

Organização • José Galvão-Alves

temas de atualização em
GASTROENTEROLOGIA

2020

temas de atualização em

GASTROENTEROLOGIA

Organização • José Galvão-Alves

temas de atualização em
GASTROENTEROLOGIA

2020

temas de atualização em GASTROENTEROLOGIA

Copyright © 2020 by José Galvão-Alves

ISBN 978-85-89242-22-6

Todos os direitos reservados. É expressamente proibida a reprodução deste livro, no todo ou em parte, por quaisquer meios, sem o consentimento por escrito do Autor.

Editor: José Galvão-Alves

Produção gráfica: Mauro Corrêa Filho

CATALOGAÇÃO NA FONTE

T278 Temas de atualização em gastroenterologia /
Organização José Galvão-Alves. – Rio de Janeiro : [S.n.], 2020.

380 p.

ISBN 978-85-89242-22-6

1. Gastroenterologia. 2. Aparelho digestivo – Doenças.
3. Sistema gastrointestinal. I. Galvão-Alves, José.

CDU 613.3

Apoio Científico

- 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro
- Fundação Técnico-Educacional Souza Marques (RJ)
- Pontifícia Universidade Católica (RJ)
- Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (AGRJ)
- Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
- Sociedade Brasileira de Clínica Médica - Regional RJ

Endereço para correspondência

Prof. José Galvão-Alves
Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ – CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

**À minha netinha Cecília:
A alegria do nascimento de
uma criança é um despertar
de esperança, para um
mundo melhor.**

**Com amor,
*José Galvão-Alves***

Colaboradores

Ana Carolina Cardoso

- Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ
- HepatoScan Serviços Médicos
- Serviço de Hepatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

O que há de novo no FibroScan®?

Andrea Benevides Leite

- Mestre em Hepatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA
- Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Fortaleza
- Preceptora da Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza

Doença hepática gordurosa não alcoólica: o futuro do tratamento

André Torres

- Hepatologista do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ
- Professor de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

Diagnóstico diferencial da ascite

Angelo Alves de Mattos

- Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Infecções sistêmicas na cirrose;
Hemorragia digestiva na cirrose

Ângelo Zambam de Mattos

- Professor Adjunto de Gastroenterologia e do Curso de Pós-Graduação em Hepatologia da UFCSPA
- Mestre e Doutor em Hepatologia

Hemorragia digestiva na cirrose;
Infecções sistêmicas na cirrose

Antônio Carlos Moraes

- Mestre em Clínica Médica - Gastroenterologia pela UFRJ
- Membro titular do GEDIIB
- Membro Titular da FBG
- Presidente da Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro – Biênio 2019-2020
- Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Copa D'Or

Doença inflamatória intestinal:
como avançar nas falhas terapêuticas

Antonio José de V. Carneiro

- Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da UFRJ
- Membro Titular da FBG e do GEDIIB
- Presidente da AGRJ 2017-2018

Inibidores de bomba de prótons: benefícios e riscos

Arno von Ristow

- Membro da Academia Nacional de Medicina - Brasil
- Professor Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Vascular e Endovascular da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
- Diretor Científico do CENTERVASC-Rio.

Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais

Ary Nasi

- Professor assistente doutor do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico do Setor de Motilidade Digestiva do Fleury — Centro de Medicina Diagnóstica

Os dilemas da terapêutica da
Doença do refluxo gastroesofágico

Bernardo da Cruz Junger de Carvalho

- Médico gastroenterologista staff do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro
- Membro titular da Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro - AGRJ
- Presidente eleito da AGRJ – Biênio 2021-2022

Síndrome do Intestino Irritável – atualização

Bernardo Massière

- Professor Associado do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Vasculare Endovascular da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; Diretor do CENTERVASC-Rio.

Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais

Bruna Cerbino de Souza

- Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
- Membro titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia
- Profa. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA-RJ)
- Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Gastrite autoimune; Estatinas: desafios na prática clínica e novas aplicações terapêuticas; Síndrome da IgG4 na Gastroenterologia

Carlos Eduardo Brandão-Mello

- Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Chefe da Unidade de Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

A Revolução no Tratamento da Hepatite C

Carlos Frederico Porto Alegre

- Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
- Membro Titular do Grupo de Estudos das Doenças Intestinais Inflamatórias (GEDIIB)
- Membro do ambulatório de DII – 18ª Enfermaria - Serviço do Prof. José Galvão-Alves (HSCM-RJ)
- Professor de Gastroenterologia da UNESA/RJ
- Professor de pós-graduação em Gastroenterologia – PUC-RJ
- Médico Gastroenterologista - Hospital Norte D'Or
- Médico Gastroenterologista - Hospital Israelita Albert Sabin

Os segredos da DII - exames complementares

Carlos Terra

- Professor adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
- Hepatologista do Hospital Federal da Lagoa

Diagnóstico diferencial da ascite

Celso Mirra de Paula e Silva

- Presidente da Sociedade de Gastroenterologia de Minas Gerais biênio 98-99
- Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia
- Membro da Comissão de Título de Especialista da FBG, período 2010-2012
- Administração em Saúde pela FUNED – Fundação Ezequiel Dias
- Membro do American College of Gastroenterology

H. pylori – O esquema terapêutico atual é o ideal?

Cesar Amorim

- Médico do serviço de Gastroenterologia do HUCFF-UFRJ
- Preceptor do Programa de Residência Médica do HUCFF-UFRJ
- Médico do serviço de Gastroenterologia / Endoscopia Digestiva dos hospitais Copa D'Or e Quinta Dor
- Mestrado em Gastroenterologia pela UFRJ
- Título de especialista em Gastroenterologia pela FBG
- Título de especialista em Endoscopia Digestiva pela SOBED

O papel da endoscopia nas doenças inflamatórias intestinais (DII)

Claudio de Figueiredo Mendes

- HepatoScan Serviços Médicos
- Serviço de Hepatologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

O que há de novo no FibroScan*?

Daniela Almeida Fernandes Azevedo

- Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-graduação em HIV/AIDS e Hepatites - Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

A Revolução no Tratamento da Hepatite C

Daniel Leal

- Professor Instrutor do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Vasculare Endovascular da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; Cirurgião do CENTERVASC-Rio.

Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais

Edivan Fernandes Frota Filho

- Residente de Gastroenterologia do Hospital Universitário-EBSERH da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UJFJ)

Pancreatite crônica: manejo clínico

Elaine Jéssica Laranjeira Lima

- Residente de Gastroenterologia do Hospital Universitário-EBSERH da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UJFJ)

Pancreatite crônica: manejo clínico

Élio Castro

- Especialista em Clínica Médica pela UFRJ e em Gastroenterologia pela UERJ
- Mestre em Gastroenterologia pela UERJ e Doutorando em Pesquisa Clínica pela Fiocruz
- Titular da SOBED e FBG
- Membro internacional da ASGE
- Rotina dos Serviços de Endoscopia dos hospitais Copa D'Or, Quinta D'Or e Pró-Cardíaco

Esofagite Eosinofílica

Eponina Maria de Oliveira Lemme

- Prof. Associada do Depto. De Clínica Médica
- Faculdade de Medicina – UFRJ
- Chefe da Unidade de Esôfago do Serviço de Gastroenterologia – HUCFF- UFRJ

Esofagite medicamentosa – diagnóstico e terapêutica

Erika Jordânia de Souza

- Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-graduação em HIV/AIDS e Hepatites - Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

A Revolução no Tratamento da Hepatite C

Fernanda Mourão Magalhães

- Gastroenterologista
- Médica do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Copa D'Or/ Clínica Sallus

Doença inflamatória intestinal: como avançar nas falhas terapêuticas

Flávio Antonio Quilici

- Professor Titular de Gastroenterologia e Cirurgia Digestiva da PUC Campinas
- Membro Honorário da Academia Nacional de Medicina
- Membro Emérito do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

- Ex-presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia
- Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Coloproctologia
- Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
- Ex-presidente da Sociedade de Gastroenterologia de São Paulo

Diverticulite aguda

Francisco Sérgio Rangel de Paula Pessoa

- Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza
- Coordenador do Fundo de Aperfeiçoamento e Pesquisa em Gastroenterologia (FAPEGE) da Federação Brasileira de Gastroenterologia
- Vice-Presidente eleito da Federação Brasileira de Gastroenterologia

Doença hepática gordurosa não alcoólica: o futuro do tratamento

Gabriela Castro de Rezende

- Residente de Gastroenterologia do Hospital Universitário-EBSERH da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UJFJ)

Pancreatite crônica: manejo clínico

Gerson Domingues

- Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Acalásia: diagnóstico e terapêutica

Glaciomar Machado

- Professor Titular de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro
- PhD pela Universidade de Bristol, Inglaterra
- Membro-Titular, Academia Nacional de Medicina (cadeira 18)
- Presidente-honorário, World Endoscopy Organization – WEO/OMED (2005 ~)

O peso real do Esôfago de Barrett

Glauber Lima da Cunha Junior

- Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCa)

Doença hepática gordurosa não alcoólica: o futuro do tratamento

Gustavo Henrique S. Pereira

- Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia – Hospital Federal de Bonsucesso
- Doutor em Medicina pela Universidade de Barcelona
- Professor adjunto – Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá

Nódulo Hepático no cirrótico

Helio Rzetelna

- Médico da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Serviço do Prof. José Galvão-Alves
- Mestre em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
- Especialista em Gastroenterologia pela Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
- Professor da Escola de Medicina Souza Marques
- Coordenador do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Os segredos da DII - exames complementares

Heloisa Novaes

- PhD pela Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz)
- Mestrado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
- Patologista do Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz

O peso real do Esôfago de Barrett

Henrique Sérgio Moraes Coelho

- Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da UFRJ
- Médico Hepatologista do Hospital São Lucas Rede Ímpar

Nódulo hepático no paciente não cirrótico

Isaac Nilton Fernandes Oliveira

- Residente de Gastroenterologia do Hospital Universitário-EBSERH da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)

Pancreatite crônica: manejo clínico

Isabella C. S. Pinto

- R2 de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (RJ)

Acalásia: diagnóstico e terapêutica

Isabelle Provençano

- R2 de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (RJ)

Acalásia: diagnóstico e terapêutica

José Galvão-Alves

- Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
- Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.
- Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.
- Docente do Curso de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA-RJ)
- Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Gastrite autoimune; Estatinas: desafios na prática clínica e novas aplicações terapêuticas; Síndrome da IgG4 na Gastroenterologia; Pancreatite aguda idiopática; Neoplasias císticas do pâncreas; Mesenterite

Josselyn Mariana Vera Intriago

- PG2 do Curso de Especialização de Gastroenterologia PUC-RJ

Pancreatite aguda idiopática

Juliana Alves Costa Arruda

- Aluna do Curso de Pós-Graduação do Curso de Aperfeiçoamento em Hepatologia do Hospital São Lucas Rede Ímpar

Nódulo hepático no paciente não cirrótico

Júlio Maria Fonseca Chebli

- Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)
- Doutor em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo
- Coordenador do Ambulatório de Pâncreas e Vias Biliares do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)
- Pesquisador pelo CNPq
- Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia, da Sociedade Brasileira do Pâncreas e da Academia Mineira de Medicina

Pancreatite crônica: manejo clínico

Lisandra Carolina Marques Quilici

- Cirurgiã Digestiva do Hospital da PUC Campinas
- Especialista em Coloproctologia e Endoscopia da Unigastro Campinas

Diverticulite aguda

Luiz João Abrahão Junior

- Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Disfagia orofaríngea

Marcia Maria Amendola Pires

- Médica do Ambulatório de Gastroenterologia e Doenças do Fígado do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
- Mestre em Gastroenterologia pela UFRJ. Docente do Programa de Pós-graduação em HIV/AIDS e Hepatites - Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

A Revolução no Tratamento da Hepatite C

Marcus Vinícius Pereira Godinho

- PG2 do Curso de Especialização de Gastroenterologia PUC-RJ

Gastrite autoimune

Maria do Carmo Friche Passos

- Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFMG
- Pós-Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de Harvard/EUA
- Presidente do Núcleo Brasileiro para Estudo do H. pylori e Microbiota
- Ex-Presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia

Probióticos, Prebióticos e Simbióticos: onde estamos?

Mariana Silva de Oliveira

- Programa de iniciação científica da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Diagnóstico diferencial da ascite

Marta Carvalho Galvão

- Prof. de Radiologia da Fundação técnico Educacional Souza Marques (FTESM)
- Médica Radiologista do Hospital Federal da Lagoa-RJ
- Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia
- Mestre em Radiologia pela UFRJ

Síndrome da IgG4 na Gastroenterologia;
Pancreatite aguda idiopática; Mesenterite

Mayara Malta Folly

- Programa de iniciação científica da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Diagnóstico diferencial da ascite

Nathália M. A. Galhardi

- Médica Residente do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia – Hospital Federal de Bonsucesso

Nódulo Hepático no cirrótico

Natália Sousa Freitas Queiroz

- Professora assistente doutora do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Os dilemas da terapêutica da
Doença do refluxo gastroesofágico

Paula Seixas Moura Verardo

- Médica Residente de Gastroenterologia do HUCFF/UFRJ

Inibidores de bomba de prótons: benefícios e riscos

Paulo de Tarso A. Pinto

- Chefe do Setor de Gastro-hepatologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado (RJ)
- Coordenador do Polo de Tratamento Assistido de Hepatites do Hospital Federal dos Servidores do Estado (RJ)

Encefalopatia hepática – tratamento

Rebeca Mont'alverne Barreto de Paula Pessoa

- Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal do Carir (UFCa)

Doença hepática gordurosa não alcoólica:
o futuro do tratamento

Ricardo Alvariz

- Professor de Gastroenterologia da UERJ

Distensão e inchaço abdominais:
abordagem clínica e manejo

Romulo Varella de Oliveira

- Chefe do Serviço de Radiologia do Hospital São Lucas Rede Ímpar

Nódulo hepático no paciente não cirrótico

Rubens Antônio Aissar Sallum

- Professor Livre Docente, Diretor técnico do Serviço de Cirurgia do Esôfago do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Os dilemas da terapêutica da
Doença do refluxo gastroesofágico

Rubens Basile

- Prof. de Clínica Médica da Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Faculdade de Medicina do UniFOA - Volta Redonda (RJ), Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA-RJ)

Neoplasias císticas do pâncreas

Sender J. Miszputen

- Professor Associado e Responsável pelo Setor de Intestino da Disciplina de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina
- Honorário Nacional da Academia Nacional de Medicina

Quando e como usar biológicos

Shahira Belbuche Frutuoso

- PG2 do Curso de Especialização de Gastroenterologia PUC-RJ

Pancreatite aguda idiopática

Tatiana Siguenza Penafiel

- PG2 do Curso de Especialização de Gastroenterologia PUC-RJ

Gastrite autoimune

Viviane Fittipaldi

- Professora Auxiliar de ensino da Universidade Federal de São João del-Rei (MG)

Acalásia: diagnóstico e terapêutica

| Apresentação

Este “Temas de Atualização em Gastroenterologia”, que mais uma vez editamos e distribuimos gratuitamente aos participantes da Jornada, se tornou uma tradição em nosso evento. Atualmente em sua 22ª edição, representa, seguramente, uma expressão da importância que temos dedicado à ciência, ao ensino continuado e à atualização de nossos profissionais. Neste número, trazemos 33 capítulos cuidadosamente preparados, reunindo temas de relevância para o dia-a-dia da Gastroenterologia.

Assim, chegamos à nossa 30ª Jornada. Não é pouco. Durante as últimas três décadas tive a honra e a satisfação de organizar, coordenar e assistir às Jornadas de Gastroenterologia do Rio de Janeiro. Desde suas primeiras edições no Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, passando para hotéis de Copacabana como o Othon Palace, Copa D’Or e Sofitel, e nos últimos anos ocupando os salões do tradicional Colégio Brasileiro de Cirurgias (CBC), pude observar o extraordinário crescimento da Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva e dos métodos de imagem e laboratoriais em nossa especialidade.

Na década de 1970, mal conseguíamos avaliar o pâncreas de forma não invasiva e, hoje, com o advento da tomografia computadorizada *multislice*, colangiografia por ressonância magnética, PET-CT e ecoendoscopia, somos capazes de identificar, avaliar e acompanhar as doenças pancreáticas, bem se proceder às biópsias. A tecnologia superou a imaginação de nossa juventude e a expectativa de nossa velhice se deslumbrou.

Ter acompanhado passo a passo estes últimos trinta anos e ter colaborado com a constante atualização de muitos de nossos colegas de forma presencial e/

ou escrita, foi uma honra e sorte. Se Deus nos abençoou, e por isso minha fé, não menos verdadeiro é o quanto amigos, indústria farmacêutica e, em especial, a Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), contribuíram para que tudo se realizasse.

Aos professores, médicos e assistentes, amigos da vida, e aos colaboradores e incentivadores, minha gratidão! Dentre estes últimos, gostaria de destacar as senhoras Odette e Cristina Cruz, os senhores Carlos Murilo Barbosa Lima, Clóvis Macedo, Pedro Grossi, José Isaac Peres.

Na pessoa do Exmo. Sr. Provedor, Francisco Horta, meu agradecimento à Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, berço do ensino médico em nosso país. Em seus corredores, em especial na 18ª Enfermaria, construí minha história na Medicina. Uma caminhada possível graças a amigos como o professor Rubens Basile, sempre presente e companheiro, e minha querida mulher, professora Marta Galvão. Mais que amigos, foram protetores nesses trinta anos.

Não teria como enumerar todos os mestres que conosco estiveram. Portanto, na pessoa de um de nossos maiores nomes, o inesquecível professor Renato Dani, eternizo minha gratidão a todos. Imprescindíveis.

E, se o momento é o de festejar o trabalho realizado, muitos colaboraram para chegarmos aqui, em especial Mauro Corrêa Filho e Newton Neves, representantes maiores de dezenas de colaboradores sem os quais não teríamos este caminho percorrido. Minha gratidão e amizade.

Por fim, agradeço à minha família, que tanto me apoiou e orientou, dividindo ganhos e perdas, alegrias e tristezas.

Deus nos ilumine em tempos de tanta turbulência. Muito obrigado a todos.

José Galvão-Alves

| Prefácio

O pleno reconhecimento a um Professor de Gastroenterologia

Conheci o Professor José Galvão-Alves em janeiro de 1970. Juntos participamos do 10º Curso “Atualização em Gastroenterologia”, promovido pelo Instituto Brasileiro de Estudo e Pesquisa em Gastroenterologia - IBEPEGE, em São Paulo, estendendo essa relação até os dias de hoje. Foi a partir de 2000 que, sem interrupção, fui por ele convidado a participar como palestrante nas “Jornadas de Gastroenterologia do Rio de Janeiro” que se seguiram sob sua profícua orientação como chefe da 18a Enfermaria da tradicional Santa Casa do Rio de Janeiro, onde atua até hoje como diretor de Ensino e Pesquisa. Inquieto, em paralelo tornou-se merecidamente Professor Titular da Clínica Médica e Pós-Graduação da Universidade Gama Filho e da Escola de Medicina da PUC (Rio de Janeiro) e logo Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Souza Marques.

Nessa senda de assistência humanística aos seus pacientes, associou a divulgação do conhecimento em doenças do Aparelho Digestivo, tornando-se presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia, no período de 2012 a 2014.

Mas, inquieto e sempre voltado à pedagogia, escreveu um livro ímpar na literatura nacional em 2009, “Emergências em Gastroenterologia” pela Editora Rubio. Esse espírito de divulgador da cultura gastroenterológica perpetua-se ao publicar anualmente seus livros que versam sobre “Temas de Atualização em Gastroenterologia”, durante as tradicionais Jornadas de Gastroenterologia do Rio de Janeiro, sendo este o 22º livro. Prossegue então nessa trajetória sem descanso, o que o torna, a meu ver, um dos principais divulgadores do conhecimento médico na especialidade no Brasil.

Essa capacidade, a elegância e a inquietação certamente lhe conferem o título de um dos principais divulgadores brasileiros do conhecimento didático e formação de novos gastroenterologistas. Essas características o levam a fazer parte da Academia Nacional de Medicina.

Mas o que vi até hoje do Professor José Galvão foi que, além desses aspectos e como divulgador do conhecimento, estendeu a convicção de que a razão e a ciência podem impulsionar o florescimento humano, tendo semelhança com Steve Pinker, o que se pode comprovar lendo o livro "Novo Iluminismo".

Adávio Silva

| Sumário

Esôfago

- 01. Esofagite medicamentosa – diagnóstico e terapêutica, 3**
Eponina Maria de Oliveira Lemme
- 02. Esofagite Eosinofílica, 9**
Élio Castro
- 03. Os dilemas da terapêutica da Doença do refluxo gastroesofágico, 27**
Ary Nasi, Natália Sousa Freitas Queiroz, Rubens Antônio Aissar Sallum
- 04. Inibidores de bomba de prótons: benefícios e riscos, 45**
Antonio José de V. Carneiro, Paula Seixas Moura Verardo
- 05. Acalásia: diagnóstico e terapêutica, 57**
Isabella C. S. Pinto, Isabelle Provençano, Viviane Fittipaldi, Gerson Domingues
- 06. O peso real do Esôfago de Barrett, 73**
Glaciomar Machado, Heloisa Novaes
- 07. Disfagia orofaríngea, 85**
Luiz João Abrahão Junior

Estômago e Duodeno

- 08. Gastrite autoimune, 97**
Bruna Cerbino de Souza, Marcus Vinícius Pereira Godinho,
Tatiana Siguenza Penafiel, José Galvão-Alves
- 09. Distensão e inchaço abdominais: abordagem clínica e manejo, 105**
Ricardo Alvariz
- 10. *H. pylori* – O esquema terapêutico atual é o ideal?, 115**
Celso Mirra de Paula e Silva

Fígado

11. A Revolução no Tratamento da Hepatite C, 121

Carlos Eduardo Brandão-Mello, Erika Jordânia de Souza, Daniela Almeida Fernandes Azevedo, Marcia Maria Amendola Pires

12. Nódulo Hepático no cirrótico, 131

Nathália M. A. Galhardi, Gustavo Henrique S. Pereira

13. Infecções sistêmicas na cirrose, 141

Angelo Alves de Mattos, Ângelo Zambam de Mattos

14. Hemorragia digestiva na cirrose, 145

Ângelo Zambam de Mattos, Angelo Alves de Mattos

15. Encefalopatia hepática – tratamento, 151

Paulo de Tarso A. Pinto

16. Diagnóstico diferencial da ascite, 159

André Torres, Carlos Terra, Mayara Malta Folly, Mariana Silva de Oliveira

17. Nódulo hepático no paciente não cirrótico, 169

Henrique Sérgio Moraes Coelho, Romulo Varella de Oliveira, Juliana Alves Costa Arruda

18. Doença hepática gordurosa não alcoólica: o futuro do tratamento, 179

Andrea Benevides Leite, Francisco Sérgio Rangel de Paula Pessoa, Glauber Lima da Cunha Junior, Rebeca Mont'alverne Barreto de Paula Pessoa

19. O que há de novo no FibroScan[®]?, 185

Ana Carolina Cardoso, Claudio de Figueiredo Mendes

Intestinos

20. Probióticos, Prebióticos e Simbióticos: onde estamos?, 193

Maria do Carmo Friche Passos

21. Diverticulite aguda, 203

Flávio Antonio Quilici, Lisandra Carolina Marques Quilici

22. Os segredos da DII - exames complementares, 211

Carlos Frederico Porto Alegre, Helio Rzetelna

23. O papel da endoscopia nas doenças inflamatórias intestinais (DII), 227

Cesar Amorim

24. Doença inflamatória intestinal: como avançar nas falhas terapêuticas, 237

Antônio Carlos Moraes, Fernanda Mourão Magalhães

25. Síndrome do Intestino Irritável – atualização, 247

Bernardo da Cruz Junger de Carvalho

Pâncreas e Vias Biliares

26. Estatinas: desafios na prática clínica e novas aplicações terapêuticas, 267

Bruna Cerbino de Souza, José Galvão-Alves

27. Síndrome da IgG4 na Gastroenterologia, 279

José Galvão-Alves, Bruna Cerbino de Souza, Marta Carvalho Galvão

28. Pancreatite aguda idiopática, 293

José Galvão-Alves, Marta Carvalho Galvão, Shahira Belbuche Frutuoso,
Josselyn Mariana Vera Intriago

29. Pancreatite crônica: manejo clínico, 299

Edivan Fernandes Frota Filho, Elaine Jéssica Laranjeira Lima, Gabriela Castro de Rezende,
Isaac Nilton Fernandes Oliveira, Júlio Maria Fonseca Chebli

30. Neoplasias císticas do pâncreas, 309

Rubens Basile, J. Galvão-Alves

Artigos especiais

31. Quando e como usar biológicos, 317

Sender J. Miszputen

32. Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais, 337

Arno von Ristow, Bernardo Massière, Daniel Leal

33. Mesenterite, 353

Marta Carvalho Galvão, José Galvão-Alves

| Esôfago

01

Esofagite medicamentosa – diagnóstico e terapêutica

Eponina Maria de Oliveira Lemme

INTRODUÇÃO

Medicamentos podem induzir lesão no esôfago por ação direta, causando esofagites de graus mais ou menos intensos. Artigo de revisão refere o primeiro registro, que data de 1970, a respeito de uma paciente que havia ingerido pílulas de cloreto de potássio e desenvolvido úlceras esofagianas¹. Neste capítulo daremos ênfase ao diagnóstico e tratamento das esofagites por medicamentos.

ETIOLOGIA

Há mais de 30 medicamentos capazes de gerar esofagite. Ainda que seja verdade que qualquer medicamento possa causar lesão no esôfago, outros fatores são importantes, como ingerir remédios sem volume líquido adequado e na posição deitada, pacientes com reduzida salivagem, como ocorre em idosos. Uso de medicamentos anticolinérgicos, que reduzem a secreção salivar, ou doenças como Síndrome de Sjogren, também podem estar presentes, o que contribui para a parada de medicamentos no esôfago, gerando lesões. Menos comumente, contribuem os fatores anatômicos esofágicos, como compressões vasculares,

anéis e doenças como colagenoses e alterações motoras esofágicas^{1,2}. No Quadro 1.1 estão as principais drogas que potencialmente causam esofagites medicamentosas.

Dos antibióticos, os mais frequentes na indução da esofagite são as tetraciclina, especialmente a doxiciclina. Outros antibióticos incluem a clindamicina, amoxicilina, metronidazol, ciprofloxacina e rifaximina. Entre os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), aspirina e aceclofenaco podem gerar alteração mucosa esofagiana e entre os bisfosfonatos destacam-se o alendronato e o ibandronato. Risedronato parece ser ligeiramente mais seguro em relação a efeitos colaterais gastrointestinais. Entre os quimio-

Quadro 1.1 – Drogas e esofagite medicamentosas

- Antibióticos
- Anti-inflamatórios não esteroides
- Bisfosfonatos
- Sulfato ferroso
- Cloreto de potássio
- Warfarin
- Quimioterápicos
- Irradiação ionizante

terápicos, dactinomicina, naunorrubicina, bleomicina, metotrexato, 5-fluorouracil, citarabina e vincristina causam esofagite, além da mucosite orofaríngea^{1,2,3}.

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo sueco envolvendo 700 mil pacientes em instituições médicas, de 4 anos de duração, estimou a incidência de esofagite induzida por drogas em 3,9 por 100 mil habitantes ao ano^{1,2}. As mulheres e os idosos são mais frequentemente acometidos e a cápsula é a formulação mais frequente. Outra estimativa, vinda dos Estados Unidos, é que a esofagite medicamentosa ocorra em 1000 casos por ano, naquele país. Na população pediátrica, há estimativa de mais de 20 casos por ano^{1,2,3}.

FISIOPATOLOGIA

A patogênese da esofagite induzida por medicamentos envolve irritação direta e rotura das barreiras de citoproteção^{3,4}. Contato prolongado de irritantes na mucosa esofágica pode lesar a mucosa. Alguns mecanismos têm sido propostos na injúria da mucosa esofágica, incluindo fatores relacionados às drogas e aos pacientes.

FATORES RELACIONADOS ÀS DROGAS

Queimadura de origem ácida e as propriedades hiperosmolares de um medicamento podem causar lesão mucosa. Estudo clínico e experimental envolvendo 40 pacientes que usaram tetraciclina e desenvolveram úlceras esofagianas mostrou aspecto à endoscopia digestiva alta (EDA) semelhante ao efeito corrosivo da tetraciclina no esôfago de um gato, o qual constituiu a parte experimental do estudo⁵. Mecanismo semelhante de baixa do pH de medicamen-

tos explicariam também esofagites por doxiciclina, sulfato ferroso e ácido ascórbico. Propriedades hiperosmolares levariam à destruição local e lesão vascular da lesão esofágica causada por cloreto de potássio³. Drogas de liberação retardada têm maiores chances de causar esofagite, comparadas com outras preparações. Da mesma forma, cápsulas gelatinosas são passíveis de gerar esofagite, devido às suas propriedades higroscópicas. Há forte aderência na parede esofágica, provavelmente devido a um mecanismo de pressão na parede do esôfago, ou por lesão química, quando a droga é liberada de sua cápsula^{2,4,6,7}. Aspirina e outros AINEs lesam o esôfago por rotura da barreira citoprotetora de prostaglandina.

