes etiológicos associados à diarreia crônica infecciosa



Fonte: AHUJA *et al.*, 2022; BURGERS *et al.*, 2020; GARCIA *et al.*, 2017; GÓMEZ-ESCUADERO & REMES-TROCHE, 2021; KHURANA *et al.*, 2021; NATARO *et al.*, 2023; VECCHIO *et al.*, 2021; WILCOX *et al.*, 2023.

Devido à imunossupressão induzida, receptores de órgãos transplantados e pacientes submetidos a terapias imunomoduladoras biológicas (em casos, por exemplo, de doença de Crohn, artrite reumatoide ou psoríase) também possuem maior risco de sofrer quadros mais complicados de diarreia (GARCIA *et al.*, 2017).

Conforme Santos *et al.* (2014), o uso de determinados antibióticos também é um fator de risco, pois alguns desses fármacos podem acarretar em um desbalanço na microbiota intestinal, propiciando um ambiente favorável a infecções intestinais, o que será explicado adiante neste capítulo.

Ademais, é válido ressaltar que, em algumas etiologias específicas, pode haver outros fatores de risco adicionais. Para exemplificar, há maior chance de ocorrer tuberculose (TB) intestinal, a qual é uma possível causa de diarreia crônica, em pacientes com fatores de risco associados à TB em geral; a saber: moradia em condições superlotadas, baixo status socioeconômico, desnutrição, imunossupressão, contato com indi-

víduos bacilíferos, uso abusivo de álcool e consumo de tabaco (JABBAR *et al.*, 2022).

Diante de quadros de diarreia crônica de origem infecciosa, alguns fatores podem favorecer a suspeita diagnóstica de determinados agentes etiológicos. Por exemplo, conforme Garcia *et al.* (2017), a *Giardia lamblia* está associada a fezes aquosas, mal-cheirosas e abundantes, enquanto a disenteria está associada, dentre outros patógenos, a *Entamoeba histolytica* e *Balantidium coli*.

No entanto, em geral, a principal dificuldade para um diagnóstico assertivo e precoce em quadros de diarreia crônica de origem infecciosa reside na inespecificidade da sintomatologia manifestada pelos pacientes (KHURANA *et al.*, 2021). Nesse cenário, em muitas ocasiões, a utilização de exames complementares é essencial à formulação precisa do diagnóstico.

O principal método laboratorial utilizado para a realização de diagnósticos de parasitoses intestinais é a microscopia óptica convencional de amostras fecais. Entretanto, é importante salientar que essa avaliação apresenta limi-

tações. Uma delas é a possibilidade de haver confusão de artefatos ou de microrganismos comensais com patógenos. Além disso, a microscopia óptica convencional, muitas vezes, não permite uma distinção precisa entre alguns tipos de parasitas presentes, mesmo por profissionais experientes (KHURANA *et al.*, 2021).

Além da microscopia óptica, múltiplos exames complementares têm sido desenvolvidos para a investigação etiológica desses quadros. Alguns exemplos estão listados a seguir, no **Quadro 22.2**.

Quadro 22.2. Exames complementares usados para investigar causas infecciosas de diarreia crônica

Teste	Uso recomendado
Ensaio imunoenzimático de <i>Giardia/Cryptosporidium</i>	Probabilidade de infecção por <i>Giardia</i> ou por <i>Cryptosporidium</i>
Examinação de ovo e parasita (O&P)	Predominantemente, quando o paciente visitou uma área onde parasitas além do <i>Giardia</i> são endêmicos
Baermann, cultura em placa de ágar ou Harada-Mori	Quando o resultado do O&P for negativo em um paciente imunocomprometido sintomático com suspeita de estrogiloidíase
Coloração ácido-resistente modificada	Quando há suspeita de <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> ou <i>Cystoisospora</i> com base na exposição e no status imunológico
Coloração tricrômica modificada	Deteção de microsporidiose, a qual afeta principalmente hospedeiros imunocomprometidos
Preparação de fita adesiva para oxiúros	Coletar ovos da pele perianal
Painéis moleculares multiplex	Deteção ampla de patógenos parasitários, como <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> e <i>E. histolytica</i>
Amplificação de ácido nucléico das fezes	Deteção de infecção por <i>Clostridioides difficile</i>

Fonte: GARCIA *et al.*, 2017; BURGERS *et al.*, 2020.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII) podem ser subdivididas em duas grandes desordens: doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). A DC é caracterizada por uma inflamação transmural, podendo afetar qualquer parte do TGI, desde a boca até a região perianal. Em contraste, a RCU é caracterizada por uma inflamação que se restringe à camada mucosa, tipicamente afetando o reto, podendo se estender, de forma contínua, para áreas mais

proximais do cólon (PEPPERCORN *et al.*, 2022a; PEPPERCORN *et al.*, 2022b).