FATORES RELACIONADOS AOS PACIENTES

Incluem principalmente os que causam prolongamento do tempo de trânsito esofágico. Baixa produção de saliva em pacientes geriátricos, anormalidades anatômicas, esofagite por refluxo, uso de medicação imediatamente antes de deitar, além de alterações motoras, podem resultar em lentificação do tempo de trânsito^{8,9}. Tem grande importância, também, a ingestão da medicação com pouco líquido e na posição deitada. Um estudo em voluntários saudáveis demonstrou trânsito esofágico lento, definido como maior que 90 segundos em indivíduos ingerindo medicamentos na posição deitada e com ingestão de água menor do que 100 mL. Muitas preparações podem se fixar na mucosa esofágica e se desintegrar no esôfago inferior. Dificuldades na deglutição de uma ou mais medicações foram registradas por 60% dos voluntários. O estudo concluiu que ingestão de medicamentos na posição sentada e com

pelo menos 100 mL de água evita esofagite medicamentosa e que a formulação líquida deve ser preferencial em pacientes com problemas de deglutição¹⁰.

Fatores anatômicos são observados à EDA em pacientes com esofagites por drogas, como estreitamentos causados por compressão por arco aórtico e aumento do átrio esquerdo, facilitando a permanência do medicamento. A lesão pode também ocorrer na junção esofagogástrica. Pacientes com hérnias hiatais são mais predispostos a lesão por drogas. Resíduos de pílulas, drogas impactadas ou o seu envoltório podem ser vistos à EDA. A EDA também pode mostrar complicações, com estenoses e espessamento da parede esofagiana. Outros achados incluem sangramento e “kissing ulcers”^{5,6,7}. A histopatologia não é específica, revelando infiltração eosinofílica intraepitelial, logo o diagnóstico é auxiliado pela história clínica⁴.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é muito sugestivo e dependente da história colhida com o paciente, familiares ou cuidadores. Dor retrosternal espontânea, disfagia e odinofagia são os sintomas mais importantes. Um estudo retrospectivo de 78 pacientes com esofagite por medicamentos demonstrou dor no peito em 71,5%, odinofagia em 38,5% e disfagia em 29% dos pacientes⁵. Os sintomas em geral são de início súbito, aparecendo de horas a, no máximo, 10 dias do uso da medicação, podendo ser tão intensos que prejudicam a ingestão de saliva. Raramente pode haver melena, o que depende da profundidade da úlcera. O início súbito se deve possivelmente à liberação do conteúdo químico que vai lesar a mucosa. Ingestão de medicação em posição deitada e com pouco líquido usual-

mente pode ser descoberta na colheita de história^{1,2}. As crianças podem apresentar quadro clínico semelhante, de forma aguda, além de vômitos. Há complicações descritas nas crianças, relacionadas principalmente à ingestão de preparações de potássio e ferro⁶.

INVESTIGAÇÃO

Além da história que é altamente sugestiva, a conduta vai depender da gravidade das manifestações e intensidade da disfagia. Alguns necessitam internação hospitalar para hidratação parenteral e realização de EDA, mas a maioria pode realizá-la de forma ambulatorial. Os principais achados endoscópicos são eritema e erosões na mucosa, úlcera com ou sem sangramento, mucosa recoberta com material da droga, fragmentos de pílulas impactados, estenose e “kissing ulcers”. A histopatologia não é necessária, a menos que o aspecto necessite exclusão de neoplasia. Estudo radiológico usualmente é dispensável, a menos que ocorra estenose, para avaliação de sua extensão⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial envolve várias possibilidades, principalmente quando ocorre em indivíduos idosos e acamados. As principais estão no Quadro 1.2.

Quadro 1.2 – Diagnóstico diferencial

- Esofagite eosinofílica
- Esofagite herpética
- Candidíase esofágica
- Úlcera maligna
- Esofagite de refluxo
- Acalásia
- Doença coronária aguda
- Esofagite necrosante (“esôfago negro”)

TRATAMENTO

Esofagite por medicamento envolve suspensão da droga causadora. Se for possível, a formulação do medicamento para a apresentação líquida deve ser feita. Inibidores de bomba de prótons são utilizados para evitar o refluxo gastroesofágico, que acrescenta irritantes^{1,2,3}. Antiácidos em formulação líquida auxiliam no alívio dos sintomas. Dor torácica forte e odinofagia podem ser manejados com analgésicos, alguns pacientes necessitando até derivados opioides. Sucralfato é útil como barreira protetora local e efeito citoprotetor. Os sintomas podem persistir por semanas a meses em alguns pacientes. Aplicação tópica de lidocaína auxilia no alívio dos sintomas. Evitar alimentos muito quentes, gelados ou ácidos^{1,2,3}.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Ingerir medicamentos com pelo menos 200 mL de água, evitar a posição deitada enquanto ingerir e assumir o decúbito supino pelo menos meia hora depois da ingestão. Se possível, ingerir uma refeição após usar o medicamento. A esofagite por medicamentos é transitória e melhora em 1-2 semanas após descontinuar a droga. Pacientes acompanhados até 2 meses com endoscopia exibiram cicatrizações da lesão ou evidências de cicatriz no esôfago¹.

COMPLICAÇÕES

São pouco comuns e as mais frequentes estão no Quadro 1.3.

PROGNÓSTICO

A esofagite por medicamentos costuma ser autolimitada, com bom prognóstico ao tratamento e medidas associadas. Os sintomas desaparecem, na maior parte dos

Quadro 1.3 – Complicações

- Hemorragia digestiva
- Estenose esofagiana
- Perfuração de esôfago
- Hematoma esofagiano intramural
- Mediastinite

casos, dentro de uma semana após o início e suspensão da droga⁵. A mucosa se recupera rapidamente. Na maior parte dos casos não é necessário repetir a endoscopia.

CONCLUSÃO

Várias drogas podem causar esofagite, sendo as mais frequentes certos antibióticos, AINES e derivados de ferro e potássio. A história clínica é fundamental, pois identifica a ingestão do medicamento, e o quadro clínico de modo geral é agudo, com dor retrosternal, disfagia e odinofagia. Fatores predisponentes como ingestão da droga com pouco líquido e em posição supina, alterações anatômicas e/ou motoras do esôfago podem ser identificados. O diagnóstico é endoscópico e o tratamento envolve analgesia, antiácidos e antissecretores. O prognóstico é bom.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dag MS, Ozturk ZA, Aim I et al. Drug induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:180-4.
2. Santos VM, Carneiro MV, Cruz LR et al. Drug induced acute esophageal lesion and use of ciprofloxacin. *An Sist Sanit Navar* 2012;35:127-31.
3. Zografos GN, Georgiadou D, Thomas D et al. Drug induced esophagitis. *Dis Esophagus* 2009;22:633-7.
4. Kim JW, Kim BG, Kim SH et al. Histomorphological and immunophenotypic features of pill-induced esophagitis. *PLoS ONE* 2015;10:e/128110.

5. Kim SH, Jeong JB, Kim JW et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014;210:10994-9.
6. Bordea MA, Pirvan A, Sarban C et al. Pill-induced erosive esophagitis in children. *Clujul Med* 2014;87:15-8.
7. Carlborg B, Desnert O, Lindqvist C. Tetracycline induced esophageal ulcers. A clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1983;93:184-7.
8. Bigard MA, Pelletier AL. Esophageal complications of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Biol* 2004 apr;28 Spec No 03:C58-61.
9. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996 335:1016-21.
10. Hey H, Jorgensen F, Sorensen K et al. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J* 1982;285:1717-9.

Élio Castro

1. INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A esofagite eosinofílica (EoE) pode ser definida como uma doença crônica, restrita ao esôfago, de natureza imunológica e mediada por antígenos alimentares. Clinicamente se manifesta por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por inflamação com predomínio de eosinófilos^{1,2}.

O reconhecimento desta doença é algo relativamente recente, com muitas questões ainda a serem respondidas sobre seu mecanismo fisiopatológico, evolução clínica e manejo terapêutico. Mas é notório que adquiriu grande relevância clínica nas últimas duas décadas, despertando o interesse da comunidade científica e gerando expressivo conhecimento e entendimento sobre a mesma.

Com base em diferentes tipos de estudos realizados na Europa, no Canadá e nos EUA, tem sido observado um aumento significativo tanto da incidência quanto da prevalência dessa doença. A incidência atualmente varia entre 6 a 13 novos casos a cada 100.000 habitantes/ano¹. A prevalência em crianças foi estimada em torno de 43 casos por 100.000 habitantes e em adultos

varia entre 40-56 casos por 100.000 habitantes, segundo uma estimativa europeia¹. É incerto dizer se há um aumento real de casos ou se há mais diagnósticos devido a uma maior atenção em torno da doença.

Potencialmente, os casos podem ocorrer em qualquer idade, mas a grande maioria se concentra na faixa etária pediátrica, em adolescentes e adultos jovens (com menos de 50 anos), tendo forte associação com outros quadros alérgicos, em especial rinite, asma e eczema atópico. Hoje em dia pode ser considerada a doença crônica mais comum do esôfago depois da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a maior causa de disfagia e impactação alimentar em crianças e adultos jovens¹. Há um notório predomínio no sexo masculino, tanto em crianças quanto em adultos, sendo este considerado um fator de alto risco para a doença³.

Sua importância clínica se deve ao fato de que, além da incidência crescente reportada na literatura, precisa ser reconhecida e tratada adequadamente numa fase precoce, caso contrário tem grande potencial de evoluir para fibrose e estenose de esôfago

em pacientes jovens⁴. O grande esforço do médico deve ser garantir a adesão do paciente ao esquema de tratamento escolhido. Isso porque, à luz do conhecimento atual, a terapia de manutenção está indicada para toda a vida^{1,2,5}.

2. HISTÓRICO: DEFINIÇÕES E ETIOPATOGENIA DA DOENÇA

A presença de inflamação com predomínio de eosinófilos no esôfago foi inicialmente descrita como um marcador histológico da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) no início dos anos 1980⁶. Esse entendimento permaneceu inalterado por cerca de uma década, quando foram publicados estudos sugerindo que esta seria uma entidade clinicopatológica própria⁷ com evidências de que poderia ser deflagrada por antígenos alimentares⁸.

O estudo pioneiro que observou a relação entre eosinofilia esofágica e o consumo de determinados alimentos foi conduzido em crianças que tinham diagnóstico prévio de DRGE, mas refratárias ao tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP) e até mesmo à cirurgia de funduplicatura de Nissen⁸. Houve melhora dos sintomas e da eosinofilia esofágica após implementação de uma dieta elementar à base de aminoácidos. Em pouco tempo esse mesmo padrão foi observado em adultos jovens, sugerindo tratar-se de uma doença com um curso próprio, distinta da DRGE.

Apesar do crescente número de publicações sobre o assunto desde então, apenas em 2007 veio o primeiro consenso de especialistas, definindo os critérios diagnósticos da doença⁹. Seria necessária uma contagem superior a 15 eosinófilos por campo de grande aumento na mucosa do esôfago

(ausente no restante do tubo digestivo), excluindo-se a presença de DRGE através de uma pHmetria de 24 horas normal ou refratariedade a um tratamento longo IBPs em dose dobrada. Convencionou-se, portanto, que DRGE e EoE seriam doenças autoexcludentes.

Estabeleceram-se também os corticoides tópicos (Fluticasona e Budesonida) como medicações eficazes no controle dos sintomas e redução da inflamação. Sendo uma alternativa de tratamento à dieta restritiva, considerada de difícil adesão pelos pacientes¹⁰.

Um novo consenso de especialistas foi publicado em 2011¹¹, no qual se enfatizou a natureza imunológica da esofagite eosinofílica e a participação dos antígenos alimentares na sua etiopatogenia. Porém a grande novidade foi chamar atenção para um subgrupo de pacientes que apresentavam pHmetria de 24 horas normal e não tinham qualquer outra evidência de DRGE, mas apresentavam contagem de eosinófilos no epitélio do esôfago ≥ 15 /cga, com resposta à terapia com IBP. Convencionou-se classificá-los como portadores de *esosinofilia esofágica responsiva a IBP*, que poderiam representar tanto uma nova entidade nosológica quanto um subgrupo de pacientes portadores de DRGE com pHmetria normal¹¹.

Graças à descoberta do perfil genético associado à esofagite eosinofílica¹², estudos posteriores concluíram que os pacientes com diagnóstico de esosinofilia esofágica responsiva a IBP apresentam um perfil semelhante, com o mesmo padrão de expressão genética, o que significa que podem representar a mesma doença com uma apresentação fenotípica diferente¹³.

Aliado a isto, recentemente também se demonstrou que os inibidores da bomba de prótons exercem um ação anti-inflamatória diretamente na mucosa do esôfago. Estas drogas teriam efeito inibitório tanto em determinadas células inflamatórias (Linfócitos Th2), quanto na produção de citocinas inflamatórias pelas células epiteliais (IL-13, IL-4 e IL-5), reduzindo a expressão da Eotaxina-3¹⁴⁻¹⁶, que é a principal responsável pela quimiotaxia dos eosinófilos para o epitélio esofágico. Esse efeito do IBP seria independente da inibição da secreção ácida.

Essa descoberta representou uma importante mudança de paradigma sobre o papel dessas drogas, sendo publicado um novo consenso de especialistas em 2018², no qual se passou a considerar o IBP como uma opção terapêutica de primeira linha no tratamento da esofagite eosinofílica.

Outro conceito que se incorporou é que DRGE e EoE podem coexistir e ter efeito sinérgico. A exposição ácida prolongada no esôfago distal provoca o alargamento dos espaços intercelulares^{17, 18} e isso aumentaria a exposição dos antígenos alimentares à camada subepitelial, gerando maior ativação dos linfócitos Th2, com produção das interleucinas IL-13, IL-4 e IL-5 e expressão do sinalizador celular STAT6, que promoveria a produção da Eotaxina-3 (responsável pela quimiotaxia dos eosinófilos)¹⁶. O papel do IBP nesse cenário seria importante por interromper o mecanismo de ambas as doenças^{2,19}.

Possivelmente, há diferentes fenótipos da doença com respostas distintas ao IBP, devendo haver um grupo em que a terapia com corticoides tópicos tenha maior benefício, e o mesmo pode ser dito em relação

à dieta restritiva². O conhecimento desses padrões fenotípicos não está definido e deve ser o próximo desafio no estudo da doença, o que permitirá individualizar a indicação do melhor tratamento.

3. SINTOMAS E EVOLUÇÃO CLÍNICA

A suspeita clínica de esofagite eosinofílica deve recair sobre crianças e adultos jovens que apresentem sintomas recorrentes de disfunção esofagiana, especialmente se tiverem história de outras manifestações alérgicas, como rinite, asma e eczema atópico, e forem do sexo masculino, que é considerado um fator de alto risco para a doença^{1,3}.

A alergia ambiental cruzada é tão importante que há dados abundantes na literatura sugerindo o grande impacto dos aeroalérgenos em deflagrar os sintomas e exacerbar a atividade da EoE²⁰. Por isso, pacientes com suspeita clínica dessa condição devem ser encaminhados para acompanhamento conjunto com o alergista, para que sejam conduzidos testes para alérgenos ambientais e realizada a adequada dessensibilização.

A disfunção esofagiana ocorre devido ao espessamento inflamatório da parede do órgão, o que compromete a sua motilidade e a condução adequada do bolo alimentar. Com a evolução da doença, advêm fibrose e estenose progressivas do órgão⁴.

De acordo com a idade do paciente, a manifestação dos sintomas pode variar, sendo mais inespecíficos em lactentes e pré-escolares e mais típicos (impactação e disfagia) em adolescente maiores de 12 anos e em adultos jovens entre 20 e 50 anos.

Os principais sintomas por faixa etária se encontram no Quadro 2.1¹.

Quadro 2.1 – Sintomas da esofagite eosinofílica por faixa etária

Crianças (Lactentes e pré-escolares)	Adolescentes (> 12 anos) e adultos jovens (20 - 50 anos)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sintomas de refluxo ▪ Vômitos ▪ Dor abdominal ▪ Recusa alimentar ▪ Dificuldade de introdução ou progressão alimentar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfagia (70%-80%) ▪ Impactação alimentar (33%-54%) ▪ Pirose ▪ Regurgitação ▪ Desconforto retroesternal ▪ Dor no peito induzida pelo exercício

Estudos demonstraram que o processo inflamatório nessa doença pode se estender profundamente pela parede do esôfago, havendo evidências de que pode chegar à camada muscular^{21,22}. Dessa maneira, em longo prazo o estímulo fibrogênico poderia levar ao remodelamento do esôfago, com estreitamento progressivo do seu calibre e comprometimento cada vez maior da sua motilidade⁴. A doença teria uma primeira fase inflamatória que evoluiria progressivamente até uma fase fibroestenótica²².

Sintomas como disfagia e impactações tanto podem ocorrer em decorrência do processo inflamatório quanto pela fibrose já estabelecida, não sendo bons indicadores do estágio da doença.

Modelos de sobrevivência estimam que a cada ano de doença não diagnosticada, o risco de estenose aumenta 9%⁴, e após 30 anos de evolução sem nenhum tratamento, mais de 80% dos pacientes terão estenose definitiva²³. Considerando que a doença pode ter início na infância, esse é um prognóstico bastante ruim e preocupante.

4. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

4.1. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Diante da suspeita clínica de esofagite eosinofílica, o exame mais importante é a

endoscopia digestiva alta com biópsias do esôfago, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico. Os achados endoscópicos não são específicos da doença, mas levantam fortemente a sua suspeita quando vistos em conjunto.

Atenção: Muitos pacientes com suspeita clínica de esofagite eosinofílica podem se apresentar com Endoscopia Digestiva Alta **normal** ou com **mínimos achados inespecíficos**. Mesmo assim, as biópsias da mucosa do esôfago estão indicadas. Em crianças, a EDA normal pode ocorrer em até 32%²⁴.

Na Tabela 2.1 estão os achados endoscópicos mais comuns e suas respectivas frequências.

Normalmente, o edema, os sulcos verticais e os exsudatos se associam à fase inflamatória da doença. Já os anéis e estenoses são sugestivos da fase fibroestenótica.

A classificação endoscópica E.R.E.F.S. (Endoscopic REFERENCE Scale) atribui uma pontuação a cada um desses achados, criando uma escala numérica que indica piora da doença conforme aumenta a soma dos valores²⁵. Apesar de ainda ser pouco difundida, essa escala já foi validada internacionalmente, tanto em crianças quanto em adultos, e permite uma avaliação endoscópica mais

objetiva e padronizada, sendo estimulado o seu uso no acompanhamento da atividade inflamatória da EoE^{25,26}.

Veja a classificação no Quadro 2.2.

Em relação às biópsias do esôfago, pelo menos 6 fragmentos devem ser obtidos no total, incluindo terço proximal/médio e terço distal, direcionando-se a pinça para áreas de anormalidades na mucosa¹. Em crianças são

recomendadas também biópsias gástricas e duodenais para afastar gastroenterite eosinofílica. Em adultos, as biópsias de estômago e duodeno não são recomendadas rotineiramente, apenas se houver indicação clínica ou achados endoscópicos que justifiquem.

As Figuras 2.1 e 2.2 apresentam imagens endoscópicas com achados sugestivos da esofagite eosinofílica.

Tabela 2.1 – Achados endoscópicos sugestivos de esofagite eosinofílica

Achados	Frequência
Sulcos verticais (ou estrias longitudinais)	80%
Anéis/ traqueização	64%
Exsudatos/placas brancacentas	16%
Estenoses/ esôfago de fino calibre	12%

Quadro 2.2 – Classificação endoscópica EREFS (Endoscopic Reference Scale)*

Achado Endoscópico	Graus			
	0	1	2	3
Edema	Ausente: Padrão vascular habitual	Presente: Perda do padrão vascular		
Rings (anéis)	Ausentes: Não há anéis	Leves: Anéis sutis	Moderados: Anéis bem evidentes e demarcados	Acentuados: Anéis exuberantes, “traqueização”
Exsudates (exsudatos ou placas brancacentas)	Ausentes: Não há exsudatos	Leves: Ocupam < 10% da superfície do esôfago	Moderados: Ocupam > 10% da superfície do esôfago	
Furrows (sulcos verticais)	Ausentes: Não há linhas	Leves: Linhas sutis, superficiais	Acentuadas: Linhas bem evidentes, profundas	
Strictures (estenoses)	Ausentes: Não há estenoses	Presentes: Há estenoses		

*A classificação final é obtida pela somatória dos valores em cada categoria.

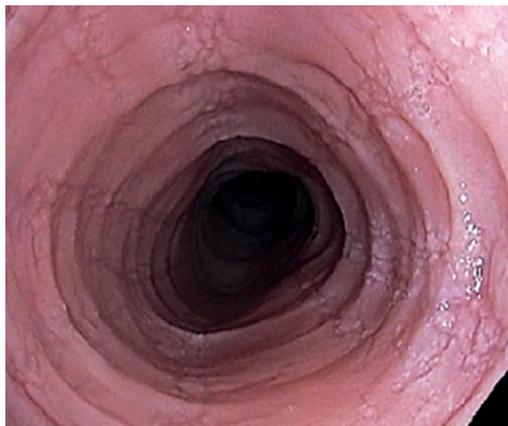


Figura 2.1 – Achados endoscópicos da esofagite eosinofílica: edema, estrias longitudinais, exsudatos e anéis.



Figura 2.2 – Achados endoscópicos da esofagite eosinofílica: edema, exsudatos e anéis.

4.2. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

A análise histopatológica convencional com uso da coloração Hematoxilina-Eosina (HE) é suficiente para o diagnóstico, que se baseia na contagem de eosinófilos na camada epitelial do esôfago igual ou superior 15 por campo de grande aumento^{1,2}.

Outros achados são valorizados como marcadores de inflamação ativa, são eles a hiperplasia da camada basal, alongamento papilar, exocitose de eosinófilos, microabscesso de eosinófilo e dilatação dos espaços intercelulares. A fibrose da lâmina própria também pode ser observada¹.

Outras técnicas como imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e microscopia confocal são usadas apenas para o propósito de pesquisa.

4.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Após a confirmação da suspeita clínica pelos achados endoscópicos e histopatológicos, recomenda-se afastar outras causas sistêmicas e locais que poderiam causar eosi-

nofilia esofágica^{1,2}. Cabe ressaltar que muitas dessas outras causas são incomuns e têm um curso clínico bem distinto, porém o médico deve tê-las em mente quando investiga um paciente suspeito de esofagite eosinofílica.

Observe no Quadro 2.3 outras causas de eosinofilia esofágica.

Quadro 2.3 – Outras causas de eosinofilia esofágica^{1,2}

- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)
- Reação de hipersensibilidade a medicamentos
- Acalásia
- Doença Celíaca
- Infecção (fúngica e viral)
- Gastroenterite eosinofílica
- Síndrome hipereosinofílica
- Colagenoses (Síndrome de Marfan tipo II)
- Condições dermatológicas com envolvimento do esôfago (p.ex.: pênfigo)
- Vasculites e doenças autoimunes
- Doença de Crohn acometendo o esôfago
- Ingestão de agentes corrosivos
- Doença enxerto-*versus*-hospedeiro

4.4. OUTRAS TÉCNICAS NÃO INVASIVAS E MINIMAMENTE INVASIVAS

É bastante favorável a busca por técnicas não invasivas para monitorar a inflamação e a contagem de eosinófilos no esôfago, evitando-se múltiplas endoscopias digestivas ao longo do tratamento. Entretanto, diversos biomarcadores foram estudados e nenhum deles mostrou boa correlação com a análise histopatológica¹.

Entre os dispositivos minimamente invasivos, mostraram-se promissores aqueles desenvolvidos em forma de cápsulas feitas para deglutição, como a Cytosponge® (Medtronic, Minneapolis, Minn). Trata-se de uma pequena esponja compactada dentro de uma cápsula gelatinosa e presa a uma fina corda. O paciente deglute esta cápsula, que se desfaz em contato com o pH ácido do estômago, expondo a esponja que está no seu interior. A corda é então puxada e a esponja passa pelo esôfago coletando células superficiais. Este dispositivo foi desenvolvido inicialmente para avaliação do epitélio no esôfago de Barrett e recentemente passou a ser avaliado no contexto da EoE²⁷.

Resultados preliminares com esses dispositivos se mostraram bastante promissores, com uma eficácia de 83% em identificar indivíduos em atividade inflamatória no esôfago (≥ 15 eo/cga)²⁷ e estão atualmente sendo avaliados em estudos de larga escala para definir seu valor prognóstico na monitoração da EoE⁵. A Cytosponge® não está disponível no Brasil.

4.5. AVALIAÇÃO DO REMODELAMENTO ESOFÁGICO

Recentemente, um novo dispositivo chamado “endoscopic functional luminal

imaging probe” ou endoFLIP® foi aprovado para uso nos EUA pelo FDA. Este equipamento se mostrou capaz de identificar a redução da complacência da parede do esôfago em adultos e crianças com esofagite eosinofílica.

Trata-se de uma técnica de platinometria por impedância, na qual se determina a resistência ou rigidez de um órgão tubular através da insuflação de um balão na sua luz. Esse balão contém eletrodos especiais, capazes de medir tanto o diâmetro quanto a pressão do órgão.

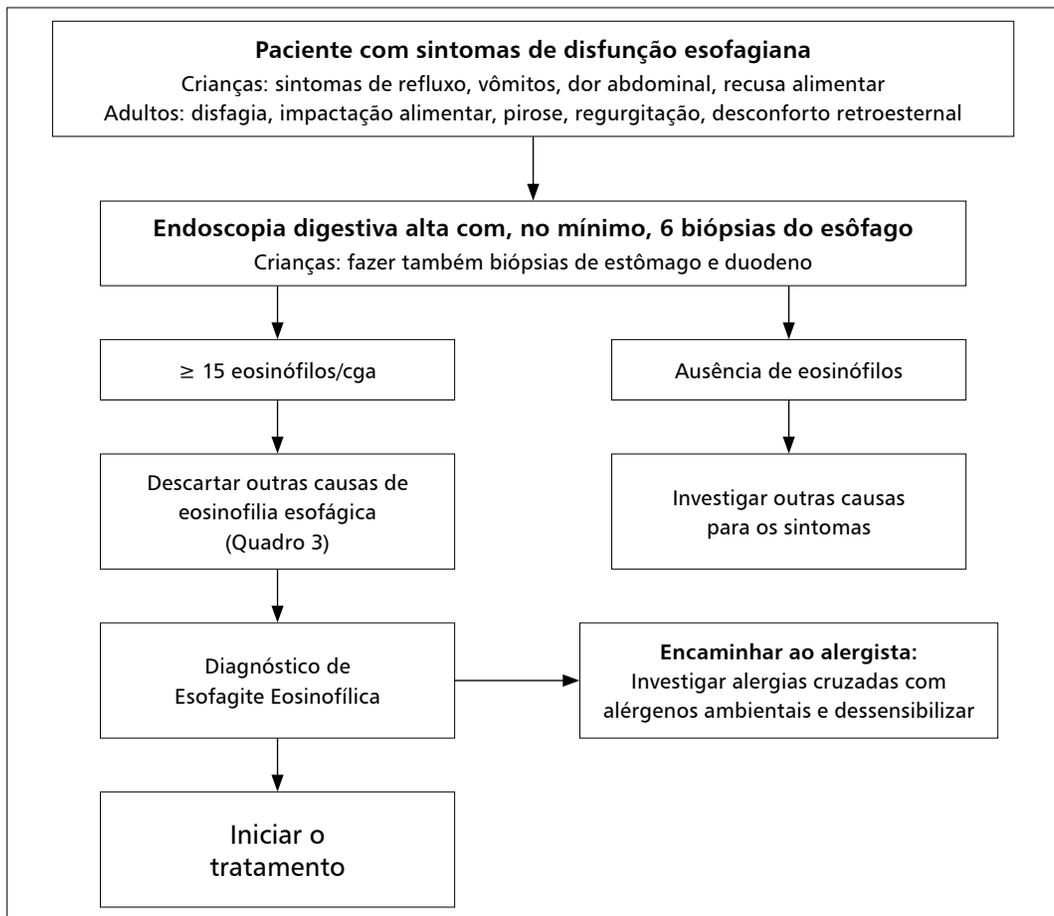
Durante uma endoscopia digestiva alta, um cateter conectado ao sistema endoFLIP® é passado através do canal de trabalho do endoscópio e posicionado na luz do esôfago. O balão na ponta do cateter é insuflado e o sistema faz a leitura da superfície por impedância, gerando informações como calibre e formato do órgão, resistência e complacência do tecido.

Pode se tornar uma ferramenta importante tanto na avaliação da atividade inflamatória, quanto na identificação precoce do remodelamento e das estenoses. Dois estudos pediátricos preliminares correlacionaram positivamente a rigidez do tecido aferida pelo endoFLIP® ao grau de atividade inflamatória e à presença de fibrose/estenose^{28, 29}.

Apesar de promissor, tanto a sua eficácia diagnóstica quanto a prognóstica precisam ser mais bem avaliadas em estudos de validação, no contexto desta doença. Esse dispositivo não está disponível no Brasil.

A Figura 2.3 traz uma proposta de algoritmo diagnóstico para a esofagite eosinofílica.

Figura 2.3 – Proposta de algoritmo diagnóstico para esofagite eosinofílica



5. TRATAMENTO E CONDUÇÃO CLÍNICA

Tanto em adultos quanto em crianças, os objetivos do tratamento da esofagite eosinofílica são³⁰:

- Alívio dos sintomas;
- Preservação do estado nutricional;
- Redução da atividade inflamatória no esôfago;
- Prevenção do remodelamento, evitando ou retardando a fibroestenose.

Não há definições ou estratificações bem estabelecidas de remissão sintomática, endoscópica ou histopatológica, o que

dificulta estabelecer critérios de sucesso ou falha no tratamento.

Atualmente o que se busca é a completa resolução dos sintomas e uma contagem de eosinófilos abaixo de 15 por campo de grande aumento³⁰, com a ressalva de que melhora clínica e resposta histopatológica nem sempre andam juntas.

Recentemente, um novo escore de atividade histopatológica foi proposto e validado³¹, o que pode se tornar uma ferramenta útil no manejo terapêutico dessa doença, mas sua reprodutibilidade e seu valor prognóstico ainda precisam ser mais bem avaliados.

Além disso, a melhora ou resolução dos achados endoscópicos, quantificados pela classificação EREFS²⁵, têm se mostrado uma ferramenta cada vez mais útil e objetiva na avaliação da atividade inflamatória.

Para alcançar os objetivos anteriormente citados, tanto o diagnóstico quanto o tratamento deveriam ocorrer o mais precocemente possível, para que o paciente tenha mais benefícios em longo prazo. Mesmo para aqueles diagnosticados já na fase fibroestênica, o alívio dos sintomas e a redução da atividade inflamatória devem ser buscados.

Outro conceito importante, à luz do conhecimento atual, é de que a terapia de manutenção deve ser contínua³⁰. A suspensão do tratamento, mesmo após remissão completa da atividade inflamatória, está associada a recorrência dos sintomas e retorno da eosinofilia esofágica¹.

As opções de tratamento bem estabelecidas na literatura são: a dieta restritiva, os inibidores da bomba de prótons, os corticoides tópicos e a dilatação de esôfago.

5.1. DIETA RESTRITIVA

A dieta foi a primeira abordagem terapêutica estudada. Ao ofertar dieta elementar à base de uma fórmula de aminoácidos a crianças com sintomas refratários a IBP, até então atribuídos à DRGE, observou-se expressiva melhora tanto nos sintomas quanto na eosinofilia esofágica⁸. O princípio desse tratamento é reduzir a exposição de antígenos alimentares ao esôfago, interrompendo a resposta imunológica.

Estudos posteriores confirmaram a eficácia da fórmula de aminoácidos, com mais de 90% de remissão histológica em crianças³² e cerca de 75% de remissão em adultos³³. Porém é bastante difícil de se

instituir na prática, já que tem um sabor impalatável e requer a infusão através de uma sonda nasoenteral². Hoje em dia seu uso estaria restrito como terapia de resgate em casos de refratariedade clínica, não sendo factível como terapia de manutenção em longo prazo.

Dadas as dificuldades da dieta elementar, outras modalidades de dieta empírica foram propostas, seguindo o mesmo racional de diminuir o estímulo antigênico alimentar ao esôfago. São elas: Dieta restritiva guiada por testes alérgicos, Dieta restritiva dos 6 alimentos, 4 alimentos ou 2 alimentos.

Dieta restritiva guiada por testes alérgicos

Essa dieta se baseia na identificação dos potenciais alimentos deflagradores da EoE através de testes alérgicos cutâneos. A grande limitação é que esses testes foram desenvolvidos para identificar reações alérgicas mediadas por IgE, enquanto a esofagite eosinofílica parece ser mediada por complexas vias da imunidade celular, envolvendo os Linfócitos T helper 2 e diversos sinalizadores celulares.

Dessa forma, testes baseados em IgE podem ser muito úteis para identificar alergias cruzadas, potenciais riscos de anafilaxia, porém não devem identificar adequadamente os antígenos deflagradores da EoE³⁴. O valor preditivo positivo (VPP) desses testes em adultos é de no máximo 44%³².

Por outro lado, em crianças os testes alérgicos mostraram-se úteis, especialmente ao detectar alergia cruzada. Crianças com hipersensibilidade a determinados antígenos pelos testes baseados em IgE apresentam-se com doença histológica mais grave no esôfago e mais chance de remodelamen-

to, estando indicada a dessensibilização³⁵. Esta forma tem relação com a expressão do gene promotor TGFbeta1.

Dieta restritiva dos seis, quatro ou dois alimentos

Esta é uma dieta empírica na qual se propõe retirar do consumo seis grupos de alimentos considerados altamente alergênicos: 1) Leite de vaca, 2) Ovos, 3) Soja, 4) Trigo, 5) Nozes/amendoim/castanhas e 6) Peixes/frutos do mar³⁶. Após 6 a 8 semanas de dieta, uma nova endoscopia com biópsias deve ser realizada para avaliar a remissão histológica^{5,30}. Estudos sugerem altas taxas de remissão, superando 70% tanto em crianças quanto em adultos^{1,36}.

A reintrodução alimentar deve ser feita em etapas. Recomenda-se a realização de nova endoscopia com biópsias do esôfago após a reintrodução de cada 1 ou 2 alimentos, na tentativa de identificar aquele que seja mais antigênico para o paciente, podendo-se liberar o consumo dos demais. Não há definição entre o intervalo para realização das endoscopias após a reintrodução alimentar⁵.

Por ser um processo bastante trabalhoso, oneroso e invasivo, pesquisadores propuseram reduzir essa dieta para quatro alimentos: 1) Leite de vaca, 2) Trigo, 3) ovos e 4) Soja³⁶. Há ainda a proposta de se reduzir para 2 alimentos, que foram identificados como sendo deflagradores em mais de 80% dos casos, são eles: 1) Leite de vaca e 2) Trigo.

Em publicação recente, o pesquisador Molina-Infante sugeriu o que chamou de estratégia "step-up 2-4-6". Consiste numa inversão da dieta dos 6 alimentos: inicia-se com a suspensão apenas dos 2 principais

deflagradores (leite e trigo), com posterior avaliação histológica do esôfago. Caso a remissão não tenha sido alcançada, avança-se para 4 elementos (leite, trigo, ovos, soja) e posteriormente para os 6 alimentos. Essa estratégia tende a reduzir significativamente o número de endoscopias digestivas³⁶.

Não há estudos controlados comparando diretamente a dieta empírica com outras modalidades medicamentosas de tratamento. A opção por esse tratamento deve ser bastante discutida com o paciente e seus familiares, pois trata-se de uma dieta bastante restritiva, com alto custo financeiro e psicossocial, além de envolver a realização de diversas endoscopias. A grande vantagem de se identificar o(s) alimento(s) deflagrador(res) é a possibilidade de uma terapia de manutenção de longo prazo livre de medicações¹.

5.2. INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Por muito tempo, a resposta aos IBPs em pacientes com eosinofilia esofágica era considerada como um marcador da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Hoje são considerados drogas de primeira linha no tratamento da Esofagite Eosinofílica. Isso porque agem como verdadeiros anti-inflamatórios diretamente na mucosa esofágica, inibindo a atividade dos linfócitos Th2 e a expressão da IL-3, reduzindo a quimiotaxia dos eosinófilos via Eotaxina-3. Além disso, a supressão do estímulo ácido no esôfago reduz o alargamento dos espaços intercelulares e diminui a exposição antigênica à camada subepitelial.

Pacientes com eosinofilia esofágica que respondem aos IBPs são hoje incorporados ao escopo da esofagite eosinofílica e, possivelmente, representam um fenótipo dessa doença. A resposta ao tratamento com IBPs

varia entre 30% e 70%². Essas drogas são recomendadas tanto para induzir remissão quanto para manutenção em longo prazo¹.

Para remissão, recomenda-se iniciar o tratamento com Omeprazol 40 mg duas vezes ao dia (ou outro IBP em dose equivalente), com posterior avaliação histológica do esôfago em 8 semanas. Em crianças a dose é de 1-2mg/kg de Omeprazol diariamente (ou equivalente). Alcançando-se remissão clínica, histológica e endoscópica, pode-se tentar a redução do IBP até a menor dose efetiva, ou seja, aquela capaz de manter o controle dos sintomas e da atividade inflamatória^{1,30}.

Não há definição do momento ideal para se tentar a redução da dose. Em um estudo prospectivo em adultos, o IBP em metade da dose inicial foi capaz de manter remissão clínica e histológica em 75% dos pacientes após 1 ano de acompanhamento³⁷. Pacientes respondedores devem manter tratamento contínuo. Suspensões, mesmo que temporárias, da droga associaram-se a recaída clínica e histológica³⁰.

Aqueles pacientes que apresentarem recorrência, mesmo em uso contínuo da droga, podem ter sua dose novamente aumentada. A ausência de resposta em altas doses de IBP configura falência dessa opção terapêutica, devendo-se tentar outra modalidade de tratamento.

5.3. CORTICOIDES TÓPICOS DEGLUTIDOS

Desde os primeiros estudos na década de 1990, os corticoides tópicos deglutidos foram considerados uma opção satisfatória no tratamento da esofagite eosinofílica¹⁰. Logo se observou que eles tinham a mesma efetividade da prednisona oral, porém com muito menos eventos adversos e melhor tolerabilidade³⁸.

Dessa forma, atualmente não há indicação para o uso rotineiro de corticoides sistêmicos nessa doença, pois não existe qualquer vantagem em relação aos corticoides tópicos. Seu uso está restrito a situações de emergência, como na disfagia muito grave ou na perda de peso rápida e significativa³⁰.

Fluticasona e Budesonida tópicas, em preparações feitas para asma e rinite, são as drogas mais estudadas em ensaios clínicos controlados, mostrando efeitos semelhantes em induzir remissão, variando entre 73% e 74,3%³⁰. Entretanto, preparações com maior viscosidade seriam potencialmente melhores, ao recobrir uma maior área de contato do esôfago.

Nesse sentido, recentemente foi lançada e aprovada para uso na Europa uma formulação de Budesonida em tablete orodispersível (Jorveza[®] 1mg), droga esta que mostrou uma eficácia de quase 100% em alcançar remissão histológica após 2 a 6 semanas de uso³⁹. Esta é a primeira formulação desenvolvida especificamente para o tratamento da esofagite eosinofílica. Não há previsão para aprovação e comercialização desta droga no Brasil.

Estudos sobre o tratamento de manutenção em longo prazo com corticoides tópicos são menos comuns. Porém prevalece a recomendação de que, uma vez tendo respondido a essas drogas, os pacientes devem manter o uso contínuo para evitar recorrência^{1,5,30}.

Até o momento, não se observou maior incidência de candidíase de esôfago em usuários crônicos dessas drogas e o potencial efeito de supressão da glândula suprarrenal ainda está em estudo³⁰. Alguns centros de referência adotam como rotina a dosagem de cortisol e ACTH séricos, mesmo sem evidência formal que sustente essa conduta⁴⁰.

As doses recomendadas dos corticoides tópicos estão na Tabela 2.2.

No Brasil, a Fluticasona está disponível em preparações inaláveis de até 250 µg por dose. Para alcançar a equivalência das doses recomendadas, a posologia ficará assim:

Crianças	Remissão	2 a 3 puffs duas vezes ao dia
	Manutenção	1 a 2 puffs duas vezes ao dia
Adultos	Remissão	3 a 4 puffs duas vezes ao dia
	Manutenção	2 a 3 puffs duas vezes ao dia

É preciso reforçar a orientação de que os puffs não devem ser inalados como está escrito na bula da medicação. Após a aspersão do conteúdo diretamente na cavidade oral, sem usar o espaçador, ele deve ser totalmente deglutido, mantendo-se um período de jejum (para sólidos e líquidos) nos próximos 30 a 60 minutos.

A Budesonida se mostrou mais efetiva em soluções viscosas. No Brasil, esta droga está disponível em suspensões para nebulização, em frascos de 2 mL contendo 1 mg. Para preparar uma solução viscosa, recomenda-se misturar cada 2 mL de Budesonida com 5 mg de sucralose ou outro

meio viscoso como o mel. A consistência final será semelhante a um xarope.

O controle endoscópico com biópsias deve ser realizado entre 8 a 12 semanas após o início do tratamento. O momento adequado para redução da dose não está bem definido³⁰, podendo ser tentada após a remissão dos sintomas e resposta histológica em 12 semanas.

5.4. DILATAÇÃO DO ESÔFAGO

A dilatação de esôfago é realizada através da endoscopia digestiva alta, utilizando-se velas dilatadoras ou balões hidrostáticos, sendo considerada segura mesmo em pacientes com esofagite eosinofílica. O objetivo é manter o calibre do esôfago com pelo menos 16 mm.

Apesar do temor inicial de que essa técnica tivesse maior incidência de perfurações, as evidências não apontaram nesse sentido, revelando um risco de perfuração menor do que 1%¹. Dor retroesternal pode ocorrer em até 30% dos pacientes. Não houve diferença em relação ao dispositivo de dilatação utilizado¹.

Está indicada em pacientes com estenose grave, mesmo como tratamento inicial, e também em pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento clínico. É capaz de aliviar a disfagia em mais de 75%

Tabela 2.2 – Doses dos corticoides tópicos conforme população e fase do tratamento

Medicação	População	Dose para induzir remissão (Dividida em 2 vezes ao dia)	Dose de manutenção (Dividida em 2 vezes ao dia)
Propionato de Fluticasona	Crianças	880 a 1760 µg/dia	440 a 880 µg/dia
	Adultos	1760 µg/dia	880 a 1760 µg/dia
Budesonida	Crianças	1 a 2 mg/dia	1 mg/dia
	Adultos	2 a 4 mg/dia	2 mg/dia

Adaptado de Lucendo e cols. (Material suplementar, tabela 6)¹.

dos pacientes e proporcionar longos períodos de alívio sintomático¹, mas não causam melhora inflamatória ou histológica³⁰.

Existem poucos dados disponíveis sobre a dilatação em crianças, sendo necessários mais estudos para avaliar a eficácia e segurança da técnica nessa população.

5.5. TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS

Com a evolução no conhecimento da etiopatogenia da EoE, vários medicamentos antialérgicos, imunomoduladores e biológicos (anticorpos monoclonais) vêm sendo testados nos últimos anos como alternativas

terapêuticas. Eles agem em diferentes etapas da imunidade celular consideradas relevantes no mecanismo inflamatório da doença.

Os resultados, entretanto, têm sido bastante variáveis e inconsistentes. Atualmente, nenhuma dessas drogas pode ser indicada para uso rotineiro na esofagite eosinofílica. Algumas delas parecem promissoras, mas precisam de ensaios clínicos maiores para comprovar o benefício.

A Tabela 2.3 resume as principais medicações em estudo, seus respectivos mecanismos de ação e o tipo de evidência científica já publicada.

Tabela 2.3 – Medicações experimentais no tratamento da esofagite eosinofílica³⁰

Medicação	Mecanismo de ação	Evidência científica na EoE
Imunomoduladores		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Azatioprina ▪ 6-Mercaptopurina 	Poupadores de corticoides	Poucos relatos de casos referindo remissão clínica e histológica.
Antialérgicos		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cromoglicato ▪ Montelukaste 	Estabilizador de mastócitos Inibidor de leucotrieno	Ausência de resposta tanto clínica quanto histológica.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prostaglandina D2 	Redução da cascata inflamatória	Relatos de casos com redução da eosinofilia e sintomas, porém sem normalização da mucosa.
Agentes Biológicos		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infliximabe ▪ Omalizumabe ▪ Mepolizumabe ▪ Reslizumabe 	Anti-TNF alfa Anti-IgE Anti-IL5 Anti-IL5	Em ensaios clínicos controlados, não houve melhora sintomática ou resposta histológica em comparação ao placebo.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vedolizumabe 	Anti-Integrina	Relatos de caso com remissão histológica em poucos pacientes.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ QAX576 	Anti-IL-13	Estudo de fase II com melhora da contagem de eosinófilos, porém sem remissão inflamatória e sem melhora da disfagia.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RPC4046 	Anti-IL-13	Droga promissora: estudo de fase III mostrou melhora sintomática sustentada e resposta histológica na semana 52. Novos estudos são necessários.

Os conceitos fundamentais sobre o tratamento da esofagite eosinofílica estão resumidos no Quadro 2.4.

A Figura 2.4 propõe um algoritmo de tratamento para a esofagite eosinofílica.

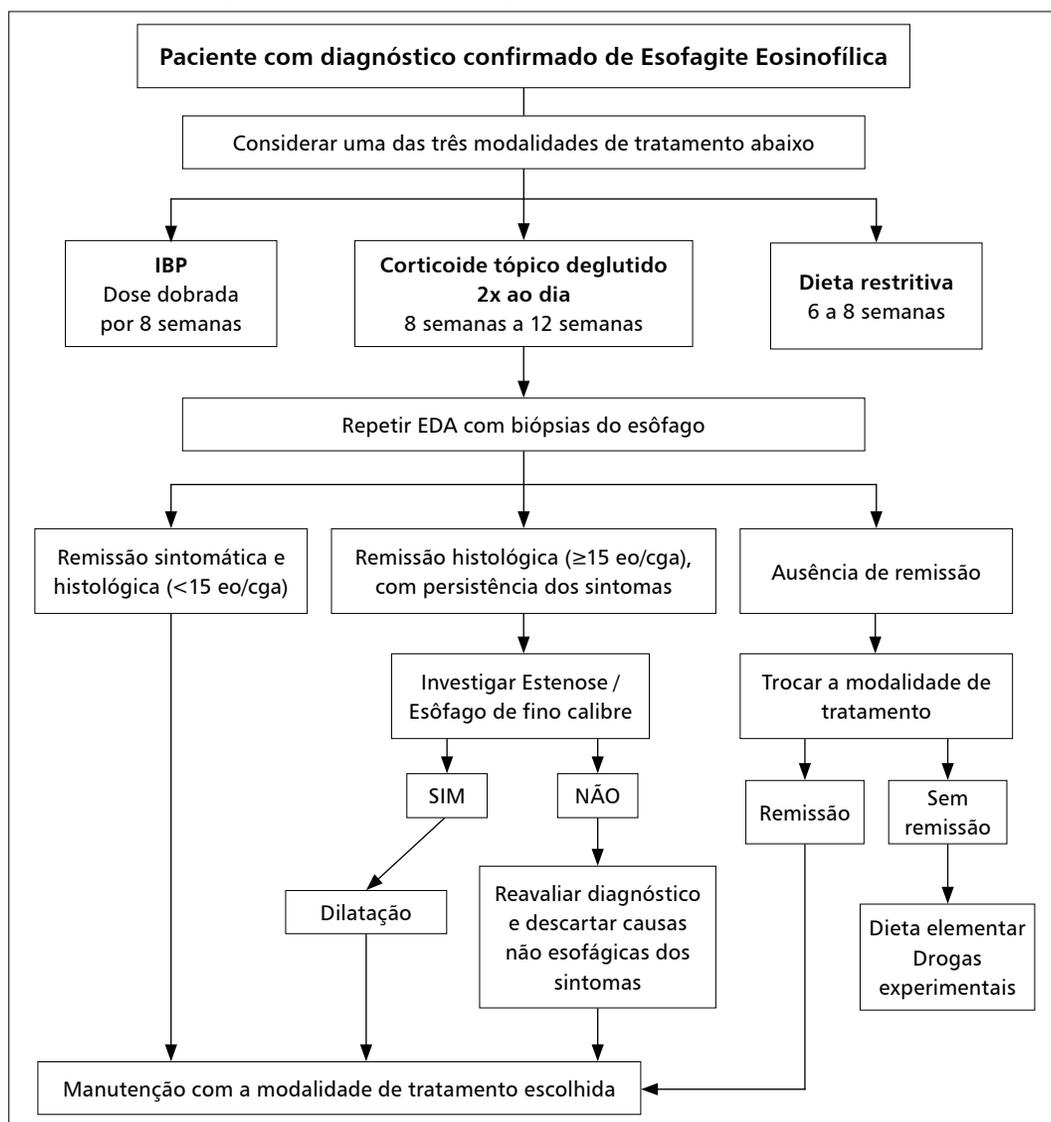
Quadro 2.4 – Resumo dos conceitos-chave no tratamento da esofagite eosinofílica

- Não há estudos prospectivos, randomizados e controlados, comparando diretamente as três opções de tratamento: dieta, inibidores da bomba de prótons e corticoide tóxico deglutido.
- Essas três opções são consideradas tratamentos de primeira linha, devendo ser discutidas questões como preferência individual, custo financeiro e psicossocial antes de decidir pela melhor modalidade terapêutica em cada caso.
- A duração do tratamento de manutenção não está definida. Mas as evidências demonstraram que interrupções no tratamento, mesmo que temporárias, estão associadas a um alto risco de recorrência. Por isso, a recomendação atual é de que a terapia de manutenção seja contínua.
- Tanto o aumento da dose quanto a troca ou combinação das modalidades terapêuticas podem ser tentadas em pacientes de difícil tratamento.
- Corticoides sistêmicos não estão indicados de rotina, apenas em situações emergenciais, como na disfagia grave e/ou perda ponderal rápida e acentuada.
- Dieta elementar à base de fórmulas de aminoácidos tem eficácia superior a 90%, devendo ser lembrada como terapia de resgate em casos refratários.
- A dilatação instrumental do esôfago pode ser feita desde a primeira abordagem do paciente com estenose grave, ou em decorrência de sintomas refratários ao tratamento clínico.
- Há poucas informações sobre eficácia e segurança da dilatação em crianças.
- Tratamentos experimentais são aceitáveis apenas em casos refratários a todas as outras modalidades terapêuticas bem estabelecidas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335-358.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022-1033.e10.
3. Arias A, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2019;51:55-62.
4. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijckerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:836-844.
5. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1-7.
6. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:818-23.
7. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109-16.

Figura 2.4 – Proposta de algoritmo de tratamento escolhida.



8. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
9. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
10. Faubion WA, Jr., Perrault J, Burgart LJ, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3.
11. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6; quiz 21-2.

12. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536-47.
13. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010-2013.e4.
14. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824-32.
15. Min JY, Ocampo CJ, Stevens WW, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3/CCL26 expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Possible role of the nongastric H,K-ATPase. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:130-141.e11.
16. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333-345.
17. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
18. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *Jama* 2016;315:2104-12.
19. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-42.
20. Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:224-228.e1.
21. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:30-6.
22. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:147-156.e8.
23. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230-6.e1-2.
24. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
25. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-95.
26. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, et al. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1056-1063.
27. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:77-83.e2.
28. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, et al. Influence of Age and Eosinophilic Esophagitis on Esophageal Distensibility in a Pediatric Cohort. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1466-1473.
29. Hassan M, Aceves S, Dohil R, et al. Esophageal Compliance Quantifies Epithelial Remodeling in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:559-565.
30. Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2020:1-15.
31. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.

32. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-48.
33. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.
34. Rodriguez-Sanchez J, Gomez Torrijos E, Lopez Viedma B, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy* 2014;69:936-42.
35. Rawson R, Anilkumar A, Newbury RO, et al. The TGFbeta1 Promoter SNP C-509T and Food Sensitization Promote Esophageal Remodeling in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *PLoS One* 2015;10:e0144651.
36. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:41-47.
37. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567-75.
38. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165-73.
39. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157:74-86.e15.
40. Hirano I. How I Approach the Management of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2017;112:197-199.

Os dilemas da terapêutica da doença do refluxo gastroesofágico

Ary Nasi

Natália Sousa Freitas Queiroz

Rubens Antônio Aissar Sallum

1. INTRODUÇÃO

Bastante pertinente a inclusão desse tema nesse Temas de Atualização em Gastroenterologia. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) apesar de muito comum na prática clínica dos gastroenterologistas (prevalência mundial de 8% a 33%¹), ainda apresenta dilemas em relação ao diagnóstico e planejamento terapêutico. Como sabem, a afecção tem vários e diversificados fatores envolvidos na sua fisiopatogênese, manifestações clínicas variadas e, por vezes, necessita de mais de um método de propedêutica armada para seu diagnóstico. Além do mais, há muitas opções terapêuticas a serem consideradas, dentre elas, destacam-se: atuação comportamental, farmacológica com inúmeras opções de drogas, tratamento endoscópico, cirúrgico convencional, robótico... O objetivo do presente texto é resumir a situação atual em relação ao diagnóstico e às opções terapêuticas, com destaque aos dilemas envolvidos nessas questões.

Os sintomas típicos da DRGE são pirose retroesternal e regurgitação ácida. Contudo, várias outras queixas, como tosse, asma,

disfonia, pigarro, dor torácica e sensação de glóbus faríngeo, também podem ser decorrentes do refluxo. A avaliação clínica meticulosa é de fundamental importância; é importante inquerir de modo sistemático e interpretar as queixas potencialmente relacionadas com refluxo. Muitas vezes, o paciente queixa-se de “refluxo”; contudo, quando investigamos mais essa queixa, notamos que de fato o que há é regurgitação de material estagnado no esôfago e não refluxo gastroesofágico. Outras vezes, o paciente queixa-se de “azia”; porém, quando questionado sobre o significado do termo, responde de modo muito variado. “Azia”, para eles, pode significar: queimação e/ou empachamento epigástrico, “digestão lenta”, boca amarga, dentre outros.

Nem sempre precisamos confirmar o diagnóstico de DRGE. Na prática clínica, frente a paciente com queixas típicas predominantes, podemos fazer a hipótese clínica da doença e iniciar tratamento específico. Contudo, em algumas situações, como insucesso do tratamento clínico, dúvida diagnóstica, presença de sintomas ou sinais de alarme, decisão de indicação de tratamento cirúrgi-

co, precisamos comprovar o diagnóstico e, sobretudo, entender se as queixas clínicas são efetivamente causadas pelo refluxo.

A DRGE apresenta as seguintes formas de apresentação clínica: não erosiva, erosiva e complicada. Para caracterização da forma não erosiva, não basta a presença de sintomas típicos na ausência de erosões na mucosa esofágica ao estudo endoscópico; é necessária a confirmação de refluxo patológico à monitoração prolongada. Na conceituação vigente, na presença de sintomas típicos e de erosões da mucosa esofágica ao estudo endoscópico, caracteriza-se a forma erosiva. Porém, como será destacado em breve, essa postura começa a ser contestada. A forma complicada da doença é caracterizada pela presença de esôfago de Barrett e/ou ulceração da mucosa esofágica e/ou redução do calibre da luz esofágica; ou seja, subestenoses ou estenoses.

O esôfago de Barrett (EB) representa tema amplo, polêmico, com muitas margens para interpretações equivocadas. A própria definição dessa complicação é polêmica. Para escola americana e boa parte das escolas ocidentais, além da presença de metaplasia (substituição de um epitélio adulto por outro; no caso do Barrett: substituição do epitélio pavimentoso esofágico por epitélio colunar), é necessária a confirmação de metaplasia tipo intestinal. Para escola japonesa e britânica, contudo, não é necessária a presença de metaplasia intestinal para caracterização da afecção. Nos consensos mais recentes sobre Barrett, recomenda-se que as “epitelizações colunares do esôfago distal” menores que 1 cm não sejam caracterizadas como Barrett mas sim como “epitelização colunar de esôfago distal (ECED)². Na presença de epitelizações

entre 1 e 3 cm de extensão, caracteriza-se Barrett curto e nas maiores que 3 cm, Barrett longo ou clássico. Frente ao dilema conceitual de adotar a escola americana ou a japonesa, para efetiva caracterização do Barrett, achamos razoável adotar o maior rigor da escola americana para conceituação do Barrett curto e o critério menos restritivo da escola japonesa para o Barrett longo.