Dentre os principais sintomas da DC, estão: dor abdominal, diarreia (com ou sem sangramento), fadiga e perda de peso. Além desse quadro sintomatológico, os pacientes com DC podem evoluir com diversas manifestações gastrointestinais (por exemplo, fístulas, abscessos/flegmões, doenças perianais, úlceras aftosas orais, odinofagia, disfagia, dor epigástrica, náuseas e vômitos pós-prandiais) e extraintestinais (por exemplo, artrite, uveíte, irite, episclerite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, lesões na vulva, colangite esclerosante primária

e outras doenças hepatobiliares, acometimento pulmonar, osteopenia, cálculos renais de oxalato de cálcio e de ácido úrico e, até mesmo, amiloidose secundária) (PEPPERCORN *et al.*, 2022a). Pacientes acometidos pela RCU também podem apresentar algumas manifestações extraintestinais (PEPPERCORN *et al.*, 2022b).

Na RCU, os indivíduos geralmente apresentam quadro de diarreia, a qual pode ser sanguinolenta, acompanhada por sintomas como cólicas abdominais, urgência fecal, tenesmo retal e incontinência fecal. Em pacientes cujas lesões são localizadas predominantemente na região colorretal distal, pode ocorrer constipação

associada a episódios frequentes de eliminação de sangue e muco. Além disso, os pacientes podem manifestar febre, fadiga, anemia, perda de peso, hipotensão, taquicardia, palidez, edema periférico, redução da gordura subcutânea e evidências de atrofia muscular, bem como apresentar quadros de sangramento severo, perfuração do cólon, colite fulminante e megacólon tóxico (PEPPERCORN *et al.*, 2022b).

Para estratificar a severidade da RCU, foi confeccionada a seguinte classificação, exposta no **Quadro 22.3**.

Quadro 22.3. Classificação de Montreal quanto à severidade da RCU

Severidade	Definição
S0 (remissão clínica)	Assintomático
S1 (RCU leve)	Evacuação ≤ 4 vezes/dia (com ou sem sangue), ausência de qualquer comprometimento sistêmico e normalidade dos marcadores inflamatórios (VHS)
S2 (RCU moderada)	Evacuação > 4 vezes/dia, mas com sinais mínimos de toxicidade sistêmica
S3 (RCU severa)	Evacuação ≥ 6 vezes/dia (com sangue), frequência de pulso ≥ 90 bpm, temperatura ≥ 37.5 °C, hemoglobina < 10.5 g/100 ml, e VHS ≤ 30 mm/h

Legenda: VHS: velocidade de hemossedimentação. **Fonte:** SATSANGI *et al.*, 2006.

É importante ressaltar que a DC e a RCU compõem 80-90% dos diagnósticos de DII, sendo os 10-20% restantes causados por colites microscópicas, doença de Behçet ou enterocolite eosinofílica (LIMA *et al.*, 2019).

A colite microscópica (CM) é uma doença inflamatória crônica do cólon que ocorre tipicamente em pacientes na meia-idade e, mais comumente, no sexo feminino. Os pacientes com CM sofrem quadro de diarreia aquosa e sem sangue, o qual pode estar associado a urgência fecal, incontinência fecal, diarreia noturna, dor abdominal, perda de peso e manifestações extraintestinais, como artralgia, artrite ou uveíte. Durante a colonoscopia do paciente com CM, normalmente, não há alterações macroscópicas perceptíveis. Desse modo, é necessária, para o

estabelecimento do diagnóstico dessa patologia, a análise histopatológica das biópsias de mucosa colônica coletadas durante a colonoscopia (DIETRICH, 2022).

DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca é uma condição autoimune, caracterizada pela intolerância aos componentes do glúten. A patogênese da doença celíaca envolve uma resposta imune desregulada mediada por células T em resposta à exposição ao glúten, resultando em lesões imunomediadas no intestino delgado. Essas lesões são mais prevalentes em indivíduos com predisposição genética, notadamente aqueles portadores dos genes HLA-DQ2 e HLA-DQ8 (MARQUES *et al.*, 2022)

O consumo de grãos de cereais que contêm glúten, a exemplo do trigo, do centeio e da cevada, desencadeia uma resposta inflamatória, mediada pelos sistemas imunes inato e adaptativo. Essa resposta é caracterizada pela infiltração de células do sistema imunológico na lâmina própria e no epitélio intestinal, resultando em inflamação crônica e em atrofia das vilosidades intestinais (SCHUPPAN *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a sintomatologia apresentada pelo indivíduo afetado pela doença celíaca pode ser constituída por diversas manifestações gastrointestinais, com a diarreia sendo a mais prevalente (LEBWOHL & RUBIO-TAPIA, 2021). É fundamental destacar a possibilidade de, no quadro clínico do paciente, a doença celíaca estar associada a manifestações extraintestinais, o que pode contribuir para a suspeita diagnóstica. Dentre essas manifestações, incluem-se: dermatite herpetiforme, glossite atrófica, distúrbios do metabolismo ósseo, anemia ferropriva, hipoesplenismo e algumas patologias neuropsiquiátricas (SCHUPPAN *et al.*, 2023).

De acordo com Lima *et al.* (2019), há, além da doença celíaca, outras doenças relacionadas ao trigo e ao glúten que podem cursar com diarreia crônica. Entre elas estão a alergia ao trigo, uma resposta imunológica mediada por imunoglobulina E (IgE) contra as proteínas encontradas nos produtos de trigo, e a sensibilidade ao glúten não celíaca, a qual difere da doença celíaca por, dentre outras características, não causar lesões permanentes ou deficiências nutricionais. É também importante citar que, conforme esses mesmos autores, há diarreia por alergia alimentar não apenas ao trigo, mas também a outros compostos.

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A síndrome do intestino irritável (SII) é um transtorno gastrointestinal crônico, de caráter

funcional, isto é, sem alterações anatômicas ou fisiológicas detectáveis em exames, o qual pode cursar com diversas manifestações clínicas relacionadas ao TGI, inclusive diarreia. O estudo da SII neste capítulo é essencial, pois, além de ter uma elevada prevalência, com uma taxa mundial estimada em cerca de 11,2%, pode ser debilitante e causar grandes prejuízos socioeconômicos (LIMA *et al.*, 2019).

De acordo com Lima *et al.* (2019), a fisiopatologia da SII é heterogênea e multifatorial, de natureza biopsicossocial. Nesse contexto, um aspecto importante da SII é a sua relação com o eixo cérebro-intestino e com a microbiota intestinal (CAMILLERI, 2021).

Conforme Wald *et al.* (2022), para a realização do diagnóstico de SII, é necessária a exclusão de patologias orgânicas subjacentes. Há alguns sinais de alarme que indicam disfunções orgânicas, sendo eles: idade do início do quadro maior do que 50 anos; histórico familiar de DII ou de câncer colorretal; perda de peso inexplicável; sangramento retal ou melena; diarreia noturna; dor abdominal progressiva; anormalidades laboratoriais (por exemplo, anemia ferropriva ou elevação de proteína-C reativa, calprotectina fecal ou lactoferrina). É válido frisar que, apesar de indicarem causas orgânicas, esses fatores não necessariamente excluem a possibilidade diagnóstica de SII.

Como padronização do diagnóstico da SII, utilizam-se os critérios de Roma IV, que consistem em dor abdominal recorrente, em média, pelo menos 1 dia por semana, nos últimos 3 meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: relação com evacuação; associação com alteração na frequência evacuatória; associação com mudanças no formato (aparência) das fezes. Esses critérios devem estar preenchidos nos últimos 3 meses e o início dos sintomas deve ter ocorrido, pelo menos, 6 meses antes do diagnóstico (CAMILLERI, 2021).

A depender do padrão evacuatório predominante nos dias com alterações do hábito intestinal, a SII pode ser classificada em três subtipos: SII forma constipante (SII-C), SII forma diarreica (SII-D) ou SII forma mista (SII-

M) (**Quadro 22.4**). Há também pacientes que não se encaixam em nenhum desses critérios, sendo a condição denominada “SII não classificada” (SII-NC) (LIMA *et al.*, 2019).