Outro dilema importante é assumir ou não o Barrett como bom marcador de DRGE. Em relação a isso, embasados na nossa vivência pessoal e no Consenso de Lyon³, consideramos que o esôfago de Barrett longo é indicador confiável de DRGE; porém, no Barrett curto, optamos por monitorar o refluxo para confirmação ou não de DRGE. Porcentagem não desprezível de pacientes com Barrett curto não tem refluxo patológico confirmado por monitoração prolongada. Na presença de ECED é bastante razoável deixar de biopsiar a área, pois se houver detecção de metaplasia do tipo intestinal, o que não é raro, continua não havendo embasamento para o diagnóstico de EB.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseado exclusivamente em sintomas é bastante impreciso; pode haver sintomas típicos, porém sem confirmação efetiva de DRGE. Por outro lado, pode haver doença mesmo em pacientes sem sintomas típicos. É importante salientar que a intensidade da pirose não se relaciona bem com a intensidade do refluxo; ou seja, pirose intensa não significa refluxo importante. Na principal complicação da doença, o esôfago de Barrett, a intensidade da pirose costuma ser menor que nas formas não complicadas. Por outro lado, na pirose funcional, situação na qual a queixa não é

decorrente de refluxo, a pirose pode ser de grande intensidade. Há também a possibilidade de haver hipersensibilidade ao refluxo, e nessa situação a monitoração prolongada evidencia refluxo em níveis fisiológicos, porém com relação significativa com a queixa. Ou seja, o refluxo é normal, a sensibilidade ao mesmo é que parece estar aumentada. No Consenso vigente sobre doenças funcionais do aparelho digestivo (Roma IV) conceituam-se bem essas situações⁴.

Depois da análise clínica sistemática, a próxima etapa diagnóstica é a endoscopia digestiva alta (EDA), que possibilita avaliar a presença ou não de esofagite e classificar sua intensidade. A identificação de esofagite à endoscopia tem alta especificidade, em torno de 90%-95%⁵. Apesar de ser o exame mais solicitado quando há suspeita de DRGE, a sensibilidade do método é de aproximadamente 50%^{1,43}. No entanto, constitui-se ferramenta de grande valor por permitir a identificação de alterações anatômicas e/ou afecções associadas, como hérnia hiatal, neoplasias, infecções e doenças gastroduodenais, além de possibilitar a realização de biópsias⁶.

Pela conceituação vigente, o achado de erosões no esôfago inferior, em pacientes com queixas compatíveis com DRGE, é suficiente para caracterização endoscópica da doença. Convém salientar, entretanto, que há mais de três dezenas de propostas de classificação endoscópica das lesões decorrentes do refluxo. Cabe ao endoscopista analisar e descrever detalhadamente os achados encontrados e caracterizá-los, especificando a classificação adotada.

Se a EDA caracterizar alterações sugestivas de DRGE em pacientes com sintomas compatíveis, firma-se o diagnóstico da afec-

ção. Contudo, se não houver alterações específicas, não se pode excluir o diagnóstico da DRGE. Nesses casos, parte-se para a próxima etapa diagnóstica: a monitoração prolongada do refluxo por pHmetria ou por impedância-pHmetria.

Em consenso recente sobre a DRGE (Consenso de Lyon)³ considera-se que as formas mais intensas de esofagite erosiva, ou seja, os graus C e D da Classificação de Los Angeles, e o esôfago de Barrett longo são marcadores confiáveis da DRGE; porém, os graus menos intensos de esofagite (A e B) e o esôfago de Barrett curto são indicadores menos específicos da DRGE que, para confirmação efetiva da doença, requerem monitoração prolongada do refluxo.

2.1 MONITORAÇÃO PROLONGADA DO REFLUXO

A pHmetria, apesar de bastante sensível para o diagnóstico do refluxo ácido gastroesofágico, apresenta limitações para identificação de outros fatores agressivos da mucosa esofágica. Com o advento da impedância-pHmetria esofágica, que associa à pHmetria clássica a detecção do refluxo gastroesofágico por impedanciometria, pode-se caracterizar o RGE em líquido, gasoso ou misto e ácido e não ácido. A impedância-pHmetria apresenta vantagens em relação à pHmetria convencional; contudo, ainda é relativamente pouco disponível, não é coberta pela maior parte dos convênios médicos, apresenta custos mais elevados e necessita de profissionais bastante qualificados para realização e análise adequadas.

Em função disso, devemos eleger cuidadosamente o método de monitoração a ser utilizado. Quando houver predomínio de queixas típicas da doença, a pHmetria

representa boa opção. Nesse caso, deve ser realizada após interrupção, por pelo menos 7 dias, dos antissecretores eventualmente em uso. Por outro lado, se houver predomínio de manifestações atípicas, em especial tosse crônica, e no diagnóstico da causa de refratariedade ao tratamento clínico do refluxo, a impedância-pHmetria representa a melhor opção diagnóstica⁷.

2.2 MANOMETRIA ESOFÁGICA

A manometria esofágica teve grande importância no entendimento da fisiopatologia de várias afecções esofágicas, dentre elas, a DRGE. Contudo, não é necessária para o diagnóstico da afecção. A maior parte dos portadores de DRGE não apresenta alterações características ao exame manométrico; porém, apesar disso, tem utilidade clínica nas situações apresentadas na seqüência:

- na presença de achados clínicos ou de exames que sugiram distúrbios motores do esôfago ou afecções associadas, em especial as doenças do colágeno;
- na avaliação pré-operatória da DRGE. Nesses casos a avaliação manométrica é bastante importante para diagnosticar distúrbios motores graves, que possam contraindicar o tratamento cirúrgico e, sobretudo, para servir de referencial, útil nos casos que evoluírem com disfagia no período pós-operatório. Nesses casos, se tivermos um referencial manométrico pré-operatório, podemos entender melhor as eventuais alterações encontradas no pós-operatório;
- localização dos esfíncteres do esôfago para posicionamento adequado dos sensores de monitoração prolongada do refluxo.

Há duas modalidades de manometria: a convencional – com oito sensores de pressão e registro gráfico, e a de alta resolução – com mais de 24 sensores de pressão e registro que converte o traçado de pressões em cores. Do ponto de vista prático, ambas conseguem avaliar os parâmetros com relevância clínica em relação à DRGE. Contudo, a médio prazo, a de alta resolução substituirá a convencional; os fabricantes de equipamento estão gradativamente deixando de produzir equipamentos convencionais.

Com o advento da manometria de alta resolução, que utiliza novas ferramentas de medida da atividade motora esofágica, foi desenvolvida nova conceituação dos distúrbios motores do esôfago⁸. Distúrbios menos relevantes, que são valorizados na manometria convencional, deixaram de ser considerados na manometria de alta resolução.

No Consenso de Lyon³, salienta-se que apesar da manometria não contribuir para o diagnóstico da DRGE, fornece informações importantes sobre a barreira pressórica da junção esofagogástrica (JEG) e sobre a atividade motora do corpo esofágico. Em relação ao estudo da JEG, sugerem que sejam avaliadas a morfologia da barreira e seu vigor pressórico. Quanto à morfologia, avalia-se a relação entre a localização do esfíncter inferior do esôfago em relação à crura diafragmática: caracteriza-se junção tipo I (normal) quando não há dissociação entre a posição do esfíncter e da crura; tipo II quando há dissociação menor que 3 cm e tipo III quando a dissociação é maior que 3 cm. Os tipos II e III indicam a presença de hérnia hiatal. Quanto ao vigor, a JEG é caracterizada como normal, que aliás ocorre na maior parte dos pacientes com DRGE, hipotônica e hipertônica. Em relação ao estudo

do corpo esofágico, adotando-se o estudo da integral da contração esofágica e a peristaltase, classificam-se os achados em: normal: mais de 50% dos complexos conduzidos normalmente e com DCI > 450; inefetiva: mais de 50% dos complexos não conduzidos ou conduzidos com DCI < 450, e ausente: complexos de deglutição com DCI < 100.

Salientam a importância do estímulo esofágico que avalia a capacidade de reserva peristáltica do esôfago nos casos com atividade motora ineficaz. O estímulo é realizado por meio de três séries consecutivas de cinco deglutições rápidas de 2 mL de água; quando o estímulo desencadeia incremento pressórico expressivo no corpo esofágico, sugere-se que há boa reserva peristáltica; ou seja, boa resposta contrátil do esôfago ao estímulo.

3. TRATAMENTO

Como já destacado, há muitos e diversificados fatores fisiopatológicos envolvidos; quanto mais detalhes tivermos sobre esses fatores, mais adequada será a seleção da modalidade terapêutica a ser utilizada. Dentre os fatores a serem ponderados, salientam-se: idade, gênero e condições clínicas do paciente, presença de comorbidades, presença de distúrbios motores do esôfago associados, relação entre as queixas clínicas com os diversos tipos de refluxo (ácido, não ácido, líquido e gasoso), presença e tamanho de eventual hérnia hiatal associada, uso de medicamentos para outras afecções.

Um dos fatores que mais impactam no sucesso do tratamento é a relação das queixas com o refluxo. As queixas mais dependentes da acidez do material refluído, por exemplo pirose, costumam responder melhor que as queixas dependentes mais

da presença do refluxo que do seu grau de acidez, por exemplo: regurgitação. Outro fator importante é a relação da queixa com o tipo de refluxo: pacientes que têm queixas associadas a refluxo patológico respondem melhor que pacientes que têm queixas associadas a refluxo fisiológico. Essa última situação, já salientada anteriormente, é caracterizada como “hipersensibilidade esofágica ao refluxo”.

Conforme já destacado, apesar da queixa de pirose ser considerada um bom indicador de refluxo patológico, temos que lembrar que nem sempre essa relação é confiável. Há pacientes que têm pirose sem relação alguma com o refluxo (pirose funcional) e há pacientes com refluxo importante sem pirose.

Pacientes com pirose funcional, ou seja, com pirose sem refluxo patológico à monitoração prolongada e sem relação temporal entre a queixa e a ocorrência de refluxo, assim como os pacientes com “hipersensibilidade ao refluxo” merecem abordagem terapêutica específica. Nesses casos, pode-se utilizar medicamentos que reduzam a sensibilidade visceral como antidepressivos e neuromoduladores.

O tratamento inicial da DRGE baseia-se num tripé, cujas bases são: orientação dietética, comportamental e farmacológica, a serem abordadas na sequência.

3.1 ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS E COMPORTAMENTAIS

Quanto mais restritivas forem as orientações dietéticas e comportamentais maior será o comprometimento da qualidade de vida do paciente. Não há publicações com forte grau de evidência científica quanto a esse tema. Porém, é bastante razoável que o

paciente seja orientado a comer lentamente, mastigando bem, evitar deitar-se no período pós-prandial imediato, evitar os alimentos com os quais nota piora dos sintomas e substâncias que potencialmente favoreçam o refluxo, como: cafeína, chocolate, bebidas carbonatadas, alimentos muito condimentados, gordurosos e ácidos. Katenbach T e cols.⁹ salientam que a redução do fumo e do consumo de bebidas alcoólicas não determina melhora substancial dos sintomas; porém, em ampla revisão sistemática sobre o tema¹⁰, aponta-se que a redução do fumo proporciona melhora das queixas de refluxo em pacientes não obesos. Apesar da polêmica, ao nosso ver, é válido reduzir fatores de risco que, sabidamente, podem comprometer a saúde do paciente. Apesar de sabermos que as bebidas carbonatadas interferem com o tônus pressórico do esfíncter inferior do esôfago, recente revisão sistemática sobre o tema sugere que não há evidências de peso que apontem que o consumo de tais bebidas aumente os sintomas decorrentes de refluxo¹¹. Por outro lado, há evidências que sugerem o benefício da elevação da cabeceira da cama, sobretudo no subgrupo de pacientes que apresentam refluxo patológico durante o período supino^{12,13}. Também há evidências expressivas da relação entre sobrepeso e obesidade e maior ocorrência de sintomas decorrentes de refluxo¹⁴⁻¹⁶. Portanto, a orientação de perda de peso, quando necessária, é bem embasada. Como vimos, nesse tema, há certo dilema: vários profissionais qualificados, com importante experiência clínica assistencial, consideram que o tratamento farmacológico do refluxo é tão efetivo e o grau de benefício das orientações dietéticas e comportamentais tão incerto que não se

justificam. Ao nosso ver, como em todas áreas de atuação, vale o bom senso; se há distúrbios alimentares e comportamentais evidentes, é bastante interessante tentar corrigi-los; caso contrário, bastam orientações genéricas para promoção da saúde e bem-estar.

3.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

3.2.1 Antissecretores

▪ *Inibidores de bomba de prótons*

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são as drogas mais utilizadas no tratamento da DRGE. Apesar de não reduzirem expressivamente o número de episódios de refluxo, propiciam mudança significativa na acidez dos mesmos. Ou seja, continua havendo refluxo; porém, os episódios de refluxo passam a ser menos ácidos. Dessa forma, consegue-se reduzir bastante a ocorrência de sintomas, sobretudo das queixas dependentes da acidez do material refluído.

Na sequência, apresentam-se os IBPs disponíveis em nosso meio e as doses plenas diárias: omeprazol, 40 mg; pantoprazol 40 mg; lansoprazol, 30 mg; rabeprazol 20 mg; esomeprazol 40 mg, dexlanzoprazol 60 mg.

Os IBPs promovem cicatrização da esofagite em taxas variáveis de 72% a 86%^{17,18} e alívio expressivo de pirose, após 4 a 12 semanas de uso, em 56% a 77% dos casos¹⁹⁻²¹. Porém, em relação à queixa de regurgitação, as taxas de alívio expressivo da queixa variam de 26% a 64%, somente 17% a mais que as taxas de melhora obtidas com placebo^{22,23}.

Estima-se que 20% a 40% dos pacientes com sintomas de DRGE não respondem bem ao tratamento com IBP. Há vários fatores envolvidos; classicamente, considera-se que há influência do tipo da DRGE. Várias

publicações referem maior refratariedade na forma não erosiva da doença em comparação com a erosiva. Contudo, estudos recentes, com melhor caracterização do refluxo, apontam taxas semelhantes, ao redor de 20%, nas formas erosiva e não erosiva da doença.

Há várias causas de refratariedade ao IBP; dentre elas destacam-se: uso inadequado da droga, supressão ácida inadequada, sintomas decorrentes de refluxo não ácido, pirose funcional e diagnóstico equivocado da DRGE.

Em função da eficiência da droga no controle dos sintomas em pacientes com DRGE, os IBPs representam o tratamento farmacológico inicial mais indicado. Um dilema importante é o tratamento de manutenção após o período de terapêutica inicial. Muitos pacientes conseguem manter-se bem sem o uso continuado de IBP; porém, alguns precisam manter a droga para sustentarem alívio dos sintomas. Nesses, tenta-se manter a menor dose possível ou então o uso de antissecretores menos potentes – os antagonistas H_2 (AH_2) ou até o uso por demanda de alcalinos e/ou alginatos.

Aos pacientes que dependem de IBP em dose plena para se manterem assintomáticos, além dessa opção deve ser oferecida a possibilidade de tratamento cirúrgico. Para tanto, evidentemente, é necessária análise criteriosa de vários fatores; dentre eles, destacam-se: idade, comorbidades, sobrepeso, obesidade, risco cirúrgico, estudo da atividade motora do esôfago e padrão de refluxo, avaliado por monitoração prolongada.

Dilema atual bastante atual, que merece destaque, são os eventuais riscos do uso a longo prazo dos IBPs. Pode haver redução

da absorção de vitamina B_{12} , de cálcio e magnésio, porém sem impacto clínico relevante^{24,25,27}. Há maior ocorrência de diarreia por *Clostridium difficile*²⁶; portanto, em pacientes em uso crônico de IBP que apresentem diarreia, essa possibilidade deve ser lembrada e investigada.

Há algumas publicações relacionando o uso crônico de IBP com o risco de câncer de estômago e cólon²⁸⁻³². Recentemente, foram publicados dados de uma coorte populacional incluindo 800.000 adultos suecos que utilizaram IBP por pelo menos 6 meses, apontando aumento de risco de câncer gástrico da ordem de três vezes³⁰. Outro estudo, avaliando pacientes após tratamento do *Helicobacter pylori*, também descreve certa elevação do risco de câncer gástrico. No entanto, tal estudo foi de caráter retrospectivo e não considerou outros fatores de risco para câncer gástrico, como história familiar, idade, tabagismo, obesidade e alcoolismo. Desta forma, não há conclusões definitivas sobre o aumento do risco de câncer relacionado ao uso crônico dos IBP; mais estudos são necessários para melhor entendimento dessa eventual relação.

Estudos avaliando a relação entre o uso prolongado de IBP e a ocorrência de demência têm resultados conflitantes^{33,34}. O uso de IBP tem aumentado expressivamente, especialmente na população geriátrica; nessa faixa etária, a doença de Alzheimer tem prevalência ao redor de 10%³⁵. Como vários pacientes com esse tipo de demência utilizam IBPs, especulou-se eventual relação entre esses dois fatores. No entanto, estudos de base populacionais publicados recentemente não demonstraram relação causal entre o uso de IBP e demência ou Alzheimer^{36,37}.

▪ *Antagonistas H₂*

São menos efetivos que os IBPs³⁸, porém ainda representam opção terapêutica válida na DRGE. Produzem cicatrização da esofagite em cerca de 41% dos pacientes^{18,39} e alívio expressivo de pirose, após 4 a 12 semanas de uso, em taxas variáveis entre 48% a 56%¹⁹⁻²¹.

Os antagonistas H₂, na DRGE, são usualmente usados após tratamento inicial com IBPs, na tentativa de manter o paciente livre de sintomas com antissecretores menos potentes. Dos pacientes com pirose que respondem bem aos IBPs, cerca de 30% conseguem se manter bem com antagonistas H₂, ao redor de 15% mantêm-se bem sem antissecretores; porém, 42% precisam retomar o uso de IBPs, para controle adequado da pirose⁴⁰.

Outro uso dos antagonistas H₂ na DRGE é em associação aos IBPs, na tentativa de melhor controle do bloqueio da secreção ácida noturna. Nesse caso, o IBP deve ser utilizado do modo usual e o antagonista H₂ administrado em dose única noturna. Essa associação de antissecretores promove maior tempo de neutralização ácida gástrica⁴¹; contudo, em função da rápida taquifilaxia, perde o efeito benéfico a longo prazo⁴². Apesar disso, representa estratégia válida e justificável em casos selecionados.

▪ *Bloqueadores competitivos com o potássio (potassium competitive acid blockers P-CABs)*

Essa categoria de drogas, já testadas no passado, havia sido abandonada por conta da sua hepatotoxicidade. Contudo, novas drogas foram recentemente desenvolvidas na tentativa de boa eficiência, com efeitos

colaterais reduzidos. O vonoprazan, lançado no Japão em 2015, é a primeira droga dessa categoria disponível para uso clínico. Tais drogas, ainda não disponíveis em nosso meio, apresentam vantagens teóricas expressivas em relação aos IBPs. Dentre elas, destacam-se: não requerem meio ácido para ativação, não precisam ser ingeridas antes das refeições, e apresentam efeito mais rápido e mais prolongado⁴³.

Contudo, estudos clínicos comparando vonoprazan com IBPs sugerem que a nova droga “não é inferior” ao lansoprazol em termos de cicatrização da esofagite⁴⁴. Em outra publicação, patrocinada pelos produtores do medicamento, o mesmo grupo, avaliando o uso da droga em 19 pacientes (nove usando 20 mg e 10 usando 40 mg/dia), que não obtiveram cicatrização da esofagite com uso prévio de IBP, refere que em ambas dosagens há bloqueio prolongado da secreção gástrica (mais de 24 horas). Referem ainda cicatrização da esofagite em 44,4% dos casos que receberam 20 mg/dia e 55,6% dos casos que receberam 40 mg/dia⁴⁴, sugerindo que a droga pode ser útil para casos que não respondem bem aos IBPs.

Apesar de não haver descrições de efeitos colaterais expressivos, refere-se que há elevação expressiva da gastrinemia com esse tipo de drogas, com efeitos a longo prazo ainda incertos⁴⁵.

Ao nosso ver, é possível que novos antissecretores sejam mais efetivos que os convencionais no controle da acidez do refluxo. Porém, como já salientado, continuam apenas reduzindo a acidez do refluxo; ou seja, transformando refluxos ácidos em não ácidos.

3.2.2 Moduladores da ação do esfíncter inferior do esôfago – agonistas GABA B

Os agonistas GABA B, dentre eles o baclofen, são drogas que, efetivamente, reduzem a ocorrência de refluxo, por diminuírem os relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago, que representam o principal mecanismo favorecedor de refluxo. Contudo, pelo grande número de efeitos colaterais que usualmente determinam, têm uso clínico bastante restrito. Espera-se que no futuro possa haver novas drogas com a mesma ação sem efeitos colaterais expressivos. Na nossa experiência clínica, utilizamos essas drogas apenas em pacientes com DRGE refratária, cuja impedância-pHmetria identifica refluxos não ácidos como causa dos sintomas. Nesse caso, usamos por tempo limitado para avaliar o efeito; os casos que respondem bem são melhores candidatos à indicação de eventual tratamento cirúrgico do refluxo.

3.2.3 Alcalinos, alginatos e protetores de mucosa

Os compostos alcalinos de alumínio, cálcio, magnésio ou sódio podem ser utilizados no manejo de sintomas intermitentes, principalmente a pirose. Sua principal vantagem é o alívio rápido dos sintomas; porém, quando usados isoladamente, não proporcionam alívio prolongado dos sintomas, não são efetivos na cicatrização da esofagite erosiva e nem evitam complicações da DRGE⁴⁶. Aliviam rapidamente a pirose por ação local no esôfago e não por redução substancial do pH intragástrico⁴⁷. Apesar das suas limitações como monoterapia, os alcalinos podem ser úteis no alívio da pirose, em pacientes com sintomas ocasionais apesar do uso de antissecretores.

Um detalhe importante da fisiopatogênese da DRGE — o bolsão ácido — abre espaço para mais uma opção terapêutica: os alginatos. Pode haver refluxos ácidos no período pós-prandial, apesar do usual tamponamento da secreção ácida gástrica promovida pela refeição⁴⁸. Esse aparente paradoxo é explicado pela existência de uma pequena região do estômago proximal, que tem sido chamada de bolsão ácido, que não se neutraliza com as refeições, mantendo-se com elevada acidez.

Os alginatos são polímeros polissacarídeos que, quando em contato com o meio ácido intragástrico, se precipitam, na superfície do bolo alimentar, na região proximal do estômago, na consistência de gel viscoso de baixa densidade e pH neutro⁴⁹. Ou seja, podem atuar de modo rápido neutralizando o bolsão ácido, minimizando a ocorrência de refluxo ácido por cerca de 4 horas⁵⁰. Formulações de alcalinos com alginatos são mais eficientes que os alcalinos isoladamente, no controle dos sintomas de refluxo; porém, bem menos efetivos que os antissecretores convencionais (IBPs e antagonistas H₂)⁵¹. Portanto, têm utilidade prática considerável, principalmente nos casos que referem pirose pós-prandial e em associação com antissecretores quando esses, isoladamente, não controlam totalmente os sintomas.

O sucralfato, um complexo de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio, tem capacidade de adesão, com eventual proteção à mucosa desnuda no trato digestório superior. É utilizado no tratamento de pacientes com doença gastroduodenal erosiva, particularmente úlceras por estresse. Tem eficácia superior ao placebo em pacientes com esofagite erosiva; porém, não tem benefício comprovado na doença de refluxo

não erosiva. Além disso, apresenta posologia incômoda; deve ser tomado até 4 vezes ao dia⁵². Em função disso, sua utilidade prática é limitada, restringindo-se a gestantes, na impossibilidade de drogas mais efetivas, e como eventual medicamento adjuvante em pacientes com doença erosiva que não respondem bem aos antissecretores.

3.2.4 Drogas procinéticas

Agentes procinéticos (metoclopramida, domperidona, bromoprida) são bastante utilizados em pacientes com sintomas de DRGE com a pretensa intenção de aumentar o tônus basal do esfíncter inferior do esôfago, melhorar a depuração esofágica do refluxo e acelerar o esvaziamento gástrico. No entanto, ampla metanálise sobre a eficácia de tais drogas na DRGE aponta que há apenas modesta redução nos escores de sintomas quando se associa procinético ao tratamento com antissecretores. Contudo, essa associação de drogas não eleva as taxas de cicatrização da esofagite erosiva e nem proporciona melhora efetiva da motilidade esofágica; porém, aumenta o risco de eventos adversos⁵³. Em função disso, recomenda-se seu uso na DRGE apenas em pacientes com retardo no esvaziamento gástrico documentado por testes objetivos. Convém salientar que pode haver riscos neurológicos com o uso de metoclopramida, sobretudo em idosos, e riscos cardiovasculares com o uso prolongado de domperidona^{54,55}.

3.2.5 Proposta recente de utilização de aspirina em associação com IBPs em pacientes com esôfago de Barrett

Esse tema, motivo de publicações esparsas nos últimos anos, volta à baila com publicação recente⁵⁶ de maior peso. Tra-

ta-se de estudo multicêntrico, realizado em 84 centros do Reino Unido e Canadá, envolvendo 2557 pacientes com esôfago de Barrett, acompanhados por 8 a 9 anos. A proposta teve como objetivos primários avaliar o impacto da associação de aspirina ao IBP em relação à mortalidade por todas causas, risco de degeneração carcinomatosa e diagnóstico de displasia de alto grau. Além de vários objetivos secundários, dentre eles custos, riscos, efeitos adversos e impactos na qualidade de vida. Para tanto, randomizaram quatro grupos: meia dose de IBP (esomeprazol 20 mg/d) sem aspirina, dose dobrada de IBP sem aspirina (esomeprazol 80 mg/d), meia dose de IBP com aspirina e dose dobrada de IBP com aspirina. A dose utilizada de aspirina foi 300 mg/dia no Reino Unido e 325 mg/dia no Canadá.

Em relação aos objetivos primários, salientam que o número de pacientes tratados para obter benefício foi em relação ao uso de aspirina: 43/1; ou seja, foram tratados 43 pacientes para obter benefício em um. Em relação ao uso de IBP: 34/1. Em relação aos riscos, apontam que apenas 1% dos pacientes apresentam complicações graves decorrentes de uso das drogas.

Esse estudo se contrapõe aos *guidelines* atuais^{57,58} que recomendam que devem ser usadas as menores doses de IBP que assegurem melhora dos sintomas, ao apontar melhores resultados do IBP em dose dobrada. Evidentemente, ainda é cedo para conclusões mais assertivas sobre o tema; sem dúvida devemos aguardar outras publicações para cogitar tal associação na prática clínica.

3.3 Tratamento cirúrgico

Os candidatos ao tratamento cirúrgico devem ser meticulosamente avaliados. Além

da avaliação clínica adequada do risco cirúrgico, de eventuais comorbidades, devem ser consideradas a atividade motora do esôfago e, em alguns casos, o padrão de refluxo. Além do estudo endoscópico, recomenda-se estudo radiológico contrastado do esôfago: para avaliação morfológica do órgão; estudo manométrico (convencional ou de alta resolução): para diagnóstico de eventuais distúrbios motores que contraindiquem o tratamento cirúrgico ou modifiquem o tipo de funduplicatura a ser empregada e para servir de referencial pré-operatório nos casos que eventualmente evoluam com algum grau de disfagia e monitoração prolongada do refluxo nos casos nos quais o diagnóstico da DRGE não é embasado com segurança pelo estudo endoscópico. Baseando-se no já citado consenso de Lyon, recomenda-se que os pacientes com formas menos intensas de esofagite erosiva (A e B) e esôfago de Barrett curto sejam submetidos a monitoração prolongada do refluxo. Os casos com comprovação de refluxo patológico pela monitoração prolongada apresentam melhores resultados do tratamento cirúrgico que os casos nos quais o refluxo patológico é suspeitado mas não comprovado³.

A ocorrência de grandes herniações hiatais pode representar um desafio; apenas os casos bastante sintomáticos ou com complicações decorrentes da hérnia devem ser cogitados para o tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico dessas grandes hérnias tem taxas de complicações e recidiva expressivas; em função disso, a opção cirúrgica deve ser reservada a casos bem selecionados.

Por muito tempo, preconizou-se que o tratamento cirúrgico da DRGE estaria indicado nos casos de “intratabilidade clínica”

e nas formas complicadas da doença. Com o significativo aumento da eficiência das drogas usadas no tratamento clínico da afecção, pode-se dizer que, atualmente, é menos frequente a observação de “intratabilidade clínica”, devendo os pacientes em tal situação ser meticulosamente estudados para conferir a real participação do RGE no desencadeamento dos sintomas. O que se observa na prática é que a maioria dos pacientes tem boa resposta às medidas clínicas usualmente empregadas. Entretanto, parte significativa dos enfermos (cerca de 50%) tem necessidade de manutenção de tratamento clínico prolongado (comportamental e/ou medicamentoso) para se manterem assintomáticos⁵⁹.

Atualmente, o ponto crucial da indicação do tratamento cirúrgico é a tolerância ao tratamento clínico prolongado. Alguns pacientes preferem manter restrições comportamentais e, frequentemente, o uso de medicamentos a serem operados; outros, contudo, preferem o contrário. Cabe ao médico apresentar ao paciente, com imparcialidade, as opções terapêuticas, ponderando vantagens e desvantagens. A decisão sobre a modalidade de tratamento a ser utilizada deve ser compartilhada com o paciente e seus familiares.

A funduplicatura associada a hiatoptasia por acesso por videolaparoscopia, sem dúvida, representa a melhor modalidade de tratamento cirúrgico do refluxo. A cirurgia robótica apresenta boas vantagens; porém, não é necessária na maioria dos casos. Passa a ser opção importante, por proporcionar dissecação mais segura para o paciente e mais confortável para o cirurgião, nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico prévio do refluxo, que, como

se sabe, apresentam grandes dificuldades técnicas e desafios cirúrgicos.

Estudo recentemente publicado⁶⁰, avaliando veteranos das forças armadas americanas com DRGE e pirose refratária ao IBP, evidencia superioridade do tratamento cirúrgico, em relação ao clínico, em um subgrupo de pacientes muito bem selecionados. Os pacientes foram randomizados para serem submetidos a tratamento cirúrgico (funduplicatura laparoscópica à Nissen), tratamento médico ativo (omeprazol mais baclofeno) ou tratamento médico controle (omeprazol mais placebo). Observou-se que pacientes que têm sintomas refratários comprovadamente desencadeados por refluxo gastroesofágico apresentam melhor resposta ao tratamento cirúrgico em relação ao clínico. Portanto, é lícito afirmar que os melhores resultados do tratamento cirúrgico são obtidos nos pacientes que respondem bem ao tratamento clínico; porém, pacientes que não respondam bem ao tratamento medicamentoso também podem ser bons candidatos ao tratamento cirúrgico, desde que seus sintomas sejam de fato decorrentes de refluxo. Para caracterizar esse subgrupo, recomenda-se impedância-pHmetria na vigência dos antissecretores em uso.

3.3.1 Potencialização magnética do esfíncter

Obtida pelo posicionamento cirúrgico de um bracelete de esferas magnetizadas de titânio, de tamanho ajustável, na junção esofagogástrica, com o objetivo de minimizar o refluxo gastroesofágico. Reynolds et al.⁶¹ refere que, após um ano, há normalização da exposição ácida no esôfago distal em 58% dos casos, com redução da dose de IBP em 93%. Outro estudo demonstrou

que, apesar da alta taxa de disfagia inicial (68%), há redução substancial para 4% após 3 anos⁶². Adicionam, contudo, que alguns casos necessitam retirada do dispositivo para alívio da queixa. Casuísticas que avaliaram o seguimento a longo prazo destes pacientes^{63,64} apontam necessidade de remoção dos dispositivos em 3,4% a 7% dos casos, por conta de disfagia, dor torácica ou extrusão para o interior do esôfago.

Em metanálise recente⁶⁵, comparando o procedimento com a funduplicatura, referem-se taxas comparáveis de redução do uso de antissecretores e de melhora da qualidade de vida; porém, com vantagens para a potencialização magnética em relação à maior manutenção da capacidade de eructação e vômitos.

Há, contudo, restrições importantes dessa modalidade de tratamento; dentre elas, destacam-se: custo do equipamento, riscos não desprezíveis e incerteza, a longo prazo, quanto à tolerância do organismo a esse tipo de implante. Salienta-se que tal técnica só pode ser cogitada em casos sem herniações gástricas expressivas e que seu uso tem sido encorajado em pacientes com refluxo de difícil controle desencadeado ou agravado por cirurgia bariátrica.

3.4 TRATAMENTO ENDOSCÓPICO

Várias modalidades de tratamento endoscópico da DRGE (plicatura endoscópica, aplicação de radiofrequência e injeção de polímeros na transição esofagogástrica) têm sido desenvolvidas. Porém, até o presente momento, a maior parte dos estudos avalia os resultados a curto prazo dessas intervenções. Tais estudos têm evidenciado melhora da queixa de pirose, mas não normalização do refluxo à monitoração

prolongada e nem cicatrização da esofagite endoscópica. Algumas complicações, incluindo óbitos, têm sido relatadas. Até o momento, não há evidências suficientes para recomendar a utilização de tais modalidades de tratamento na prática clínica assistencial. Os estudos relativos ao tema devem continuar restritos a centros de pesquisa e investigação, até que se produzam resultados mais consistentes.

Estudo baseado em revisão sistemática de literatura⁶⁶, avaliando o tratamento endoscópico da DRGE, conclui que: “apesar de haver resultados favoráveis, não há estudos bem controlados suficientes que justifiquem a aplicação clínica do tratamento endoscópico do refluxo”. No entanto, revisão recentemente publicada avaliando quatro técnicas endoscópicas com seguimento de até 48 meses demonstrou melhora da qualidade de vida e sintomas, com perfil de segurança favorável. Nesta revisão, entre 41%-77% dos pacientes permaneceram livres de medicamentos antirrefluxo⁶⁷.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como vimos, há muitos fatores envolvidos na fisiopatogênese na DRGE; quanto mais detalhes tivermos de cada caso, mais facilidade teremos em eleger a melhor opção terapêutica a ser empregada.

Não há uma boa opção terapêutica empregável em todos os casos. Há pacientes nos quais a melhor opção é o tratamento clínico; porém, há outros nos quais a melhor opção é o tratamento cirúrgico. Cabe a nós obter os detalhes que nos permitam apresentar aos pacientes, com imparcialidade e embasamento científico, a melhor opção de abordagem diagnóstica e terapêutica para cada caso.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* [Internet]. 2013;63(6):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23853213>.
2. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(1):30–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.322>.
3. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* [Internet]. 2018;gutjnl-2017-314722. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
4. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017 Apr 30;23(2):151–63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274109>.
5. Richter JE. Severe reflux esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994 Oct;4(4):677–98.
6. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Feb 19 [cited 2015 Mar 16];108(3):308–28. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2012.444>.
7. Nasi A, Sousa N, Queiroz F, Michelsohn NH, Queiroz NSF, Michelsohn NH. Prolonged gastroesophageal reflux monitoring by impedance-pHmetry: a review of the subject pondered with our experience with 1,200 cases. *Arq Gastroenterol*. 2018 Nov;55Suppl 1(Suppl 1):76–84.
8. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Mar 27];27(2):160–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469569>.

9. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson L. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? *Arch Intern Med.* 2006;166:965–71.
10. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;14(2):173–5.
11. Johnson T, Gerson L, Hershovici T, Stave C, Fass R. Systematic review: the effects of carbonated beverages on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Mar;31(6):607–14.
12. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci.* 1988 May;33(5):518–22.
13. Johnson LF, DeMeester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol, and antacid form tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1981 Aug;26(8):673–80.
14. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CAJ. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006 Jun;354(22):2340–8.
15. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, Magnago S, Weale AR, Holmes GK. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol.* 1999 Apr;34(4):337–40.
16. Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;22(11):1728–31.
17. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Aug;24(8):747–57, e350.
18. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2007 Apr;(2):CD003244.
19. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997.
20. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med.* 1991 Dec;151(12):2394–400.
21. Dean BB, Gano ADJ, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Aug;2(8):656–64.
22. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011 Aug;106(8):1419–25; quiz 1426.
23. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, Wernersson B, Hughes N, Howden CW. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;10(6):612–9.
24. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr.* 1994 Dec;13(6):584–91.
25. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006 Dec;296(24):2947–53.
26. DeVault KR, Talley NJ. Insights into the future of gastric acid suppression. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep;6(9):524–32.

27. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):338-41.
28. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;32(7):1295-302.
29. Brusselsaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2018 Apr;53:172-7.
30. Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017 Oct;7(10):e017739.
31. Ahn JS, Eom C-S, Jeon CY, Park SM. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr;19(16):2560-8.
32. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):28-35.
33. Wod M, Hallas J, Andersen K, Garcia Rodriguez LA, Christensen K, Gaist D. Lack of Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Decline. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;16(5):681-9.
34. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Aug;265(5):419-28.
35. Ide K, Matsuoka N, Kawakami K. Is the Use of Proton-pump Inhibitors a Risk Factor for Alzheimer's Disease? Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Med Chem*. 2018;25(18):2166-74.
36. Hwang IC, Chang J, Park SM. A Nationwide Population-Based Cohort Study of Dementia Risk Among Acid Suppressant Users. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jun.
37. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf*. 2018 Aug.
38. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
39. van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, Samsom M, Gideon M, Castell DO. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2731-6.
40. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1095-100.
41. Abdul-Hussein M, Freeman J, Castell D. Concomitant Administration of a Histamine2 Receptor Antagonist and Proton Pump Inhibitor Enhances Gastric Acid Suppression. *Pharmacotherapy*. 2015 Dec;35(12):1124-9.
42. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002 Mar;122(3):625-32.
43. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther*. 2016 Dec;168:12-22.
44. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(2):240-51.
45. Dent J, Kahrilas PJ, Hatlebakk J, Vakil N, Denison H, Franzen S, et al. A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):20-6.

46. Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989 May;24(4):401–6.
47. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of Aluminum/Magnesium Hydroxide and Calcium Carbonate on Esophageal and Gastric pH in Subjects with Heartburn. *Am J Ther*. 1995 Aug;2(8):546–52.
48. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010 Apr;59(4):441–51.
49. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJPM, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;11(12):1585–91; quiz e90.
50. Hampson FC, Farndale A, Strugala V, Sykes J, Jolliffe IG, Dettmar PW. Alginate rafts and their characterisation. *Int J Pharm*. 2005 Apr;294(1–2):137–47.
51. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017 May;30(5):1–9.
52. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Jun;10(3):441–6.
53. Ren L-H, Chen W-X, Qian L-J, Li S, Gu M, Shi R-H. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar;20(9):2412–9.
54. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jul;51(6):467–78.
55. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bodini G, Della Coletta M, Frazzoni M, et al. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Sep;18(13):1333–43.
56. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett’s oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet (London, England)*. 2018 Aug;392(10145):400–8.
57. Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, DeCaestecker J, Falck-Ytter Y, Falk G, et al. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett’s Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):662–82; quiz 683.
58. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan;111(1):30–50; quiz 51.
59. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc*. 1998 Feb;12(2):186–8.
60. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med*. 2019 Oct;381(16):1513–23.
61. Reynolds JL, Zehetner J, Wu P, Shah S, Bildzukewicz N, Lipham JC. Laparoscopic Magnetic Sphincter Augmentation vs Laparoscopic Nissen Fundoplication: A Matched-Pair Analysis of 100 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015 Jul;221(1):123–8.
62. Ganz RA, Peters JH, Horgan S. Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. Vol. 368, *The New England journal of medicine*. United States; 2013. p. 2039–40.
63. Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, Lipham JC, Smith CD, DeVault KR, et al. Long-term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for

- Gastroesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;14(5):671–7.
64. Lipham JC, Taiganides PA, Louie BE, Ganz RA, DeMeester TR. Safety analysis of first 1000 patients treated with magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2015;28(4):305–11.
65. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, Gill RS, Shi X, de Gara C, et al. LINX((R)) magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017 Aug;31(8):3078–84.
66. Johnson DA. Endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2004 Sep;50(3):239–51.
67. Reyes Genere J, Wang KK. Endoscopic techniques for treating gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):288–94.

04

Inibidores de bomba de prótons: benefícios e riscos

Antonio José de V. Carneiro
Paula Seixas Moura Verardo

INTRODUÇÃO

O estômago produz aproximadamente entre 2 e 3 litros por dia de suco gástrico, o qual tem na sua composição ácido clorídrico (HCl), responsável pelo seu pH ácido, situado normalmente entre 1 e 3¹. Este ácido é muito importante para esterilização de bactérias contidas nos alimentos ingeridos, digestão e absorção de vários fatores nutricionais, como proteínas, ferro, cálcio e vitaminas². No entanto, quando presente em excesso e no local errado, constitui uma ameaça, podendo causar inflamações e lesões ao nível do esôfago, estômago e duodeno. Considera-se que o desequilíbrio entre os mecanismos secretores e protetores seja a origem de patologias como a úlcera péptica e a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)³.

A secreção ácida gástrica atrai o interesse de fisiologistas e médicos há muitos anos, devido ao grande número de doenças do trato gastrintestinal superior (GI) oriundas do desequilíbrio entre a produção ácida gástrica e mecanismos protetores locais⁴.

O ácido clorídrico é secretado no estômago pelas células parietais, que se localizam nas glândulas oxínticas de fundo e

corpo gástricos. A célula parietal transporta ativamente H⁺ para o lúmen estomacal através da ação das enzimas H⁺/K⁺ ATPases (bombas de prótons), localizadas na sua membrana canalicular apical. Estas enzimas são responsáveis pela troca de íons intracelulares de hidrogênio por íons extracelulares de potássio, em um processo que consome ATP. Todo este processo é regulado por três secretagogos neuro-hormonais: histamina, gastrina e acetilcolina (ACh). Cada um destes secretagogos se liga a receptores específicos na membrana basolateral da célula parietal e os ativa, desencadeando as mudanças bioquímicas necessárias para o transporte ativo do H⁺ para fora da célula parietal (H₂ para a histamina, M₃ para acetilcolina e CCKB para a gastrina)⁵ (Figura 4.1).

O conhecimento do mecanismo de produção e secreção ácida gástrica descrito anteriormente possibilitou o desenvolvimento de diversos medicamentos para tratamento das patologias ácido-relacionadas, dentre eles os inibidores de bomba de prótons (IBPs).

Este capítulo fará uma revisão sobre os benefícios do uso dos IBPs e os desafios

remanescentes acerca dos potenciais riscos do seu uso a longo prazo.

BENEFÍCIOS

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) atuam inibindo, diretamente e de maneira irreversível, as enzimas H⁺/K⁺ATPase, via final comum da secreção ácida em resposta a toda e qualquer estimulação da célula parietal⁶. Esta característica dos IBPs proporciona maior capacidade de supressão ácida se comparado aos demais medicamentos disponíveis para tratamento das doenças ácido-relacionadas, como por exemplo os bloqueadores dos receptores da histamina 2 (H2RAs)⁷. Diferentemente dos anticolinérgicos e dos H2RAs, os IBPs também controlam a secreção ácida gástrica basal (noturna) estimulada pela refeição, característica com extrema importância clínica para alguns

pacientes⁴. Além disso, se comparados ao H2RAs, os IBPs possuem ação mais duradoura, mantêm o pH intragástrico > 4 por 15 a 21 horas, enquanto os H2RAs o mantêm por apenas 8 horas⁵. A ação prolongada dos IBPs permite o seu uso em dose única diária⁸. Todos os efeitos dos IBPs descritos anteriormente são mantidos a longo prazo, sem a necessidade de aumento da dose⁹. Por outro lado, a taquifilaxia ou fenômeno de tolerância pode ocorrer com os H2RAs tão rapidamente quanto dentro de 3 a 5 dias após o seu uso regular⁹.

Dessa forma, como resultado das melhores propriedades farmacológicas aqui mencionadas, desde a introdução dos IBPs em 1989 com o lançamento do omeprazol, esta classe de medicamentos se tornou a primeira escolha para tratamento dos distúrbios relacionados ao ácido (Tabela 4.1)^{6,7,8}.

Figura 4.1 – Mecanismos de ação dos inibidores de bomba de prótons

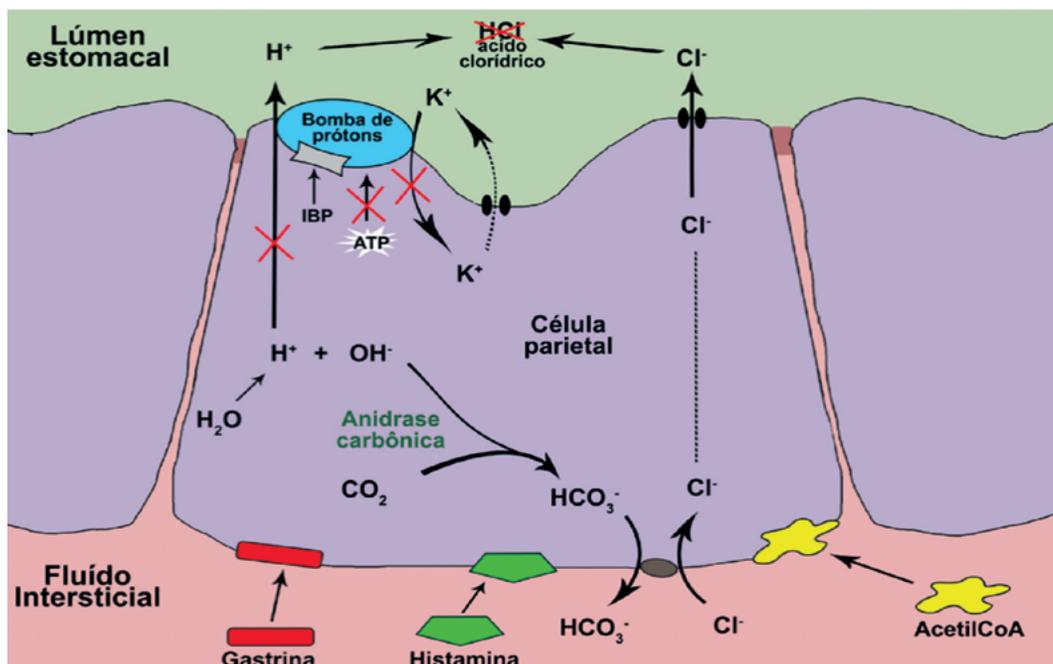


Tabela 4.1 – Uso clínico dos IBPs

- Doença do refluxo gastroesofágico
- Doença ulcerosa péptica
- Erradicação do *H. pylori*
- Dispepsia sem sinais de alarme ou funcional
- Profilaxia de úlcera associada a AINEs
- Profilaxia de úlcera de estresse
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Esofagite eosinofílica
- Hemorragia digestiva alta
- Esôfago de Barrett

Fonte: adaptada de Malfertheiner P et al. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Natura Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14:697¹⁴

Dependendo da natureza da doença ácido-relacionada, os IBPs podem ser prescritos por período curto (2 a 8 semanas) ou longo (> 8 semanas) e de forma contínua, intermitente ou sob demanda. Vale ressaltar que o uso de IBP a longo prazo com benefício comprovado se restringe a apenas algumas indicações¹⁵ descritas na Tabela 4.2 e comentadas a seguir.

Tratamento de DRGE erosiva

No grupo de pacientes com DRGE erosiva, o risco de recorrência endoscópica é de 72% nos pacientes que interrompem o uso contínuo dos IBPs contra apenas 13% daqueles que mantêm uso contínuo desta

Tabela 4.2 – Indicações de IBP a longo prazo¹⁵

- Doença do refluxo gastroesofágico erosiva (DRGE erosiva)
- Profilaxia de úlcera associada a AINEs em pacientes com alto risco hemorrágico
- Esôfago de Barrett
- Esofagite eosinofílica responsiva a IBP
- Síndrome de Zollinger-Ellison

medicação.²² O risco de recorrência após descontinuação dos IBPs é maior nas formas mais graves de esofagite¹⁵. Sendo assim, a interrupção do uso contínuo e prolongado dos IBPs deve ser considerada apenas nas formas leves a moderadas de DRGE (grau A e B de Los Angeles) e para os pacientes em que um fator de risco maior para DRGE erosiva, como o uso abusivo de álcool, consiga ser eliminado¹⁵.

Tratamento de esofagite eosinofílica (EEo) responsiva a IBP

Aproximadamente 50% dos pacientes com esofagite eosinofílica terão boa resposta à terapêutica com o uso dos IBP²³, sendo considerados portadores de esofagite eosinofílica responsiva ao IBP. Este grupo de pacientes possui alto risco de recorrência de sintomas após suspensão do uso dos IBPs. Apesar da história natural da esofagite eosinofílica não ser bem definida, alguns pacientes não tratados, ou mesmo durante tratamento, podem evoluir com estenose esofagiana^{15,24}. Além disso, os potenciais riscos do uso prolongado dos IBPs, se comparados com o uso crônico de corticosteroides – medicação utilizada no tratamento da Eeo – parecem ser clinicamente menos significativos¹⁵. Portanto, o uso prolongado de IBP nestes casos é razoável¹⁵.

Profilaxia de úlcera associada a AINEs em pacientes com alto risco hemorrágico

Os IBPs são altamente eficazes na prevenção de úlceras gástricas e duodenais nos pacientes usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)^{15,25,26}. Os estudos epidemiológicos evidenciam que o uso concomitante de IBP e AINEs reduziu

o risco relativo de complicação de doença ulcerosa péptica com necessidade de internação hospitalar em 50% a 80%^{15,27,28}. Recomenda-se gastroproteção baseada no uso profilático dos IBPs para todos os usuários de ácido acetilsalicílico e /ou anti-inflamatórios não esteroides com fatores que aumentem o risco de doença ulcerosa péptica complicada. Estes fatores de risco incluem: uso concomitante de antiagregantes plaquetários e/ou anticoagulantes, uso concomitante de corticosteroides sistêmicos, idade acima de 70 anos, história prévia de úlcera péptica e presença de comorbidades médicas graves^{15,29,30}.

Esôfago de Barrett

A lesão esofágica induzida por ácido é um fator etiológico importante no desenvolvimento da metaplasia intestinal e tem sido implicada na progressão para displasia e neoplasia^{31,32}. Existem relatos conflitantes sobre os benefícios dos IBPs na prevenção do adenocarcinoma de esôfago, embora haja uma tendência de quimioprofilaxia^{15,31}. Todas as principais diretrizes sobre o manejo do esôfago de Barrett recomendam fortemente a terapia com IBP, mesmo na ausência de sintomas, para evitar a progressão do esôfago de Barrett para displasia e adenocarcinoma de esôfago^{31,32}.

Síndrome de Zollinger–Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) é caracterizada por estado de hipersecreção de ácido gástrico resultando em doença péptica grave, devido à hipergastrinemia secundária ao gastrinoma. Os IBPs são a terapia mais eficaz para o controle das complicações desta patologia¹⁵. Embora a remoção cirúrgica do gastrinoma possa

permitir a descontinuação dos IBPs, isso não é possível para pessoas com doença metastática ou com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 subjacente³³. Nestes pacientes, a continuação a longo prazo dos IBPs é de valor inquestionável¹⁵.

Atualmente, existem seis IBPs aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) e disponíveis no Brasil (Tabela 4.3)¹⁰. Apesar de algumas diferenças farmacocinéticas, todos os IBPs possuem o mesmo mecanismo de ação, atuam inibindo fortemente a secreção ácida gástrica, não demonstrando diferenças terapêuticas significativas⁷.

Hoje, os IBPs estão entre os medicamentos mais amplamente prescritos no mundo, devido a sua eficácia e boa tolerância. Entretanto, as evidências atuais sugerem que os IBPs geralmente são usados sem indicação adequada em 25% a 70% das prescrições¹¹. Observa-se o uso indiscriminado destas medicações através de automedicação, ou mesmo prescrição com indicação correta, contudo, por tempo além do recomendado.

Apesar de um excelente perfil de segurança nas duas primeiras décadas de uso, a popularidade quase universal dos IBPs suscitou várias preocupações sobre seus efeitos a curto e, principalmente, a longo prazo^{7,12,13}.

Tabela 4.3 – Inibidores de bomba de prótons (FDA)

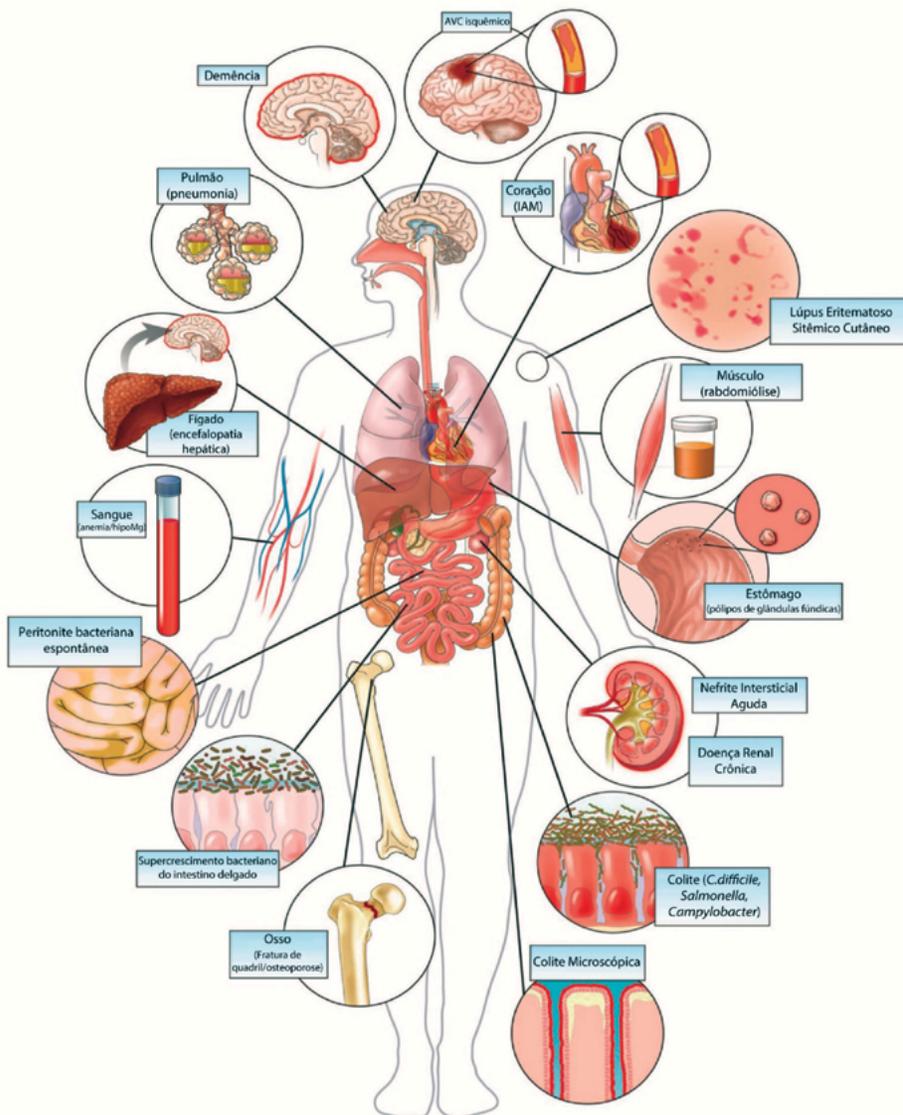
- Omeprazol
- Pantoprazol
- Esomeprazol
- Lansoprazol
- Rabeprazol
- Dexlansoprazol

RISCOS

Os IBPs geralmente causam poucos efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns com o uso a curto prazo são: cefaleia, náusea, dor abdominal, flatulência, constipação ou diarreia¹⁶. Todos esses efeitos, normalmente, são leves, autolimitados, sem

relação com dose ou idade¹⁶. Entretanto, os potenciais riscos e efeitos colaterais a longo prazo, descritos em alguns estudos, ganharam a atenção nos últimos anos (Figura 4.2)^{14,15}. Alguns destes potenciais efeitos colaterais com uso a longo prazo dos IBPs serão abordados a seguir.

Figura 4.2 – Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.* 2018¹⁵. *Fonte:* adaptada de Targownik L. et al.



Deficiências nutricionais

A hipomagnesemia foi descrita pela primeira vez como uma complicação do tratamento com IBP em 2006¹⁷. Desde então, muitos outros casos foram relatados e, em 2011, o FDA dos EUA divulgou um alerta sobre os baixos níveis séricos de magnésio associados ao uso prolongado de IBP²⁰. Além disso, os resultados de uma revisão sistemática recente¹⁸ e de uma metanálise de nove estudos observacionais (109.798 pacientes - OR = 1,43 (IC 95%:1,08-1,88)¹⁹ evidenciaram essa associação e sugeriram que, no caso de baixos níveis séricos de magnésio, o tratamento com IBP deve ser descontinuado. Várias manifestações clínicas de hipomagnesemia foram relatadas, incluindo sintomas gastrintestinais (GI), depressão, tremor, parestesia, convulsões, tetania e ataxia, embora raramente exigindo tratamento hospitalar²⁰. A rápida resolução da hipomagnesemia após 1 a 2 semanas da retirada do IBP e a recorrência após a reintrodução do IBP sugerem uma possível interação direta entre essa classe de medicamentos e o metabolismo do magnésio. Os mecanismos subjacentes permanecem pouco definidos. A má-absorção gastrintestinal e a perda renal foram propostas, mas estudos baseados em evidências são necessários para definir melhor o mecanismo biológico que existe por trás dessa associação²⁰. Os pacientes com doença renal crônica e aqueles que fazem uso de medicamentos conhecidos por reduzir a concentração de magnésio, como diuréticos, apresentam maior risco de evoluir com hipomagnesemia em uso prolongado de IBP²¹.