Quadro 22.4. Classificação da SII por subtipos

Subtipo de SII	Padrão das evacuações, conforme a escala de Bristol
SII-C	> 25% das vezes Bristol 1-2, com < 25% das vezes Bristol 6-7
SII-M	> 25% das vezes Bristol 1-2 e > 25% das vezes Bristol 6-7
SII-D	> 25% das vezes Bristol 6-7, com < 25% das vezes Bristol 1-2

INTOLERÂNCIA À LACTOSE

A intolerância à lactose é uma condição clínica em que ocorrem sintomas gastrointestinais decorrentes da ingestão de alimentos que contenham esse composto. Esse diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes que apresentem inchaço abdominal, flatulências, náuseas, diarreia ou dor abdominal poucas horas após a ingestão, em quantidade significativa, de lactose, e que experimentem alívio desses sintomas após evitar o consumo desse dissacarídeo por cinco a sete dias (HAMMER & HÖGENAUER, 2022). Apesar de, atualmente, a prevalência global de casos confirmados de intolerância à lactose ser próxima de 57%, estima-se que a verdadeira prevalência possa ser de até 65%, sendo que essa taxa varia de acordo com a região geográfica e com a etnia das populações (CATANZARO *et al.*, 2021).

Conforme Hammer e Högenauer (2022), a intolerância à lactose, quando ocasionada pela digestão desse dissacarídeo, é oriunda da deficiência de lactase, a qual é uma enzima que hidrolisa a lactose em galactose e glicose, os quais, só então, podem ser absorvidos pelos enterócitos. Essa deficiência pode ser primária, sendo decorrente, principalmente, da não persistência dessa enzima ao longo do envelhecimento, ou secundária a doenças que afetem

áreas extensas da superfície da mucosa intestinal, resultando em diminuição da capacidade digestiva.

A gravidade dos sintomas da intolerância à lactose é subjetiva e depende de vários fatores, como a quantidade de lactase presente na mucosa intestinal, a composição da flora intestinal, a quantidade ingerida de alimentos contendo lactose, a motilidade gastrointestinal e a sensibilidade individual na percepção dos sintomas (CATANZARO *et al.*, 2021).

O teste respiratório do hidrogênio expirado é o método mais utilizado para diagnosticar a intolerância à lactose. Esse teste envolve a ingestão de uma solução contendo lactose pelo paciente, seguida por análises periódicas dos níveis de hidrogênio expirado ao longo de um determinado período de tempo. A detecção de uma concentração elevada deste gás na respiração pode indicar a produção de hidrogênio por bactérias, resultante da fermentação bacteriana da lactose não digerida (CATANZARO *et al.*, 2021).

Dentre os demais métodos diagnósticos, destaca-se o teste de tolerância à lactose. Esse exame mensura a absorção de lactose por intermédio da avaliação dos níveis de glicose após a administração oral de 50 g em adultos (ou de 2 g/kg em crianças) desse dissacarídeo, os

quais deverão, normalmente, estar baixos em pacientes com essa condição (HAMMER & HÖGENAUER, 2022).

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS E METABÓLICOS

Algumas doenças endócrino-metabólicas sistêmicas, como, por exemplo, o hiperti-reoidismo e o diabetes mellitus, podem cursar com diarreia crônica (GÓMEZ-ESCUADERO & REMES-TROCHE, 2021; LEE *et al.*, 2020).

No hipertireoidismo, há a elevação dos hormônios tireoidianos, o que, geralmente, acelera o metabolismo, incluindo a motilidade do TGI. Por conseguinte, cerca de 25% dos pacientes com hipertireoidismo sofrem diarreia (LEE *et al.*, 2020).

No diabetes mellitus, o estado de hiperglicemia sustentada provoca a perda de neurônios do SNE, gerando um distúrbio de motilidade e alterações na secreção ao longo do TGI. Além disso, podem ocorrer alterações na microbiota intestinal, resultando, dentre outros sintomas, em quadros de diarreia (MELDGAARD *et al.*, 2018).

NEOPLASIAS

Pacientes acometidos por neoplasias, devido à liberação de secreções pelo tumor, como muco, sangue ou substâncias bioativas (a exemplo, em tumores neuroendócrinos, da serotonina) podem sofrer diarreia.

Disfunções na secreção da bile e/ou de enzimas pancreáticas, causadas pelo envolvimento neoplásico das vias biliares e/ou do ducto pancreático, também podem contribuir ao desenvolvimento de diarreia (MOSCHEN *et al.*, 2022).