A vitamina B₁₂ (cianocobalamina) proveniente da dieta, principalmente através de produtos de origem animal, é liberada dos

alimentos pela ação do ácido gástrico e pepsina. Posteriormente, a cianocobalamina se liga ao fator R, cuja função é estabilizar esta vitamina no ambiente ácido estomacal. Em sequência, no ambiente alcalino do intestino delgado, a vitamina B₁₂ é liberada do ligante R, se ligando ao fator intrínseco, cuja função é permitir que a vitamina B₁₂ seja absorvida no íleo terminal²⁰. Considerando essa complexa sequência de eventos, a diminuição da produção de ácido gástrico promovida pelo uso dos IBPs poderia hipoteticamente culminar em baixa absorção de vitamina B₁₂. No entanto, os resultados dos estudos sobre esta associação são conflitantes²⁰.

Em um estudo de caso-controle realizado em uma comunidade no norte da Califórnia, onde foram comparados 25.956 pacientes com diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ vs 189.144 pacientes sem déficit de B₁₂, os resultados mostraram que o uso de IBP por 2 anos ou mais foi associado a um risco aumentado de deficiência de vitamina B₁₂ (OR 1,65, IC 95% 1,58-1,73)³⁴. Esta associação foi mais forte entre mulheres e pacientes mais jovens, sendo também identificada a redução deste risco após a suspensão do tratamento com IBP³⁴.

Por outro lado, um estudo transversal recente falhou em demonstrar uma diferença significativa entre os níveis séricos de vitamina B₁₂ em 125 consumidores de IBP em longo prazo, em comparação com população não usuária de IBP³⁵.

Diante do exposto acerca das potenciais deficiências nutricionais provocadas pelo uso prolongado dos IBPs, a Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) não recomenda a dosagem sérica de vitamina B₁₂ e magnésio, bem como de outros minerais como cálcio, de forma rotineira³⁶.

Demência

A hipótese de que o uso de IBPs, principalmente em pacientes idosos, pode estar associada a um risco aumentado de demência foi formulada com base no efeito dos IBPs no metabolismo dos peptídeos β -amiloides em modelos animais. De fato, os tratamentos com IBPs aumentam a produção de β -amiloide e também modulam a sua degradação por lisossomos na micróglia³⁷. Consequentemente, ocorre aumento dos níveis de peptídeos β -amiloides nos cérebros de camundongos, semelhante à deposição extracelular de peptídeos β -amiloides observados na patogênese da doença de Alzheimer³⁷.

Além disso, a associação entre o uso prolongado de IBPs e desenvolvimento de déficit cognitivo também poderia se correlacionar aos baixos níveis de vitamina B₁₂, conforme relatado anteriormente²⁰.

Destaca-se que apenas um número limitado de estudos investigou essa associação em humanos. Haenisch e colegas, usando dados de um estudo de coorte, avaliaram a associação entre uso de IBP e risco de demência em idosos. Eles descobriram que os pacientes que receberam IBP tiveram um risco maior de demência e doença de Alzheimer em comparação com indivíduos que não receberam esta medicação (RR 1,38, IC 95% 1,04-1,83)³⁸.

Supercrescimento bacteriano de intestino delgado (SIBO)

O aumento do pH gástrico provocado pelos IBPs é o mecanismo fisiopatogênico postulado para desenvolvimento do SIBO. Em pH alto, a quantidade de bactérias que normalmente transitam pelo estômago e colonizam o intestino delgado provavelmente aumenta.

Quase todos os estudos sobre a relação dos IBP com o SIBO foram baseados em testes respiratórios do hidrogênio expirado, e a maioria deles não relatou associação estatisticamente significativa, como relatado em uma metanálise³⁹. Apesar de mais amplamente disponíveis e utilizados na prática clínica, os testes respiratórios são menos precisos que a amostra de aspirado duodenal, método padrão-ouro para diagnóstico de SIBO. Um estudo baseado em aspirado duodenal demonstrou uma prevalência significativamente aumentada de crescimento bacteriano e fúngico em pacientes em IBP (P <0,0063), e o uso de IBP foi um fator de risco independente para este crescimento⁴⁰.

Como se pode observar, os estudos sobre a associação dos IBPs e SIBO também são conflitantes.

Infecções

Vários estudos analisaram o risco potencial de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) entre indivíduos tratados com IBP. O crescimento excessivo de bactérias do trato gastrointestinal superior, possível consequência do tratamento prolongado com IBP, levaria a um aumento da suscetibilidade a infecções respiratórias por microaspiração ou translocação em potencial para os pulmões⁴¹. Essa associação parece biologicamente aceitável, entretanto, os estudos também possuíram resultados conflitantes e qualidade de evidência baixa²⁰. Assim, a relevância clínica desta associação provavelmente não é significativa²⁰.

A colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* também foi outra potencial infecção correlata com uso prolongado dos IBPs. Duas metanálises baseadas

em 42 (30 casos-controle, 12 coortes) e 51 (37 casos-controle, 14 coortes) estudos mostraram que o risco de desenvolver infecção por *C. difficile* em pacientes com uso de IBP é modesto (OR 1,74, 95% IC 1,47-2,85 e OR 1,65, IC 95% 1,47-1,85, respectivamente)^{42,43}. Estas metanálises possuem diversos vieses relacionados à natureza dos estudos – observacionais, monocêntricos e retrospectivos, sem ajuste para comorbidade e sem relatos sobre a duração da exposição ao IBP ou ingestão concomitante de antibióticos, fator de risco bem estabelecido para desenvolvimento de colite pseudomembranosa.

Neoplasias malignas de trato gastrointestinal

Em modelos animais, a carcinogenicidade dos IBPs tem sido amplamente estudada, especialmente em roedores, nos quais foi demonstrado que os IBPs podem causar tumores gastrintestinais. Nos humanos, essa associação é menos evidente. No entanto, grandes preocupações sobre o uso de IBP de longo prazo e o desenvolvimento de cânceres gastrintestinais, em particular, câncer gástrico e de cólon, foram levantadas⁴⁴.

Vários estudos recentes tentaram definir uma correlação entre o uso crônico de IBPs e o desenvolvimento de câncer gástrico (CG) em humanos. Entre eles, um grande estudo observacional baseado em um banco de dados holandês, contendo os registros de quase 30.000 usuários de IBP, mostrou que, após 8 anos de acompanhamento, 45 (0,16%) pacientes foram diagnosticados com câncer gástrico em comparação com 22 (0,01%) casos entre os 350.000 do grupo-controle de não usuários de IBP. Esta diferença entre os grupos foi significativa, sendo facilmente interpretada como um

risco aumentado entre os usuários de IBP. Contudo, o viés protopático (uma lesão cancerígena já poderia estar presente antes da prescrição de IBP) não pôde ser excluído pelos autores.⁴⁵ Além disso, o que se nota entre os demais estudos que se propõem a fazer uma análise sobre esta associação é a falta de dados sobre a infecção pelo *Helicobacter pylori* – fator de risco bem estabelecido para CG. Conclui-se, portanto, que não há evidências claras de que os IBPs aumentem o risco de câncer gástrico; no entanto, na presença de gastrite e atrofia predominantes em indivíduos infectados por *H. pylori*, de acordo com as diretrizes de Maastricht, recomenda-se o tratamento de erradicação antes de iniciar-se a terapia com IBP de longo prazo, a fim de se evitar a progressão para gastrite atrófica⁴⁶.

Um ponto-chave comum e de extrema importância dos estudos expostos acima é que quase todos eles são observacionais, sendo que a maioria dos estudos mais citados e dignos de nota foram realizados por meio da análise retrospectiva da incidência. Isto torna impossível provar definitivamente se o IBP causou o desfecho ou se os fatores que levaram ao uso de IBP o fizeram. Embora ferramentas estatísticas como a regressão multivariada e a ponderação de propensão possam ser usadas para mitigar os efeitos de confusão, algum grau de confusão residual invariavelmente permanecerá, devido à presença de diferenças não medidas nos grupos expostos e não expostos.

Para provar inequivocamente que os IBPs são diretamente responsáveis por qualquer uma das complicações hipotéticas, um ensaio clínico randomizado deve ser realizado. No entanto, é extremamente improvável

que, nesse momento, seja realizado um ensaio clínico randomizado, com potência e duração suficientemente longa para detectar um aumento clinicamente e estatisticamente significativo na incidência dessas complicações entre usuários e não usuários de IBP.

Contudo, uma relação causal pode ser presumida se houver outras vias evidenciadoras conectando o uso do IBP a uma complicação específica. Um exemplo disto é a afirmação de que há uma associação causal entre tabagismo e câncer de pulmão mesmo que nunca tenha havido um estudo em que pessoas em risco de câncer de pulmão foram randomizadas para uso de cigarros ou correspondência de placebos¹⁵.

CONCLUSÃO

Os inibidores de bomba de prótons são considerados um grande avanço no tratamento de algumas patologias do trato gastrointestinal alto. Quando usados corretamente, os IBPs são sem dúvida os mais potentes inibidores da secreção ácida gástrica disponíveis, portanto essenciais na terapia de várias doenças ácido-relacionadas.

O levantamento bibliográfico realizado aponta baixa incidência de efeitos adversos a curto prazo. No entanto, a segurança e a ausência de toxicidade a longo prazo ainda não estão devidamente documentadas. São necessários novos estudos prospectivos robustos (ensaio clínico randomizado) para a determinação causal, especialmente para aquelas associações em que existe plausibilidade biológica. Portanto, o uso indiscriminado desses fármacos deve ser evitado.

Por fim, dada a atual incerteza, cabe ao gastroenterologista: limitar o uso contínuo de IBP por tempo prolongado àqueles pa-

cientes com indicações absolutas e bem definidas; reavaliar periodicamente a indicação e dose desta medicação, objetivando o uso dos IBPs em sua menor dose, por menor período de duração da terapia apropriadamente indicada. Além disso, é importante ressaltarmos a importância de conhecer a qualidade de evidência dos estudos para saber transmitir a informação correta aos seus pacientes, desmistificando muitos paradigmas ainda existentes a cerca deste tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:751-767.
2. Yoshikazu Kinoshita, et al. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:182-196.
3. Sachs, G. et al. (2010). Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep*, 12, pp. 437-447.
4. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2004; 134:1842-1860.
5. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-3.
6. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* 2006;70:101.
7. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 2017;11:2737.
8. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(2 Suppl 1):S9-S31.
9. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H2-receptor antagonists. *Dig Dis Sci* 1990;35:976-983.

10. U.S. Food and Drug Administration. Proton pump inhibitors: U.S. Food and Drug Administration-approved indications and dosages for use in adults from: [http:// www.fda.gov/drugs](http://www.fda.gov/drugs).
11. M Jaynes, AB Kumar. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018. 1–13.
12. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc)* 2006;127:790-795.
13. Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. Side effects of proton pump inhibitors (PPIs). *Rev Med Suisse* 2007;3:19341936, 1938.
14. Malfertheiner P et al. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Natura Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14:697-710.
15. Targownik L. et al. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol*. 2018.
16. Ali et al. Long term safety concerns with PPIs. *The American Journal of Medicine* 2009;122(10):888-903.
17. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 1834–6.
18. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern. Med*. 2016; 176: 172–4.
19. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai Wet al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren. Fail*. 2015; 37: 1237–41.
20. Eusebi LH. et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32(7): 1295-1302.
21. Jaynes, M., & Kumar, A. B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2019: 1-13.
22. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23:998–1017.
23. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–7.
24. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a timedependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–6–12.
25. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1998;338:727–34.
26. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinfl amatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAIDassociated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
27. Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*.2006;55: 1731–8.
28. Targownik LE, Metge CJ, Leung S et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2008;134:937–44.
29. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
30. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481–96.

31. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30–51.
32. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084–91.
33. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective longterm study. *Gastroenterology* 1995; 108:1637–49.
34. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435–42.
35. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 491–7.
36. Freedberg et al. CPU: Expert Review on Risks and Benefits of Long-term PPIs. *Gastroenterology* 2017;152:706–715.
37. Majumdar A, Cruz D, Asamoah N et al. Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils. *Mol. Biol. Cell* 2007; 18: 1490–6.
38. Haenisch B, von Holt K, Wiese B et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015; 265: 419–28.
39. Lo, W.K. & Chan, W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 2013; 11: 483–490.
40. Jacobs, C., Coss Adame, E., Attaluri, A., Valestin, J. & Rao, S. S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2013; 37: 1103–1111.
41. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955–60.
42. Kwok, C. S. et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol* 2012; 107:1011–1019.
43. Tleyjeh, I. M. et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. (2012).
44. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 73–82.
45. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217–21.
46. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut* 2012; 61: 646–64.

05

Acalásia: diagnóstico e terapêutica

Isabella C. S. Pinto
Isabelle Provençano
Viviane Fittipaldi
Gerson Domingues

INTRODUÇÃO

Acalásia (do grego, “falha em relaxar”) é um raro distúrbio motor do esôfago, que pode ser primário, acalásia idiopática, ou secundário à doença de Chagas. Os sintomas mais comuns desta afecção são a disfagia e a regurgitação, podendo haver, também, dor torácica, perda de peso e redução na qualidade de vida. A fisiopatologia da doença ainda não é completamente compreendida, porém sabe-se que há perda dos neurônios inibitórios do plexo mioentérico no esôfago distal e no esfíncter esofágico inferior (EEI), o que leva a um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório. Para o diagnóstico, além da apresentação clínica compatível, são necessários alguns exames complementares, como: a endoscopia digestiva alta, o esofagograma baritado e a manometria esofágica, sendo, este último, considerado o método padrão-ouro. As opções de tratamento atual desta afecção envolvem a dilatação pneumática da cárdia, a cirurgia videolaparoscópica convencional com miotomia a Heller e funduplicatura parcial a Dor e, mais recentemente, o POEM (*peroral endoscopic myotomy*).

FISIOLOGIA DO ESÔFAGO

O esôfago é um órgão muscular e tubular, composto por três regiões funcionais: o esfíncter esofágico superior (EES), o corpo do esôfago e o EEI. Em pessoas normais, a função motora esofágica consiste nos relaxamentos transitórios dos esfíncteres à deglutição e na atividade peristáltica do corpo, sendo modulada pelo córtex, tronco cerebral, plexos mioentéricos e influências periféricas¹. A motilidade esofágica tem, como função, ordenar o trânsito do bolo alimentar da boca ao estômago e proteger o esôfago do suco gástrico¹.

Do ponto de vista muscular e histológico, podemos dividir o órgão em duas partes: porção composta por musculatura estriada e porção composta por musculatura lisa. Tais porções têm mecanismos neurofisiológicos distintos de contração.

Na porção estriada, a contração peristáltica ocorre, diretamente, por estímulo de neurônios motores do núcleo ambíguo, no tronco cerebral, os quais fazem sinapse na placa motora, tendo como neurotransmissor a acetilcolina (Ach).

A contração da musculatura lisa se dá por um mecanismo mais complexo de interação do sistema nervoso central com o plexo neuromuscular intrínseco de *Auerbach*: do núcleo motor dorsal do vago saem fibras eferentes pré-ganglionares que fazem sinapses com neurônios inibitórios e excitatórios do plexo de *Auerbach*. Em circunstâncias normais, a via inibitória é ativada primeiro, liberando seu neurotransmissor, o óxido nítrico (NO), que promove o relaxamento das fibras musculares lisas do esôfago distal e do EEI. Este período de inibição muscular é conhecido como “período de latência”. Em uma sequência peristáltica normal, o período de latência é tão maior quanto mais distal for o segmento do esôfago, de tal forma que os segmentos proximais contraem antes dos distais (“gradiente de latência”), gerando a onda peristáltica no sentido crânio-caudal. Ao período de latência, segue-se a contração muscular, que ocorre devido à liberação de Ach pelos neurônios excitatórios do plexo mioentérico, estimulados, também, pelas fibras eferentes do núcleo motor dorsal do vago. Desta forma, a peristalse bem como o relaxamento transitório do EEI são consequências do equilíbrio entre estímulos excitatório e inibitório.

ETIOPATOGENIA

Acalásia é um distúrbio da motilidade esofágica, com distribuição mundial, sem preferência por sexo ou raça, cuja prevalência é de 10 casos para 100.000 pessoas e a incidência é de 1 caso para 100.000 pessoas por ano. A acalásia pode ser primária ou secundária, tendo, esta última, como etiologia a doença de Chagas². Sua fisiopatologia não é completamente conhecida, porém sabe-se que há uma degeneração

das células ganglionares inibitórias do plexo mioentérico de *Auerbach* – presente no corpo do esôfago e no EEI².

A perda da regulação inibitória provoca um desequilíbrio entre os estímulos excitatório e inibitório, com predomínio da atividade colinérgica, o que leva ao déficit de relaxamento do EEI e à aperistalse pela perda do gradiente de latência ao longo do corpo do esôfago².

A etiologia deste processo degenerativo, por sua vez, permanece desconhecida. Análises histológicas mostraram infiltração de linfócitos citotóxicos expressando marcadores ativos. Tal inflamação poderia ter sido desencadeada por certas infecções virais, como as causadas pelo *Varicella zoster*, papiloma humano ou *Herpes simplex*, todavia alguns estudos não mostraram esta associação em espécimes analisadas, sendo ainda desconhecido o antígeno responsável por desencadear este processo.

Há outras teorias que tentam explicar a etiologia da acalásia idiopática, como a autoimunidade: a presença de anticorpos antineurônios mioentéricos, como apontado por Bruley des Varanes e col.³, os quais demonstraram que o soro de pacientes com acalásia pode induzir mudanças fenotípicas e funcionais em neurônios mioentéricos, o que mimetiza a doença, fato que não ocorre ao serem usados soros de indivíduos-controle (normais) ou com doença do refluxo gastroesofágico. Além disso, o aumento na prevalência de doenças autoimunes em pacientes com acalásia idiopática, quando comparados com a população geral, pode corroborar esta teoria⁴.

Em última análise, esta perda de inervação inibitória pode ocorrer por uma interação entre diversos destes fatores: pre-

disposição genética que, associada a um gatilho do meio (infecção viral, por exemplo), desencadeia uma resposta inflamatória autoimune levando à plexite mioentérica e destruição neuronal.

QUADRO CLÍNICO

O sintoma cardinal da acalásia é a disfagia, que se dá tanto para alimentos sólidos quanto para líquidos. Regurgitação, dor retroesternal e perda de peso também são comuns e, de forma menos frequente, pirose e achados respiratórios, como tosse noturna, broncoaspiração e pneumonia. Imprescindível ressaltar a perda de qualidade de vida experimentada pelos portadores de acalásia, os quais, quando comparados com pessoas sem a doença, evidenciam maiores limitações físicas, dificuldade no trabalho, maior ansiedade e problemas na vida social.

DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

O primeiro exame a ser feito, em caso de suspeita clínica de acalásia, é a endoscopia digestiva alta, que tem como objetivo principal excluir pseudoacalásia, a qual pode ser decorrente de tumores do esôfago e da cárdia; anéis; membranas; estenoses esofagianas e doenças infiltrativas (linfoma, esofagite eosinofílica)⁵.

Os achados endoscópicos dos pacientes portadores de acalásia são muito variáveis. Nos estágios iniciais da doença, a endoscopia pode ser normal; em estágios mais avançados, pode-se evidenciar um esôfago dilatado (megaesôfago) ou até sigmoideano (dolicoesôfago), com alimento retido em seu lúmen e com maior resistência à passagem do aparelho pela junção esofagogastrica (JEG).

ESOFAGOGRAMA BARITADO TEMPORIZADO

O estudo radiológico do esôfago é um elemento importante na avaliação diagnóstica desses pacientes. A radiografia simples de tórax já pode trazer alterações suspeitas, como o alargamento do mediastino, nível de ar/líquido no mediastino e alterações pulmonares sugestivas de aspiração crônica. Porém, é o esofagograma baritado temporizado (EBT) que dá informações mais precisas sobre a anatomia e a fisiologia do esôfago⁶. Neste exame, são administrados cerca de 100 mL de contraste baritado ao paciente e, a seguir, são feitas radiografias sequenciais nos minutos 1, 2 e 5 após a ingestão do contraste⁷. Os achados radiológicos típicos são: esôfago dilatado, afilamento na altura da JEG (aspecto de “bico de pássaro”) e esvaziamento inadequado do bário, que forma um nível de ar com líquido⁶. É válido, contudo, ressaltar que um exame normal não exclui o diagnóstico de acalásia inicial⁶.

O EBT pode ter, ainda, valor prognóstico, predizendo falha terapêutica de uma forma mais objetiva. Rohof, W.O. e cols.⁸, em um estudo com 41 pacientes, determinaram que a altura da coluna de bário, no minuto 5, maior do que 5 cm era considerada como esvaziamento incompleto do esôfago, sendo, portanto, um marcador de falência terapêutica.

MANOMETRIA ESOFÁGICA

O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico da acalásia é a manometria esofágica, cujos achados de aperistalse e de relaxamento incompleto ou ausente do EEI, na ausência de obstrução mecânica, confirmam o diagnóstico².

Todos os sistemas de manometria esofágica têm como objetivo medir a duração

e a amplitude dos eventos contráteis do esôfago e de seus esfíncteres. Tais sistemas contêm sensores de pressão em um cateter fino e flexível, que converte a pressão intraluminal em um sinal elétrico¹. Este sinal é amplificado, gravado e disposto como ondas, na manometria esofágica convencional (MEC), ou como contornos topográficos coloridos, na manometria esofágica de alta resolução (MEAR)¹.

A MEC dispõe de poucos sensores, geralmente de 4 a 8, distribuídos longitudinalmente, espaçados entre si por 3 a 5 cm¹. Algumas sondas com 8 sensores apresentam os 4 longitudinais e mais 4 dispostos radialmente. Esse espaçamento entre os sensores impede a análise da atividade motora entre eles, levando à formação de “pontos cegos”¹. Além disso, na avaliação de pacientes com suspeita de acalásia, pode-se observar que, durante deglutição, há a contração da musculatura longitudinal do esôfago, que promove um encurtamento do órgão e, por conseguinte, o deslocamento cefálico dos esfíncteres, que passam a não mais impressionar os sensores, dando a falsa impressão de relaxamento, conhecida como “pseudorrelaxamento”¹. Por ter poucos sensores, o estudo do esôfago deve ser segmentado, analisando-se, de forma separada, o EEI, o corpo e o EES, o que faz com que a sonda tenha que ser constantemente reposicionada¹.

O conceito de “alta resolução” foi introduzido por Ray Clouse⁹, que desenvolveu um cateter com sensores a cada centímetro, totalizando até 36 sensores, o que permitiu, pela primeira vez, um panorama completo da função motora do esôfago, tornando possível a monitoração contínua da pressão

intraluminal por toda a extensão do órgão, eliminando os “pontos cegos” de pressão, existentes na MEC⁹.

À manometria de alta resolução, Ray Clouse e col. associaram a disposição topográfica da pressão (DTP), em um formato tridimensional: no eixo X está a localização anatômica; no Y, o tempo e no Z, a amplitude⁹. Após, cores foram atribuídas às pressões, com cores frias correspondendo a pressões menores, e cores quentes, a pressões mais elevadas. Desta forma, a amplitude pressórica foi convertida em um espectro colorimétrico onde pontos isobáricos têm a mesma cor^{9,10}. Por fim, os dados foram plotados em um formato colorido bidimensional, cujo eixo X corresponde ao tempo, o Y à posição anatômica e as cores às pressões^{9,10}. A criação deste espectro colorimétrico, também conhecido como “contornos isobáricos” ou “Clouse plots”, em referência ao pesquisador que primeiro o descreveu, permitiu a melhor visualização das variações de pressão da contração esofagiana, tornando o aprendizado mais intuitivo e prático, tanto para profissionais com experiência em motilidade, como para iniciantes, tendo alta concordância inter e intraobservador (Figura 5.1)^{11,12}.

Uma vantagem adicional do método é o fato de não ser mais necessário o reposicionamento da sonda durante o exame. Na MEAR, todas as estruturas são estudadas de uma só vez, já que os sensores contemplam desde o EES até a junção esofagogástrica, reduzindo, consideravelmente, o tempo de exame e o desconforto do paciente durante sua execução¹⁰.

Com a adoção da alta resolução e da DTP colorimétrica, chamadas de MEAR, fez-se

necessário uma nova classificação da motilidade esofágica, diferente daquela usada para sistemas de manometria convencional. Desta forma, Pandolfino e col.^{13,14} caracterizaram as diversas nuances da motilidade esofágica de 75 voluntários normais e de 400 pacientes com distúrbios motores do

esôfago, sob a ótica da alta resolução e, em 2008, publicaram uma nova classificação dos distúrbios motores do esôfago, chamada de Classificação de Chicago (CC)¹⁵.

Os principais parâmetros da MEAR relevantes para o diagnóstico da acalásia são os que se seguem.

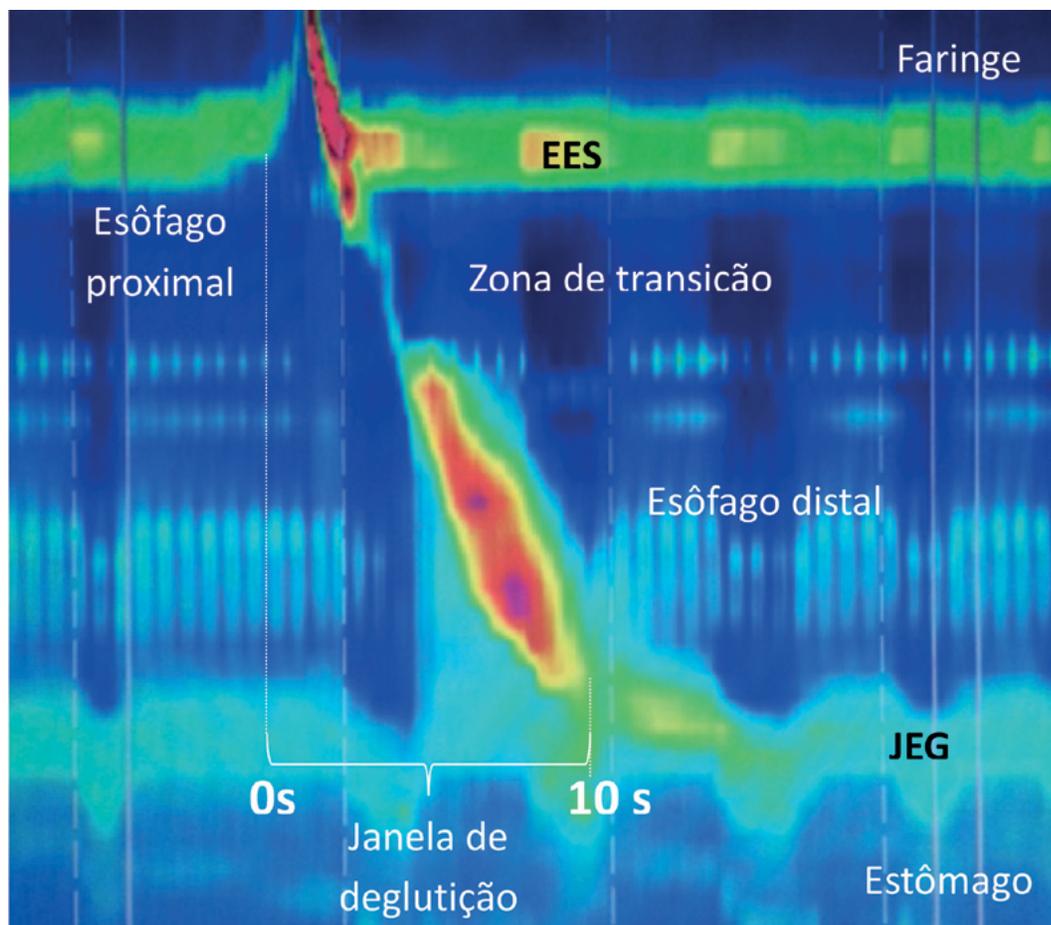


Figura 5.1 – Espectro colorimétrico de uma onda peristáltica normal. Notam-se duas zonas de alta pressão, que correspondem ao esfíncter esofágico superior (EES) e à junção esofagogastrica (JEG). Entre o EES e a JEG, percebemos a onda peristáltica ocorrendo no sentido crânio-caudal, conforme o gradiente de latência. Os sensores de pressão estão dispostos da hipofaringe ao estômago, permitindo a delimitação espacial de todo o esôfago. A Janela de deglutição corresponde aos 10 segundos que se seguem à abertura do EES ou ao período de abertura do EES até o fim da contração peristáltica (nos casos em que há peristalse).

Estudo da Junção esofagogástrica (JEG)

A JEG é composta pelo EEI e pela crura diafragmática (CD), não sendo a pressão exercida por esta última influenciada e inibida pela deglutição. Assim, salvo nos pacientes que possuem hérnia de hiato, o que é medido, objetivamente, é a função da JEG e não apenas o relaxamento do EEI.

Como dito anteriormente, devido à contração da musculatura esofágica longitudinal, há um encurtamento do esôfago durante a deglutição, o que promove o deslocamento cranial do EEI, que pode variar de dois a nove centímetros. Tal deslocamento proximal faz com que o EEI deixe de impressionar o sensor da sonda de manometria convencional, gerando a falsa sensação de relaxamento do esfíncter. Este evento pode contribuir para o subdiagnóstico da acalásia¹⁶. Desta forma, a medida pontual do *nadir* de pressão do EEI observada pela MEC é pouco sensível para a detecção de anormalidades no relaxamento da JEG¹⁶.

Com o advento da MEAR, uma nova medida para o estudo da JEG foi desenvolvida, a pressão integrada de relaxamento (PIR). Este parâmetro é definido como a mediana

dos menores valores pressóricos da JEG acumulados em 4 segundos, contínuos ou não, durante a janela de relaxamento da deglutição. Esta última se inicia com a abertura do esfíncter esofágico superior e vai até o fim da contração peristáltica ou, nos casos de aperistalse, dura dez segundos (Figura 5.1)¹⁶.

A Tabela 5.1, adaptada de Ghosh e col.¹³ por Kahrilas e col.¹⁷ mostra que há ganho na acurácia diagnóstica do déficit de relaxamento quando comparamos a PIR com o nadir de pressão¹³.

Classificação da acalásia em subtipos

Pandolfino, J.E. e col. avaliaram a MEAR de 213 pacientes com déficit de relaxamento da JEG e observaram a existência de três padrões distintos de contração do corpo do esôfago (Figura 5.2)¹⁸:

- Subtipo I (acalásia clássica), ausência de pressurização distal > 30 mmHg em mais de 8 das 10 deglutições;
- Subtipo II, pressurização pan-esofágica > 30 mmHg em pelo menos 2 das 10 deglutições;
- Subtipo III (acalásia espástica), duas ou mais contrações distais prematuras.

Tabela 5.1 – Comparação das diferentes medidas do relaxamento da JEG em 62 casos bem definidos de acalásia. Manometria esofágica convencional (MEC), Manometria esofágica de alta resolução (MEAR), pressão integrada do relaxamento (PIR)¹³

Relaxamento da JEG	Sensibilidade para acalásia (%)	Falso-positivo (%)	Falso-negativo (%)
Nadir de pressão pela MEC (≥ 7 mmHg)	52	0	48
Nadir de pressão na MEAR (≥ 10 mmHg)	69	0	31
PIR (≥ 15 mmHg)	97	0	3

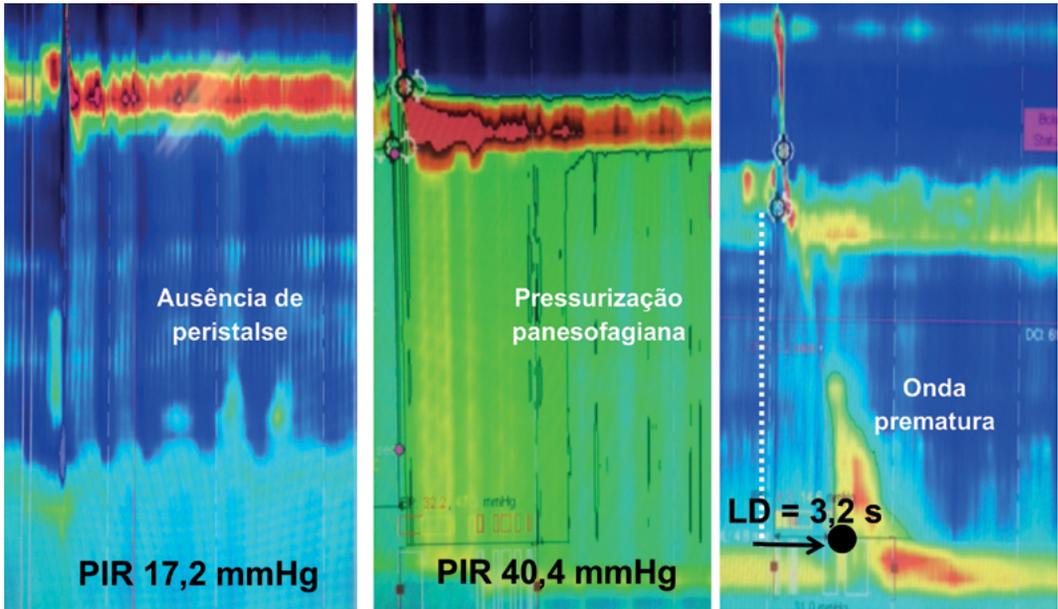


Figura 5.2 – Padrões manométricos dos subtipos da acalásia. Tipo 1 - aperistalse do corpo; tipo II - pressurização pan-esofágica; tipo III - onda prematura no esôfago distal (LD < 4,5s)

Desta forma, com a MEAR, o diagnóstico de acalásia pode ser feito caso haja elevação da PIR, o que reflete o déficit de relaxamento da JEG e uma das 3 alterações de contração do corpo do esôfago aqui descritas, as quais são identificadas usando-se as seguintes métricas: integral da contração distal (ICD), latência distal (LD) e ponto de desaceleração da contração (PDC)¹⁵.

A ICD mede o vigor da contração. Trata-se de uma variável tridimensional, que leva em consideração a amplitude (em mmHg) e a duração (em segundos) da contração do esôfago distal (medido em centímetros), que vai desde a zona de transição até a porção proximal do EEI⁴⁰. Uma ICD entre 450 e 8.000 mmHg.s.cm é considerada normal; entre 450 e 100 mmHg.s.cm tem-se uma contração fraca; e uma ICD menor que 100 mmHg.s.cm define falha de contração.

Ambas as contrações, falha e fraca, são consideradas não efetivas e diagnósticas de aperistalse⁴⁰.

O PDC representa o ponto de inflexão na velocidade da contração no contorno isobárico de 30 mmHg, no esôfago distal. Após o PDC, a velocidade de propagação da contração diminui, significando o fim da peristalse e início do esvaziamento ampular. Nos casos em que não há peristalse, o PDC pode ser de difícil localização, e devido a isto ele deve ser localizado nos 3 cm proximais à JEG⁴⁰. A LD corresponde ao período entre a abertura do EES e a chegada da contração no PDC. Valores de LT menores do que 4,5 segundos são considerados anormais e definem a contração prematura.

Desde então, alguns estudos compararam a resposta clínica dos três subtipos aos tratamentos possíveis. O primeiro estudo a

analisar o valor preditivo dos subtipos de acalásia à resposta clínica foi o conduzido por Pandolfino e col., em 2008¹⁸. Foram avaliados, retrospectivamente, 1.000 manometrias esofágicas de alta resolução. Destas, 83 tiveram o diagnóstico de acalásia. A distribuição entre os subtipos e a resposta clínica foi a que se segue: 7/16 (44%) subtipo I; 38/46 (83%) subtipo II e 2/21 (9%) subtipo III. Diversos tratamentos foram avaliados, como injeção de toxina botulínica (ITB), dilatação pneumática da cárdia (DPC) e miotomia laparoscópica a Heller (MLH). Pandolfino e col. concluíram, então, serem os subtipos de acalásia importantes preditores de resposta clínica, tendo o subtipo II maior probabilidade de resposta a qualquer tratamento e o tipo III, menor¹⁸.

Pratrap e col.²¹, em 2011, conduziram um estudo prospectivo e avaliaram a resposta clínica somente ao tratamento endoscópico de DPC em pacientes com acalásia. A distribuição entre os subtipos e a resposta ao tratamento são os que se seguem: 14/22 (63%) subtipo I; 18/20 (90%) subtipo II e 1/3 (33%) subtipo III. Aqui, também, o critério considerado como resposta positiva ao tratamento era o relato subjetivo de melhora do paciente. Os autores concluíram que o tipo II apresentava melhor resposta clínica à DPC²¹.

Min e col.²³, em um estudo prospectivo na população chinesa, analisaram diversos tratamentos para acalásia, como ITB, DPC e MLH, cuja resposta foi a que se segue: 5/21 (24%) subtipo I; 22/34 (65%) subtipo II e 0/4 (0%) subtipo III. O grupo concluiu que o tipo II é o que apresenta a melhor resposta clínica aos tratamentos²³.

Lee, J.Y e col.²⁰, em 2011, analisaram, retrospectivamente, pacientes com acalásia usando a MEC e a MEAR. Os tratamentos

aos quais cada paciente foi submetido variaram e, muitas vezes, o mesmo paciente passou por duas modalidades terapêuticas. Os dados de boa resposta clínica são: 10/16 (63%) subtipo I; 14/20 (70%) subtipo II; 5/5 (100%) subtipo III. Todos os pacientes do subtipo III foram tratados somente com bloqueadores do canal de cálcio, todos com boa resposta clínica. Os autores concluíram que, talvez, o subtipo III possa se tratar de uma outra entidade clínica.

Yamashita e col.²² fizeram um estudo prospectivo, com uso exclusivo de MEAR, em que avaliaram a resposta à DPC de 25 pacientes com acalásia. A taxa de resposta entre os subtipos foi a que se segue: 6/6 (100%) subtipo I; 15/15 (100%) subtipo II e 3/4 (66%) subtipo III. Apesar do número pequeno de pacientes, os autores concluíram que a DPC é um bom tratamento de primeira linha para acalásia, tendo o tipo III tendência à pior resposta terapêutica. Entretanto o *p* valor de resposta entre os grupos não foi mostrado. Além disso, foi observado que há dois preditores de resposta clínica à DPC (*p* < 0,05): idade avançada e pressão residual do EEI menor do que 15 mmHg, após a DPC.

Greene e col.¹⁹ publicaram um estudo retrospectivo avaliando a resposta entre os três subtipos à miotomia (laparoscópica ou endoscópica). Todos os subtipos foram classificados usando a MEAR e o resultado é o que se segue: 8/10 (80%) subtipo I; 28/30 (93%) subtipo II; 8/9 (89%) subtipo III. Os autores concluíram que não houve diferença de resposta clínica entre os subtipos.

Crespin e col.²³ avaliaram, retrospectivamente, a resposta à miotomia laparoscópica a Heller (MLH) entre os três subtipos: 12/13 (92%) subtipo I; 53/54 (98%) subtipo II e 5/5 (100%) subtipo III. Os autores concluíram

que não houve diferença de resposta entre os subtipos manométricos.

Salvador e col.²⁴ avaliaram, retrospectivamente, a resposta à MLH dos pacientes com acalásia. Dos 246 pacientes incluídos no estudo, apresentaram resposta clínica ao tratamento 82 dos 96 com subtipo I (85%), 121 dos 127 com subtipo II (95%) e 16 dos 23 com subtipo III (69%). O grupo concluiu, então, que os pacientes com subtipo II apresentavam a melhor resposta ao tratamento cirúrgico de MLH²⁴.

Rohof e col.²⁵ também se propuseram a avaliar o desfecho clínico entre os subtipos de acalásia. Dos pacientes incluídos no estudo, apresentaram boa resposta 36 dos 44 com subtipo I (81%), 110 dos 114 com subtipo II (96%) e 12 dos 18 com subtipo III (66%). Como conclusão, um percentual maior de pacientes com subtipo II apresentou resposta clínica aos tratamentos propostos²⁵.

TRATAMENTO

Uma vez que a etiologia da acalásia idiopática é desconhecida, os tratamentos visam a reduzir a pressão na JEG, com o objetivo de aliviar a obstrução funcional ao trânsito do esôfago, facilitando, assim, o esvaziamento do órgão⁶. Existem cinco modalidades terapêuticas bem estabelecidas: o tratamento farmacológico, a denervação química pela injeção de toxina botulínica (ITB), a dilatação pneumática da cárdia (DPC), a miotomia laparoscópica a Heller (MLH) e, mais recentemente, a miotomia endoscópica peroral (MEPO)⁶.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico é baseado em substâncias que levam ao relaxamento

da musculatura lisa, como bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina - 10 a 30 mg, administrada 30 a 45 minutos antes das refeições), nitratos (dinitrato de isossorbida - 5 a 10 mg, administrada 15 minutos antes das refeições) e inibidores da 5-fosfodiesterase²⁶.

Os relaxantes da musculatura lisa são drogas que reduzem a pressão do EEI, levando a um alívio temporário da disfagia²⁶. Os nitratos agem aumentando a concentração de NO nas células da musculatura lisa, ativando a guanilato ciclase, com subsequente aumento na síntese de GMP cíclico. O GMP cíclico leva à desfosforilação da cadeia leve da miosina e, por conseguinte, à inibição da contração. Logo, o NO age como um neurotransmissor inibidor não adrenérgico/não colinérgico²⁶.

Os bloqueadores de canais de cálcio, por sua vez, agem bloqueando a ação do cálcio, o qual é fundamental para a contração da musculatura lisa²⁶. Os nitratos, quando comparados aos bloqueadores do canal de cálcio, levam menos tempo para atingir seu efeito máximo (3 a 27 minutos vs 30 a 120 minutos) e têm um índice de melhora dos sintomas maior (53% a 87% vs 0% a 75%). Todavia, os nitratos causam muitos efeitos colaterais, como cefaleia, náusea e vômitos, eritema, hipotensão postural o que, muitas vezes, faz com que o uso da nifedipina seja preferido.

O uso do sildenafil, um inibidor da 5-fosfodiesterase, como tratamento para acalásia, é mais recente. A 5-fosfodiesterase atua degradando o GMP cíclico, logo, ao inibir esta enzima, o sildenafil permite um acúmulo de GMPc na célula, o que leva ao relaxamento da musculatura lisa²⁷. Bortolotti e col.²⁸ em um estudo duplo-cego, randomizado, mostraram que o uso de 50

mg de sildenafil levava à redução do tônus do EEI, da pressão residual e da amplitude das ondas²⁷. No entanto, alguns fatores limitam o uso destes agentes como tratamentos definitivos: curta duração de ação (menos de 60 minutos), melhora limitada dos sintomas, queda da eficácia ao longo do tempo, efeitos colaterais importantes, como hipotensão, cefaleia, tonteiras, edema periférico, eventos cardiovasculares.

De todas as modalidades terapêuticas, a medicamentosa é a menos eficaz, com taxa de resposta extremamente variável, indo de 0% a 75%²⁸. A ação das drogas é curta, entre 30 a 120 minutos, e a taxa de efeito colateral é elevada, com 30% dos pacientes apresentando cefaleia, hipotensão e/ou edema de membros inferiores²⁸. Desta forma, o tratamento farmacológico é reservado somente para aqueles que não têm condições clínicas de serem submetidos a procedimentos invasivos ou que se recusam a submeter-se a tais procedimentos²⁸.

TRATAMENTO ENDOSCÓPICO

O manejo endoscópico da acalásia é uma opção bem estabelecida e dispõe de três modalidades: ITB, DPC e MEPO⁶.

A toxina botulínica é um potente inibidor da liberação de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, levando a uma paralisia temporária da musculatura do EEI. Este procedimento inibe o componente neurogênico da pressão do EEI, não inibindo, porém, o componente miogênico. O protocolo padrão para injeção endoscópica de toxina botulínica consiste na injeção de 100 unidades de toxina botulínica nos quatro quadrantes, 1 cm acima da JEG²⁹. Nenhum aumento de eficácia foi demonstrado com doses maiores.

É um procedimento considerado muito seguro, e eventos adversos sérios, como mediastinite ou reações alérgicas, são extremamente raros².

A resposta inicial é de 75%, com mais de 50% dos pacientes recaindo e necessitando de novas aplicações entre 6 a 24 meses²⁹, sendo então a durabilidade da resposta clínica a sua principal limitação.

Em uma revisão sistemática da literatura e metanálise, feita por Campos e col.³⁰, a ITB, como primeiro tratamento, trouxe alívio dos sintomas em 80% dos pacientes, no primeiro mês pós-tratamento. Com o passar do tempo, houve redução deste índice, com 70% dos pacientes mantendo a melhora dos sintomas em 3 meses; 53% em 6 meses e 40% em 12 meses. Pelo menos uma segunda ITB foi feita em 47% dos pacientes³⁰. Os principais preditores de má resposta são a ausência de resposta sintomática inicial satisfatória e pressão do EEI ≥ 18 mmHg após o procedimento.

Além da resposta limitada, a injeção repetida de toxina botulínica leva à fibrose entre as camadas mucosa e muscular, o que dificulta, posteriormente, a realização da MLH. Em pacientes com ITB prévia, é mais difícil delimitar os planos anatômicos durante a MLH (delimitação possível em 100% dos pacientes virgens de tratamento endoscópico e em 25% dos pacientes com ITB prévia), o que aumenta a taxa de perfuração esofágica (0% vs 50%), aumenta o tempo de permanência no hospital após o procedimento (26 dias vs 72 dias) e reduz a resposta clínica (87% vs 50%)³¹.

Em 2014, uma revisão Cochrane de 7 trabalhos randomizados e controlados, comparando ITB com a DPC, incluiu 178 pacientes e mostrou que não houve diferença na

remissão dos sintomas e na pressão do EEI entre os dois grupos, no primeiro mês após os procedimentos. Todavia, 6 e 12 meses após, o índice de remissão dos sintomas foi menor no grupo ITB, quando comparado ao grupo DPC (52% vs 81%, $p = 0,0015$ e 36,5% vs 73%, $p = 0,0002$)³². Assim, a injeção de toxina botulínica raramente deve ser usada como terapia de primeira linha para acalásia e é reservada principalmente para pacientes que não são candidatos à terapia definitiva.

Atualmente, os tratamentos endoscópicos mais eficazes para a acalásia são a DPC e a MLH, os quais atingem taxas de sucesso semelhantes, que variam entre 89% e 93%³³.

A DPC é feita durante uma EDA sob sedação moderada (o paciente respira de forma espontânea e apresenta resposta a comandos verbais ou a estímulos táteis), usando balão pneumático cilíndrico, não aderente, que é posicionado preferencialmente por fluoroscopia através do esfíncter esofágico inferior e inflado com ar usando um manômetro portátil. O balão é de baixa complacência, e pode ter 3 diâmetros: 30, 35 e 40 mm.

A resposta à terapia pode estar relacionada a alguns parâmetros clínicos pré-procedimento, como a idade (favorável se > 45 anos), sexo (mais favorável entre mulheres do que homens), diâmetro esofágico (inversamente relacionado à resposta) e subtipo de acalásia (tipo II melhor que I e III).

Não há um protocolo definido, mundialmente, que padronize o número de dilatações e o intervalo entre elas, mas é bem estabelecido o fato de que as dilatações devem começar com o balão de menor diâmetro³³. Em um estudo europeu multicêntrico, prospectivo, duplo-cego randomizado, comparou-se o desfecho clínico do tratamento

da acalásia em dois grupos: MLH e DPC³³. Originalmente, o estudo iniciava a série de dilatações com o balão de 35 mm, contudo devido à alta taxa de perfurações (31% - 4 em 13 pacientes), o protocolo foi alterado, sendo, então, as dilatações iniciadas com o balão de 30 mm³³. A perfuração esofágica é a complicação mais temida deste procedimento e pode ocorrer em até 8% dos casos³⁰. Outro evento adverso perioperatório é o sangramento que necessita de intervenção, sendo este menos comum que a perfuração.

É importante destacar que a necessidade de mais de uma dilatação não indica falha terapêutica, uma vez que a dilatação “sob demanda” é, atualmente, aceita como uma abordagem possível na acalásia, tendo uma taxa de sucesso que varia de 89% a 93%. No entanto, pacientes com um resultado ruim ou recorrência rápida da disfagia provavelmente não responderão a dilatações adicionais.

Embora a miotomia cirúrgica tenha uma taxa de resposta maior que uma única dilatação pneumática, parece que uma série de dilatações é uma alternativa razoável à cirurgia. Um estudo randomizado comparou esse tipo de estratégia, dilatações graduadas *versus* miotomia cirúrgica, constatando ser de eficácia semelhante³³.

Recentemente, a MEPO (miotomia endoscópica peroral), um procedimento endoscópico minimamente invasivo, que consiste na criação de um túnel submucoso, seguido da miotomia da camada muscular circular interna (Figura 5.3), tem mostrado resultados promissores³⁴. A realização das primeiras miotomias endoscópicas, em humanos, se deu em 2010, por Haruhiro Inoue, no Showa University Northern Yokohama Hospital, no Japão³⁴.

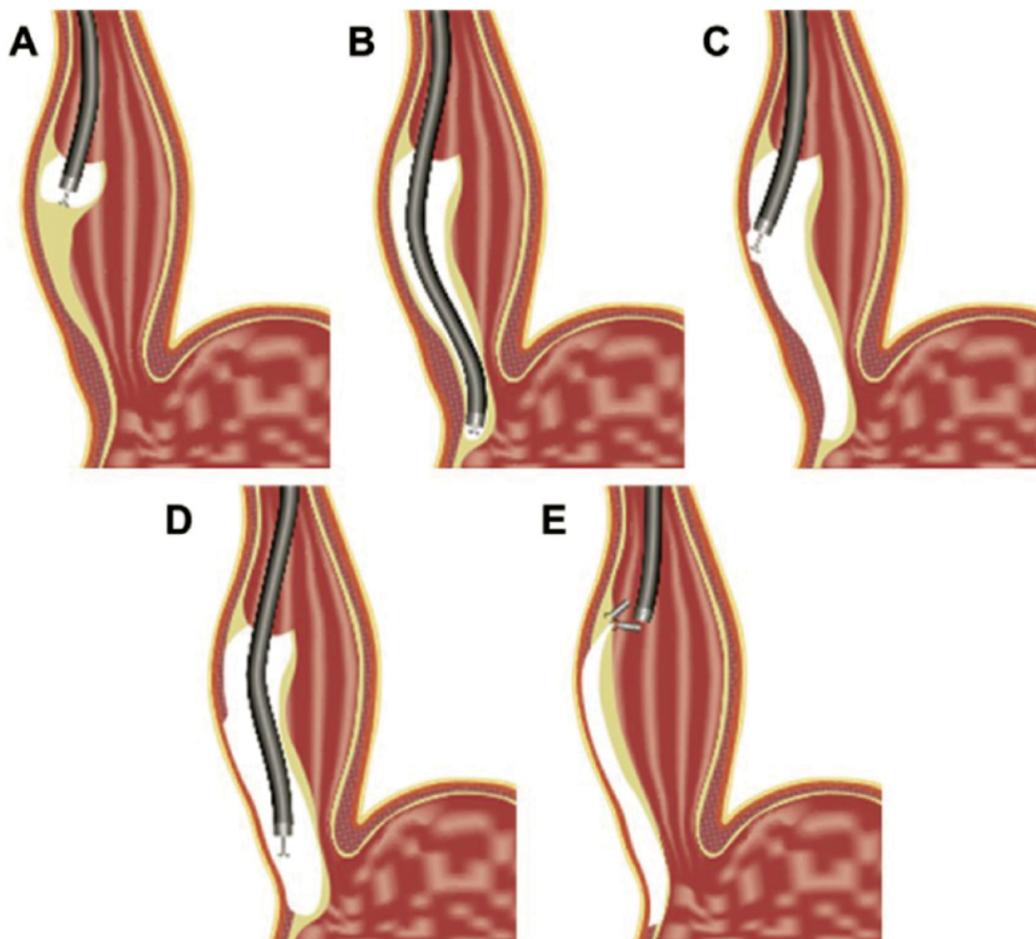


Figura 5.3 – Técnica da MEPO. (A) Depois da injeção de submucosa com salina, a mucosotomia é realizada e a dissecação do túnel da submucosa é iniciado. (B) A dissecação da submucosa é estendida até à cárdia. (C) Iniciada a miotomia e dissecada a camada muscular circular. (D) Estendida a miotomia até a muscular da cárdia por aproximadamente 2 cm. (E) Fechamento da mucosotomia com o uso de cliques endoscópicos.

O procedimento levou à melhora significativa do escore de Eckardt em todos os 17 pacientes (média de 10 para 1,3) e à queda da pressão basal do EEI (média de 52,4 para 19,9 mmHg). Em 2016, uma metanálise incluiu 36 estudos, com 2.373 pacientes submetidos à MEPO e evidenciou uma taxa de sucesso clínico (escore de Eckardt ≤ 3) de 98%: escore pré-MEPO

$6,9 \pm 0,15$; um mês após de $0,77 \pm 0,10$; 6 meses após $1 \pm 0,10$ e 12 meses após $1 \pm 0,08$ ³⁵. Em uma mais nova metanálise, com mais de 7.000 pacientes, incluindo mais de 70 estudos coorte, a MEPO se mostrou mais efetiva em comparação à miotomia a Heller, melhorando a disfagia em 12 meses (93,5% x 91,0%; $P = 0,01$) e 24 meses (92,7% x 90,0%; $P = 0,01$). Em contrapartida, houve

maior incidência de DRGE na MEPO³⁶. A DRGE é o principal evento adverso da MEPO, também presente na miotomia a Heller, sendo um assunto conflitante, com prevalência de 20% a 57% em alguns estudos. As comorbidades em que se tem consenso de serem contraindicação ao procedimento, seriam: doença pulmonar grave; coagulopatia significativa; ablação, mucosectomia ou dissecação de submucosa no esôfago, e radiação torácica prévia. As principais complicações do procedimento foram enfisema subcutâneo (7,5%), pneumoperitônio (6,8%) e sintomas de refluxo gastroesofágico (8,5%) e sangramento (0,2%)³⁵. A MEPO tem sido interpretada como uma mudança de paradigma no tratamento da acalásia, sendo essencialmente um procedimento endoscópico com a conveniência de ser menos invasivo, e se mostrando ser igualmente eficaz à miotomia cirúrgica já testada por tantos anos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Com o advento da cirurgia laparoscópica minimamente invasiva, a miotomia cirúrgica evoluiu, tornando-se um dos tratamentos mais eficazes para a acalásia³⁰. A técnica consiste na incisão longitudinal das camadas musculares interna e externa não só da região do EEI, mas de forma estendida, proximalmente, pelo esôfago distal por 5 a 7 cm e, distalmente, na parede gástrica por 2 a 3 cm³⁰.

À miotomia, foi combinada a fundoplicatura parcial anterior, à Dor ou posterior, de Toupet, para evitar a ocorrência de refluxo no pós-operatório. Richards e col., em um estudo randomizado e controlado, mostraram que os sintomas de refluxo gastroesofágico podem ser reduzidos de 47,6%

para 9,1% com a adição da fundoplicatura à Dor à miotomia cirúrgica³⁷. A fundoplicatura parcial tem sido preferida à total, à Nissen, pois, esta última, apresenta uma taxa maior de disfagia, no pós-operatório (2,8% vs 15%, $p = 0,001$)³⁸.

Os resultados, a longo prazo, têm sido muito bons, com taxa de alívio de sintomas entre 90% a 93%³³, o que faz com que a MLH seja considerada um tratamento de primeira linha para a acalásia, mesmo em pacientes com esôfago sigmoideano^{6,33}.

Em 2011, um estudo prospectivo randomizado comparou a dilatação pneumática com a miotomia cirúrgica. Os dois tratamentos tiveram resultados comparáveis, quando permitida a repetição da dilatação por até 3 vezes, num prazo de 2 anos³³.

O esôfago bastante dilatado ou o sigmoideano são considerados marcadores de doença avançada, associados à doença não tratada ou à falha terapêutica⁶. Nestes pacientes, a esofagectomia é considerada o tratamento definitivo, contudo esta opção tem elevada morbidade e mortalidade. Alguns estudos têm mostrado bons resultados da MLH em pacientes com dolicomegaesôfago, o que sugere que a esofagectomia deve ser reservada para casos de falha da cardiomiectomia cirúrgica ou, até mesmo, de falha após DPC ou POEM⁶.

Recentemente, a miotomia a Heller robótica assistida (MHRA) parece oferecer desfechos clínicos semelhantes aos da MLH, com uma taxa menor de complicações intraoperatórias, todavia seu alto custo ainda é um fator limitante para a disseminação da técnica.

SEGUIMENTO CLÍNICO

O seguimento desses pacientes, após o tratamento, não é padronizado, não haven-

do uma definição universal de falha terapêutica⁶. A melhora dos sintomas é o parâmetro mais relevante para definir se um tratamento foi eficaz ou não. Devido a isto, diversos escores clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar a resposta à terapêutica instituída⁶.