Conforme Bossi *et al.* (2018), cerca de 20% dos casos de diarreia associados a neoplasias são decorrentes de câncer colorretal ou, devido às síndromes carcinoides, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e pulmonares. Ademais, conforme os autores, a diarreia pode estar presente no quadro clínico de pacientes com feocromocitoma, neoplasias pancreáticas, carcinoma medular de tireoide ou com alguns tipos de linfoma intestinal.

É fundamental salientar que a diarreia pode se manifestar em pacientes oncológicos também como resultado dos procedimentos terapêuticos empregados no tratamento do câncer, tais como cirurgia, radioterapia (enterite actínica), quimioterapia, imunoterapia e administração de outros medicamentos (MOSCHEN *et al.*, 2022).

MEDICAMENTOS

Diante de um quadro de diarreia crônica, é importante que seja feita a investigação de quais fármacos são utilizados pelo paciente, tendo em vista que muitos ocasionam, como efeito colateral, diarreia. Os principais fármacos associados a quadros de diarreia crônica estão listados no **Quadro 22.5**.

Quadro 22.5. Principais fármacos associados à ocorrência de diarreia crônica

Sistema-alvo do fármaco	Classe farmacológica	Exemplos
Cardiovascular	Antiarrítmicos	Digoxina, procainamida, quinidina
	Anti-hipertensivos	Inibidores da enzima conversora de angiotensina, olmesartan e outros bloqueadores dos receptores de angiotensina II, betabloqueadores, hidralazina, metildopa
	Antiagregantes plaquetários	Ticlopidina

	Diminuidores de gordura/lipídios	Clofibrato, genfibrozila, estatinas, orlistat
	Diuréticos	Acetazolamida, furosemida, ácido etacrínico
Sistema nervoso central	Ansiolíticos	Alprazolam, meprobamato
	Drogas antiparkinsonianas	Levodopa
	Outros	Anticolinérgicos, fluoxetina, lítio, tacrina, metoclopramida
Endócrino	Hipoglicemiantes	Metformina e outras biguanidas, acarbose
	Repositores de hormônios tireoidianos	Levotiroxina
Gastrointestinal	Antiácidos	Inibidores da bomba de prótons, antiácidos à base de magnésio, misoprostol, antagonistas do receptor H2
	Ácidos biliares	Ácido chenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico
	Laxantes	Catárticos, lactulose, sorbitol
	Tratamento para DII	5-aminossalicilatos (particularmente, a olsalazina)
Musculoesquelético	Sais de ouro	Auranofina
	Anti-inflamatórios não esteroidais	Ibuprofeno, ácido mefenâmico, naproxeno, fenilbutazona
	Antigotoso	Colchicina
Outros	Antibióticos	Amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, clindamicina, neomicina, tetraciclina, aztreonam, carbapenêmicos, macrolídeos
	Antineoplásicos	Vários (por exemplo, 5-fluorouracil e irinotecano)
	Imunossupressores	Azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil
	Relacionados à dieta	Substitutos do açúcar (p. ex., sorbitol, manitol, xilitol), álcool
	Suplementos	Magnésio, vitamina C

Fonte: ANDO *et al.*, 2022; BONIS *et al.*, 2022; BURGERS *et al.*, 2020; GÓMEZ-ESCUADERO & REMES-TROCHE, 2021; LIMA *et al.*, 2019.

Uma importante alteração mediante a administração de antibióticos é a redução da concentração de bactérias anaeróbias que normalmente colonizam o intestino. Essas bactérias desempenham um papel crucial na regulação da

absorção de carboidratos no intestino. Portanto, a diminuição dessas bactérias resulta em uma redução na capacidade de absorção de carboidratos, levando à diarreia osmótica. Além disso, alguns antibióticos, a exemplo da

eritromicina, um tipo de macrolídeo, podem aumentar a motilidade do TGI, diminuindo o tempo disponível à absorção adequada de água e eletrólitos. Ademais, é importante ressaltar que a disbiose intestinal resultante da administração de antibióticos cria um ambiente propício para o desenvolvimento de infecções oportunistas, como é o caso da *Clostridioides difficile*, que é uma causa conhecida de diarreia (SANTOS *et al.*, 2014).

No cenário da quimioterapia, a diarreia é um dos efeitos colaterais mais comuns da administração dos fármacos pertencentes a essa modalidade terapêutica. Embora o mecanismo fisiopatológico subjacente não tenha sido completamente elucidado, existe a hipótese de que isso esteja relacionado à toxicidade direcionada às células da cripta do epitélio intestinal, caracterizadas por uma taxa aumentada de proliferação celular, assim como à destruição e/ou aumento das enzimas intestinais. Essa condição resulta em uma desregulação do equilíbrio entre a capacidade de absorção e secreção do intestino, promovendo alterações nos gradientes osmóticos intestinais e, conseqüentemente, um aumento na excreção de fluidos e eletrólitos nas fezes. Os quimioterápicos mais frequentemente associados à diarreia são o 5-fluorouracil e o irinotecano (ANDO *et al.*, 2022).

OUTRAS ETIOLOGIAS

Além das causas de diarreia crônica supracitadas, há outras etiologias associadas a esse sintoma, como, por exemplo, supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO, do inglês *small intestine bacterial overgrowth*), insuficiência pancreática exócrina, enteropatia perdedora de proteínas (PLE, do inglês *protein loss enteropathy*), linfangiectasia intestinal, sequelas pós-cirúrgicas (por exemplo, colecistectomia, cirurgia bariátrica, vagotomia e ressecções

intestinais) e doenças sistêmicas, como amiloidose, sarcoidose e esclerodermia (LEE *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2019; PIMENTEL *et al.*, 2022).

A SIBO é uma condição caracterizada pela colonização excessiva de bactérias no intestino delgado. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo diversos fatores de risco, tais como hipocloridria gástrica e distúrbios anatômicos, imunológicos, metabólicos/sistêmicos e de motilidade do trato gastrointestinal (TGI). Devido às múltiplas conseqüências desse supercrescimento bacteriano, os pacientes podem apresentar uma variedade de queixas clínicas, dentre as quais se destaca a ocorrência de diarreia aquosa crônica (PIMENTEL *et al.*, 2022).

O mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento de diarreia crônica em pacientes com insuficiência pancreática exócrina (IPE), cuja principal etiologia é a pancreatite crônica, consiste na disabsorção dos alimentos ocasionada pela hipossecção das enzimas pancreáticas, incluindo lipase e colipase, o que acarreta em esteatorreia. É válido ressaltar que, na IPE, há um déficit de secreção de bicarbonato pelo pâncreas, o que propicia a inativação ácida da lipase, colaborando ainda mais para a inefetividade dessa enzima e subsequente ocorrência de esteatorreia (LIMA *et al.*, 2019).

A IPE é uma condição caracterizada pela perda excessiva de proteínas séricas pelo TGI, podendo acarretar em hipoproteinemia, edema e, até mesmo, derrames cavitários, como ascite, derrame pericárdio e derrame pleural. Ademais, devido à perda de proteínas e má-absorção de nutrientes, os pacientes podem cursar, dentre outros sintomas, com diarreia crônica ou intermitente, esteatorreia, distensão e dor abdominal (LIMA *et al.*, 2019; BARRACANO *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHUJA, V. *et al.* Abdominal tuberculosis. UpToDate, 2 nov. 2022.
- ANDO, T. *et al.* A review of potential role of capsule endoscopy in the work-up for chemotherapy-induced diarrhea. *Healthcare*, v. 10, p. 218, 2022.
- BARRACANO, R. *et al.* Protein-losing enteropathy in Fontan circulation: Pathophysiology, outcome and treatment options of a complex condition. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*, p. 100322, 2022.
- BONIS, P.A.L. *et al.* Approach to the adult with chronic diarrhea in resource-abundant settings. UpToDate, 2 may 2022.
- BOSSI, P. *et al.* Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, v. 29, 2018.
- BURGERS, K. *et al.* Chronic diarrhea in adults: evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, v. 101, p. 472, 2020.
- CAMILLERI, M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: a review. *Jama*, v. 325, p. 865, 2021.
- CATANZARO, R. *et al.* Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition Research*, v. 89, p. 23, 2021.
- DIETRICH, C.F. Microscopic (lymphocytic and collagenous) colitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate, 20 jul. 2022.
- GARCIA, L.S. *et al.* Practical guidance for clinical microbiology laboratories: laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, e00025, 2017.
- GÓMEZ-ESCUADERO, O. & REMES-TROCHE, J.M. Approach to the adult patient with chronic diarrhea: a literature review. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 86, p. 387, 2021.
- HAMMER, H.F. & HÖGENAUER, C. Lactose intolerance and malabsorption: clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate, 11 jan. 2022.
- JABBAR, S. A. *et al.* Left-sided colonic tuberculosis presenting as colonic stricture: a rare presentation of a common disease. *ACG Case Reports Journal*, v. 9, e00928, 2022.
- KHURANA, S. *et al.* Chronic diarrhea and parasitic infections: diagnostic challenges. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 39, p. 413, 2021.
- LEBWOHL, B. & RUBIO-TAPIA, A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*, v. 160, p. 63, 2021.
- LEE, Y.Y. *et al.* Systemic disorders that affect gastrointestinal motility. In: RAO, S. *et al.*, editors. *Clinical and basic neurogastroenterology and motility*. Cambridge: Academic Press, 2020.
- LIMA, J.M.C. *et al.* Gastroenterologia e hepatologia: sintomas, sinais, diagnóstico e tratamento, 2. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2019.
- MARQUES, E.T.F. *et al.* Uma análise acerca das características da doença celíaca: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 15, p. e10722, 2022.
- MELDGAARD, T. *et al.* Diabetic enteropathy: from molecule to mechanism-based treatment. *Journal of Diabetes Research*, v. 2018, 2018.
- MOSCHEN, A.R. *et al.* The underestimated and overlooked burden of diarrhea and constipation in cancer patients. *Current Oncology Reports*, v. 24, p. 861, 2022.
- NATARO, J.P. *et al.* Pathogenic *Escherichia coli* associated with diarrhea. UpToDate, 2 mar. 2023.
- PEPPERCORN, M.A. *et al.* Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults. UpToDate, 23 mar. 2022a.
- PEPPERCORN, M.A. *et al.* Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate, 21 mar. 2022b.
- PIMENTEL, M. *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth: clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, 28 feb. 2022.
- SANTOS, K.F.F. *et al.* Fármacos que podem provocar a doença diarreica. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 29, p. 352, 2014.
- SATSANGI, J. *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, v. 55, p. 749, 2006.
- SCHUPPAN, D. *et al.* Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. UpToDate, 1 mar. 2023.
- VECCHIO, A.L. *et al.* Infections and chronic diarrhea in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 40, e255, 2021.
- WALD, A. *et al.* Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. UpToDate, 20 jul. 2022.
- WILCOX, C.M. *et al.* Evaluation of the patient with HIV and diarrhea. UpToDate, 5 may 2023.

ÍNDICE REMISSIVO

- Adenoma 145
- Anastomose 52
- Anemia 28
- Aneurisma aorta torácica 1
- Ascite 180

- Biomarcadores 21
- Bypass gástrico 66

- Câncer colorretal 145
- Carcinoma hepatocelular 21
- Cirrose hepática 35, 116
- Coloproctologia 202

- Desidratação 127
- Diabetes mellitus 66
- Diagnóstico 35, 192
- Diagnóstico diferencial 180
- Diagnóstico precoce 21
- Diarreia 127, 202
- Disbiose 157
- Disfagia 1
- Disfagia aórtica 1
- Doença de Chagas 56
- Doença de Crohn 89
- Doença do refluxo gastroesofágico 43
- Doenças inflamatórias intestinais 89, 157

- Eixo intestino-cérebro 106
- Endoscopia 28
- Epidemiologia 139
- Esteatose hepática não alcoólica medicamentosa 98

- Fígado 98
- Fígado gorduroso 98
- Fisiopatologia 43

- Gastrinoma 169
- Gastrite 12
- Gastrite atrófica 78
- Gastroduodenopancreatectomia 52
- Gastroenterologia 106, 127, 180
- Gastroenteropatias 56
- GAVE 28

- Hepatites virais 139
- Hipergastrinemia 169

- Infecção 192
- Intestino 202

- Linfocítica 12

- Manejo 43
- Metaplasia intestinal 78
- Microbioma gastrointestinal 157
- Neoplasias gástricas 78

- Pangastrite 12
- Pólipos 145
- Prevalência 139
- Psiquiatria 106

- Roux-en-Y 66

- Síndrome de Fournier 192
- Síndrome de Zollinger-Ellison 169
- Síndrome hepatopulmonar 116

- Transplante hepático 116
- Tratamento 89
- Tripanossomíase 56
- Tumor de papila 52

- Varizes esofágicas 35