Um dos escores mais usados, mundialmente, é o escore de Eckardt (EE). Este escore atribui uma pontuação para os quatro principais sintomas/sinais da acalásia: disfagia, regurgitação, dor torácica e emagrecimento (Tabela 5.2)³⁹. No caso dos sintomas, a pontuação se dá da seguinte forma: caso eles estejam ausentes, 0; raros, 1; diários, 2 ou presentes em todas as refeições, 3. Ausência de emagrecimento, 0; perda menor que 5 kg, 1; perda entre 5 e 10 kg, 2 e perda maior que 10 kg, 3³⁹. Um EE menor ou igual a 3 indica resposta à terapia, um escore maior do que 3 aponta para falha terapêutica (Tabela 5.3).

Em um grande estudo prospectivo, foi demonstrado risco 28 vezes maior para o desenvolvimento de CEC de esôfago em pacientes com acalásia em comparação ao grupo-controle. No entanto, até hoje não há consenso sobre o rastreamento de displasia nos pacientes com acalásia, principalmente depois que se demonstrou não haver diferença na taxa de mortalidade por câncer de esôfago nos pacientes submetidos à vigilância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, et al. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):99-133.
2. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1238-49; quiz 50.

Tabela 5.2 – Escore de Eckardt: pontuação para os principais sinais/sintomas da acalásia

	Perda de peso (Kg)	Disfagia	Regurgitação	Dor retrosternal
0	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
1	< 5	Ocasional	Ocasional	Ocasional
2	5 – 10	Diária	Diária	Diária
3	>10	Toda refeição	Toda refeição	Toda refeição

Tabela 5.3 – Escore de Eckardt: escore que avalia a resposta terapêutica em pacientes com acalásia

Escore de Eckardt	Implicação clínica
0 – 1	Remissão
2 – 3	Remissão
4 – 6	Falha terapêutica
>6	Falha terapêutica

3. Bruley des Varannes S, Chevalier J, Pimont S, Le Neel JC, Klotz M, Schafer KH, et al. Serum from achalasia patients alters neurochemical coding in the myenteric plexus and nitric oxide mediated motor response in normal human fundus. *Gut*. 2006;55(3):319-26.
4. Romero-Hernandez F, Furuzawa-Carballeda J, Hernandez-Molina G, Alejandro-Medrano E, Nunez-Alvarez CA, Hernandez-Ramirez DF, et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):203-8.
5. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med*. 1987;82(3):439-46.
6. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus*. 2018;31(9).
7. Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(2):251-6.
8. Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE. Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with long-standing achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):49-55.
9. Clouse RE, Staiano A. Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. *Am J Physiol*. 1991;261(4 Pt 1):G677-84.
10. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2720-30.
11. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(7):e271-6.
12. Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut*. 2012;61(6):798-803.
13. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(4):G878-85.
14. Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):27-37.
15. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):627-35.
16. Richter JE. High-resolution manometry in diagnosis and treatment of achalasia: help or hype. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(12):420.
17. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):981-7.
18. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1526-33.
19. Greene CL, Chang EJ, Oh DS, Worrell SG, Hagen JA, DeMeester SR. High resolution manometry sub-classification of Achalasia: does it really matter? Does Achalasia sub-classification matter? *Surg Endosc*. 2015;29(6):1363-7.
20. Lee JY, Kim N, Kim SE, Choi YJ, Kang KK, Oh DH, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the Chicago classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(4):485-94.
21. Pratap N, Kalapala R, Darisetty S, Joshi N, Ramchandani M, Banerjee R, et al. Achalasia cardia subtyping by high-resolution manometry predicts the therapeutic outcome of pneumatic balloon dilatation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(1):48-53.
22. Yamashita H, Ashida K, Fukuchi T, Nagatani Y, Koga H, Senda K, et al. Predictive factors associated with the success of pneumatic dilatation in Japanese patients with primary achalasia: a study using high-resolution manometry. *Digestion*. 2013;87(1):23-8.

23. Min M, Peng LH, Yang YS, Hou XH, Guo RB, Wang WF, et al. Characteristics of achalasia subtypes in untreated Chinese patients: a high-resolution manometry study. *J Dig Dis*. 2012;13(10):504-9.
24. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1635-45.
25. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013;144(4):718-25; quiz e13-4.
26. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(11):1391-6.
27. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrizzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2000;118(2):253-7.
28. Bortolotti M, Coccia G, Brunelli F, Sarti P, Mazza M, Bagnato F, et al. Isosorbide dinitrate or nifedipine: which is preferable in the medical therapy of achalasia? *Ital J Gastroenterol*. 1994;26(8):379-82.
29. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1410-5.
30. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstatter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009;249(1):45-57.
31. Patti MG, Feo CV, Arcerito M, De Pinto M, Tamburini A, Diener U, et al. Effects of previous treatment on results of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Dig Dis Sci*. 1999;44(11):2270-6.
32. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD005046.
33. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Costantini M, Cuttitta A, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1807-16.
34. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010;42(4):265-71.
35. Akintoye E, Kumar N, Obaitan I, Alayo QA, Thompson CC. Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis. *Endoscopy*. 2016;48(12):1059-68.
36. Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018;267:451-60.
37. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, Byrne D, Lutfi R, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg*. 2004;240(3):405-12; discussion 12-5.
38. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, Morino M. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg*. 2008;248(6):1023-30.
39. Eckardt AJ, Eckardt VF. Treatment and surveillance strategies in achalasia: an update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(6):311-9.
40. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160-74.

06

O peso real do Esôfago de Barrett

Glaciomar Machado
Heloisa Novaes

A incidência de adenocarcinoma do esôfago aumentou 500% desde 1970, valor este superior ao de qualquer outro câncer no mundo ocidental (Pohl H; Welch HG, 2005), com taxas de sobrevida de 5 (cinco) anos ainda consideradas baixas, entre 15% - 20% (Wani S et al., 2011), apesar dos progressos recentes, tanto no diagnóstico quanto na conduta desta entidade letal.

Considerado uma das condições pré-malignas para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico, o esôfago de Barrett tem risco anual para progredir para displasia de alto grau/adenocarcinoma estimado em 0,58% - 0,63% (Wani S et al., 2011).

O esôfago de Barrett (descrito inicialmente por Norman Barrett – Barrett NR, 1957) é hoje definido como uma anormalidade metaplásica adquirida na qual qualquer extensão de epitélio escamoso estratificado do esôfago é substituída por epitélio colunar semelhante ao do intestino contendo, obrigatoriamente, células caliciformes (metaplasia intestinal), que podem ser mais bem evidenciadas quando coradas pelo PAS com *alcian-blue* (Spechler SJ; Souza RF, 2014).

Neste capítulo iremos discutir e apresentar a real posição do esôfago de Barrett no desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico.

HISTÓRIA NATURAL

Do ponto de vista de sua história natural, a progressão do esôfago de Barrett para adenocarcinoma é processo gradativo (Quadro 6.1).

Pesquisas realizadas em animais por Thiesen et al. em 2003 demonstraram, categoricamente, que a doença do refluxo gastroesofágico, em pacientes com hérnia hiatal por deslizamento, é pré-requisito fundamental para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico: é que a mucosa do esôfago, agredida pelo refluxo gastroduodenal, desenvolve, ao longo do tempo, esofagite crônica e, na tentativa de se defender dessa agressão, é substituída por epitélio metaplásico, sem displasia. Em sequência, e de forma gradativa, o epitélio metaplásico pode apresentar displasia de baixo grau (DBG), evoluir sucessivamente para displasia de alto grau (DAG), adeno-

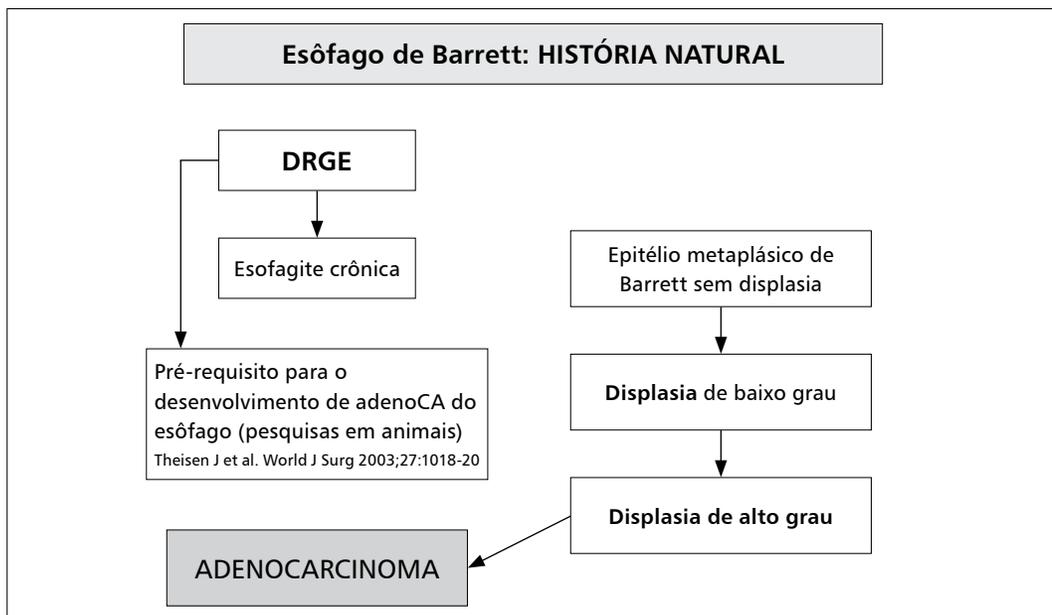
carcinoma intramucoso e adenocarcinoma invasivo (Spechler SJ et al., 2018).

PREVALÊNCIA

Apesar de a elevação da incidência do adenocarcinoma do esôfago ser inquestionável, ainda existe alguma dúvida quanto ao aumento da incidência do esôfago de Barrett na população ao longo do tempo. Tal incerteza se justifica não apenas por ser o Barrett frequentemente assintomático (cerca de 6% dos pacientes – Modiano N; Gerson LB, 2007), mas também pela necessidade do emprego de procedimentos especializados para o estabelecimento de seu diagnóstico – endoscopia digestiva alta e confirmação histopatológica (ASGE Standards of Practice Committee, 2012) – porém o acesso à endoscopia está longe de ser universal, mesmo considerando os pacientes que apresentam sintomatologia. Portanto, a análise das endoscopias ou da histopatologia de hospitais

qualificados não representa a verdadeira prevalência do esôfago de Barrett. Além disto, os casos identificados por estes exames provavelmente diferem em termos de características demográficas e mesmo de saúde dos indivíduos que vivem com esôfago de Barrett não diagnosticado. Levando-se em consideração estas limitações, os dados epidemiológicos mostram que a doença do refluxo gastroesofágico é um importante fator de risco para o desenvolvimento da metaplasia de Barrett, que ocorre em 6% - 14% destes pacientes, predominantemente no sexo masculino na proporção de 2:1, cujo diagnóstico foi estabelecido geralmente entre 50-59 anos de idade. Em relação a outros fatores de risco, os estudos sugerem prevalência maior nos brancos e idosos, tabagismo, alimentação insuficiente em frutas e vegetais e aumento de extensão do epitélio metaplásico (Steevens J et al., 2010; Coleman HG et al., 2012; Hampel H et al., 2005).

Quadro 6.1 – História natural do esôfago de Barrett (Machado G, Novaes H)



Para contornar estas limitações, investigadores realizaram, sistematicamente, endoscopia digestiva alta em pacientes encaminhados para se submeterem a outros exames. Os números encontrados sugerem que a maioria de casos de esôfago de Barrett não é detectada na população em geral. Este fato encontra respaldo em estudo mais recente, que indica que 95% a 98% dos pacientes com esôfago de Barrett permanecem sem identificação e que a prevalência do esôfago de Barrett em indivíduos sem sintomatologia de refluxo situa-se entre 0,4% e 6% (Wang K, 2008).

CARCINOGENESE

O esôfago de Barrett é clinicamente muito importante por ser considerado o principal fator de risco do adenocarcinoma do esôfago, cuja incidência foi a que cresceu mais rapidamente entre todos os tumores, sendo estimada em 0,58% - 0,63%. Este valor, considerado pequeno em termos absolutos, corresponde, na realidade, a um aumento na incidência 40 a 100 vezes maior que o encontrado na população geral (Pohl H; Welch HG, 2005).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de epitélio metaplásico de Barrett, o risco de progressão para câncer é imprevisível e as estratégias atuais para acompanhamento são desapontadoras para o clínico e para o paciente, além de aparentemente não alterar a morbidade e mortalidade do câncer de esôfago. É, portanto, necessária uma melhor compreensão dos fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento e progressão do esôfago de Barrett para diminuir o crescimento exponencial do adenocarcinoma e para melhorar os resultados das diversas formas de tratamento disponíveis.

Aceita-se que a carcinogênese no esôfago de Barrett tenha a seguinte sequência: metaplasia intestinal, displasia de baixo grau, displasia de alto grau, adenocarcinoma intramucoso e finalmente adenocarcinoma invasivo (Spechler SJ et al., 2018).

CONDUTA CLÍNICA

O esôfago de Barrett é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico que, no estágio avançado, tem taxa de mortalidade de aproximadamente 90% (Wild CP, Hardie LJ, 2003). Portanto, a detecção precoce do câncer ou a prevenção da progressão indesejável do esôfago de Barrett são estratégias óbvias que devem ser consideradas na conduta clínica desta entidade. As opções mais utilizadas são:

- ou o tratamento do refluxo gastroesofágico e controle do risco de desenvolvimento de câncer, através de acompanhamento por endoscopia com biópsias seriadas, indicando-se a esofagectomia nos casos que apresentem displasia de alto grau e/ou carcinoma intramucoso, pré-invasivo,
- ou o emprego de técnicas de ablação endoscópica.

A maioria das normas internacionais (Spechler SJ et al., 2011; Wang K, Sampliner R, 2008) recomenda o acompanhamento endoscópico com biópsias nos casos de Barrett sem displasia a cada 3-5 anos com o objetivo de detectar sinais precoces de displasia de alto grau ou de câncer ainda em fase curável. Justifica-se tal conduta considerando-se que, se a progressão para displasia de baixo grau, displasia de alto grau ou adenocarcinoma puder ser detecta-

da precocemente, o câncer pode ser tratado em estágio superficial, curável (Spechler SJ et al., 2011; Prasad GA et al., 2010). Entretanto, há que se considerar o trabalho prospectivo conduzido sob o patrocínio do American College of Gastroenterology que indica que o adenocarcinoma se instala em cerca de 18% dos pacientes com esôfago de Barrett e displasia de baixo grau e em até 34% naqueles com displasia de alto grau (Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al., 2016). Portanto, a displasia representa um difícil dilema terapêutico: ou o acompanhamento endoscópico para detecção de possível progressão para displasia de alto grau e câncer limitado à mucosa, ou esofagectomia.

Um número considerável de Serviços recomenda acompanhar os pacientes com displasia de baixo grau, considerada como lesão pré-cancerosa, com endoscopia e biópsias múltiplas anualmente; caso persista a displasia de baixo grau por 3 (três) anos consecutivos, este intervalo passa a ser de 3/3 anos. Entretanto, nos últimos anos, a terapia endoscópica tem sido cada vez mais recomendada nestes pacientes, considerando a gama de recursos terapêuticos que a endoscopia oferece, como veremos no tópico seguinte (Bennett C et al., 2015).

A esofagectomia, por outro lado, empregada como tratamento de escolha para os pacientes com esôfago de Barrett e displasia de alto grau ou adenocarcinoma, tem sido reservada, no momento, para os casos em que o adenocarcinoma ultrapassa a camada mucosa, invadindo as demais camadas. A recomendação atual é tratar displasia de alto grau e o adenocarcinoma limitado à mucosa com as novas terapêuticas endoscópicas, como ablação e mucosectomia, por serem efetivas, por

preservarem o esôfago e pelo fato de que a esofagectomia cursa com índices significativos de morbidade e mortalidade (morbidade entre 18% a 48% e mortalidade de 3% a 5%) (Bennett C et al., 2012).

O TRATAMENTO ENDOSCÓPICO DO ESÔFAGO DE BARRETT

O conceito da prevenção do adenocarcinoma associado ao esôfago de Barrett por erradicação do epitélio metaplásico pré-maligno surgiu no início dos anos 1990 com dois trabalhos que derrubaram o dogma segundo o qual o esôfago de Barrett, uma vez formado, torna-se uma lesão irreversível. Berenson (Berenson MM, 1998) e Sampliner e cols. (Sampliner R et al., 1996) demonstraram, independentemente, a reversão inequívoca do epitélio de Barrett sem displasia, com restauração do epitélio escamoso esofagiano normal, ao produzirem ablação térmica do tecido metaplásico e sua cicatrização, associando potentes inibidores da secreção ácida do estômago. Assim, nasceu a noção de que é possível eliminar total ou parcialmente a metaplasia intestinal, principal fator de desenvolvimento do câncer de esôfago.

Sabe-se que a invasão da submucosa pelo adenocarcinoma, originário do epitélio metaplásico, tem 25% de risco de desenvolvimento de metástases para os linfonodos (Bergman JJ, 2018). Como a metaplasia é processo que atinge apenas a mucosa, o câncer limitado à mucosa e a metaplasia de Barrett com ou sem displasia são os candidatos apropriados para as diferentes formas de terapêutica endoscópica (Sampliner RE, 1997).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de esôfago de Barrett, a conduta a seguir depende da presença e do grau de displasia.

Nos pacientes com displasia de alto grau, as evidências apontam que a erradicação endoscópica está associada à diminuição do risco de progressão para adenocarcinoma, quando comparada com os pacientes submetidos, apenas, ao acompanhamento endoscópico (Prasad GA et al., 2007). Existem também evidências de que a erradicação de displasia de baixo grau resulta numa taxa menor de progressão para displasia de alto grau ou adenocarcinoma (Phoa KN et al., 2014). No momento, entretanto, não há unanimidade quanto à conduta nos pacientes com Barrett e displasia de baixo grau: enquanto o Colégio Americano de Gastroenterologia (ACG) e a Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) recomendam a erradicação endoscópica (Shahen NJ et al., 2016; Spechler SJ et al., 2011), a Sociedade Britânica de Gastroenterologia (BSG) sugere o acompanhamento endoscópico (Fitzgerald RC et al., 2014). Quanto aos pacientes com esôfago de Barrett sem displasia, a erradicação endoscópica de rotina não é recomendada atualmente em razão do baixo risco de sua progressão para neoplasia (Wani S et al., 2011); o risco pequeno, porém real, de complicações e os custos inerentes ao tratamento endoscópico (Hur C et al., 2012).

Os métodos endoscópicos de ablação do esôfago de Barrett, disponíveis no Brasil, mais empregados na atualidade e considerados, a nível internacional, os mais eficazes para o tratamento do epitélio metaplásico, são (Machado G, 2016):

- (1) eletrocoagulação com plasma de Argônio (APC);
- (2) ablação por radiofrequência;
- (3) mucosectomia;
- (4) a dissecação submucosa;
- (5) a combinação destes métodos.

Ao dispormos das alternativas endoscópicas aqui referidas, para tratar o esôfago de Barrett, deparamo-nos com o seguinte dilema: como decidir quando fulgurar, quando ressecar ou quando empregar ambos? David Fleisher analisa, com rara lucidez, os diferentes métodos endoscópicos de tratamento (Fleischer DE, 2012) e sugere que, para a tomada de tal decisão, sejam considerados os seguintes parâmetros: (1) a macroscopia da lesão; (2) as suas dimensões; (3) se é circunferencial ou não e (4) a profundidade do processo patológico na parede do esôfago.

Embora os métodos referidos variem quanto à resposta que produzem à destruição da mucosa, parece que esta destruição, num meio livre de ácido (obtido pela associação de potentes bloqueadores da bomba de prótons), é geralmente seguida de regeneração com mucosa escamosa histologicamente normal (Singh S et al., 2014). Estudos randomizados suportam a hipótese de que a ablação possa prevenir a malignização do Barrett, porém não descartam a possibilidade potencial de malignização de áreas remanescentes de mucosa colunar e até mesmo de mucosa escamosa neoformada (Van Laethem JL et al., 2000).

Se a ablação reduzisse o risco de desenvolvimento de câncer e seu custo-benefício fosse aceitável, o paradigma atual de acompanhamento endoscópico poderia ser direcionado para triagem, seguida de ablação de todos os esôfagos de Barrett porventura identificados. Contudo, até o momento, não existem evidências que suportem esta estratégia.

A crioterapia não será discutida no momento, por ainda não ser empregada rotineiramente e por serem os resultados obtidos, embora promissores (Ghorbani

S et al., 2016), insuficientes em número (Spechler SJ, 2018).

Comentaremos, portanto, os métodos endoscópicos mais empregados na atualidade e considerados os mais eficazes para o tratamento do epitélio metaplásico.

1. Eletrocoagulação com plasma de argônio (APC)

A eletrocoagulação (eletrofulguração) com plasma de argônio (APC) emprega a eletrocoagulação monopolar através da qual uma corrente de alta frequência é aplicada ao tecido, por meio de um gás ionizado, eletricamente condutor (plasma de argônio), portanto, sem a necessidade de contato com o tecido. Devido ao fluxo divergente do gás, esta corrente é transmitida tanto lateral, quanto axialmente. Dependendo do fluxo de gás e da força do campo elétrico, obtém-se coagulação térmica do tecido por uma profundidade de 2 a 4 milímetros (Machado G, Novaes H, 2001). Neste ponto, levanta-se uma questão: esta profundidade seria suficiente para a ablação de todo o epitélio metaplásico? Fleischer (Fleischer DE, 2012) responde a esta indagação positivamente, uma vez que a eletrofulguração com plasma de argônio atinge mucosa e submucosa, enquanto o epitélio esofágico normal mede cerca de 0,5 mm e o epitélio de Barrett, 0,6 mm, estendendo-se, portanto, à parte da submucosa (mede 0,5 mm).

Os resultados obtidos com a eletrocoagulação com plasma de argônio (APC) da maioria dos artigos publicados nos últimos anos (excluídos os referentes à apresentação de casos isolados e/ou resumos de trabalhos apresentados em congressos) são efetivos para a erradicação do epitélio metaplásico de Barrett (Machado G, Novaes H, 2001).

Temos tido resultados positivos com o emprego deste método, sendo que atribuímos nosso sucesso aos seguintes fatores:

- Ao contrário de grande parte dos autores, preferimos realizar o tratamento em várias sessões, cada uma delas restrita a um quadrante do esôfago, por uma extensão de, no máximo, 5 cm. No esôfago de Barrett longo (>5 cm), iniciamos o tratamento pela porção distal do órgão, até completar a totalidade de sua circunferência, momento em que passamos a tratar a metaplasia a partir de 5 cm (tratados inicialmente) em sentido proximal, cada sessão compreendendo $\frac{1}{4}$ do diâmetro do esôfago. Com esta rotina reduzimos a níveis quase nulos a incidência de estenose pós-tratamento.
- Utilizamos a potência de 80W em nossos pacientes, ao contrário de 60W. Desta forma, atingimos a submucosa do esôfago e, conseqüentemente, o surgimento de células caliciformes.

2. Ablação por radiofrequência (ARF)

Este método emprega um balão cilíndrico que, ao ser insuflado, coloca múltiplos eletródios em contato com a mucosa esofágica, liberando energia por radiofrequência (Sharma VK et al., 2007). Esta modalidade de tratamento é altamente efetiva para a erradicação de displasia nos pacientes com esôfago de Barrett, alcançando 81% nas displasias de alto grau e 91% nas de baixo grau (Sharma VK et al., 2009) e a erradicação completa decorridos 12 meses em ensaio randomizado controlado com placebo (Shaheen NJ et al., 2009). Estes últimos autores observaram também que houve redução do risco de progressão

para adenocarcinoma nos pacientes com displasia (de baixo alto e de alto grau) nos quais a progressão para displasia de alto grau ou câncer do que naqueles submetidos à terapêutica com placebo (4% *versus* 16%). Em uma metanálise de 20 estudos, a erradicação completa de displasia foi obtida em 91% dos pacientes (Orman ES, Li N, Shaheen NJ, 2013). Embora os estudos iniciais sugerissem que as recorrências fossem incomuns, trabalhos mais recentes têm documentado taxas consideráveis de recorrência. Por exemplo, Small AJ et al. (2015) trataram 246 pacientes com displasia de alto grau ou carcinoma intramucoso, obtendo, inicialmente, completa erradicação da metaplasia intestinal em 80% dos casos. Entretanto, houve recorrência de displasia ou câncer em aproximadamente 25% decorridos 60 meses, e de metaplasia intestinal em cerca de 50% aos 48 meses.

Embora a ablação por radiofrequência seja o método mais empregado atualmente nos Estados Unidos da América e o que apresenta resultados mais eficazes para o tratamento do esôfago do Barrett, sua utilização em nosso meio tem restrições em virtude de seu alto custo, não somente relacionado à aparelhagem mas, também, à manutenção do equipamento que requer técnicos bem qualificados e especializados no manuseio deste material.

Desde junho de 2018 estamos utilizando a ablação por radiofrequência em nosso serviço com bons resultados, embora nossa casuística ainda seja pequena para conclusões definitivas. Entretanto, considerando os resultados que temos obtido com o plasma de argônio, no momento nossa preferência recai sobre este método para a ablação do epitélio metaplásico.

3. Mucosectomia (EMR)

A ressecção endoscópica inclui a mucosectomia e a dissecação submucosa e envolve a excisão de um extenso segmento de mucosa até a submucosa (Soetikno RM et al., 2002). Foi utilizada inicialmente para o tratamento de pacientes com carcinoma do esôfago, estômago ou do cólon, limitado à mucosa (estágio T1m1-3) (Spechler SJ, August 3, 2018).

Ao contrário dos métodos endoscópicos comentados anteriormente, a ressecção endoscópica é o único método que permite a remoção do tecido e, conseqüentemente, o diagnóstico histopatológico definitivo. Considerando que o exame da peça pode diferir do diagnóstico histopatológico das biópsias prévias e/ou do estadiamento da lesão por endossonografia do esôfago, este fato é de particular importância na seleção da melhor terapêutica a ser recomendada (Ell C et al., 2000).

As complicações inerentes à mucosectomia são, em geral, pouco frequentes, embora a estenose seja comum nos casos em que extensas áreas de mucosa são ressecadas (Ell C et al., 2000; Lewis JJ et al., 2011). O tratamento de escolha é a dilatação por via endoscópica (Katada C et al., 2003). Outras complicações incluem hemorragia, usualmente tratada endoscopicamente (Ell C et al., 2000; Chennat J et al., 2009) e perfuração (<1% a 5%) (Pech O et al., 2014). O risco de complicações aumenta na proporção do número de ressecções realizadas. Por esta razão, a mucosectomia da totalidade de mucosa metaplásica de Barrett é geralmente limitada a segmentos curtos (Eluri S; Shaheen NJ, 2017).

Temos utilizado uma combinação de mucosectomia e ablação de possível dis-

plasia residual com eletrocoagulação com plasma de argônio, com bons resultados (Machado G; Novaes H, 2001). Recentemente, o protocolo do Colégio Americano de Gastroenterologia (Shaheen NJ et al., 2016) recomenda uma combinação de mucosectomia e ablação por radiofrequência.

4. Dissecção submucosa (ESD)

Esta técnica, introduzida no Japão, é utilizada para a ressecção de lesões esofágicas extensas (Yamamoto H et al., 2002). A principal vantagem da dissecção endoscópica submucosa é que permite a retirada de lesões “em bloco”, porém o seu tempo de execução é mais prolongado e o risco de complicações é maior, se comparada com a mucosectomia (Bergmann JJ, Jul 11, 2018), como também parece não haver diferença significativa quanto à evolução clínica dos pacientes (Terheggen G et al., 2017).

Quanto às complicações, estenose, perfuração e sangramento a longo prazo são as mais frequentes, embora raras em mãos experientes (Chevaux JB et al., 2015).

COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando que:

1. A incidência de adenocarcinoma do esôfago aumentou 500% desde 1970;
2. uma das condições pré-malignas para o desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico, o esôfago de Barrett, tem risco anual para progredir para displasia de alto grau/adenocarcinoma estimado em 0,58% - 0,63% (Wani S et al., 2011);
3. o Barrett é assintomático em cerca de 6% dos pacientes (Modiano N; Gerson LB, 2007);
4. é necessário o emprego de procedimentos especializados para o estabelecimento de seu diagnóstico definitivo – endoscopia digestiva alta e confirmação histopatológica (ASGE Standards of Practice Committee, 2012) – e o acesso à endoscopia está longe de ser universal, mesmo considerando os pacientes que apresentam sintomatologia;
5. a análise das endoscopias ou da histopatologia de hospitais qualificados não representam a verdadeira prevalência do esôfago de Barrett;
6. os casos identificados por estes exames, provavelmente, diferem em termos de características demográficas e mesmo de saúde dos indivíduos que vivem com esôfago de Barrett não diagnosticado;
7. levando-se em conta estas limitações, os dados epidemiológicos mostram que a doença do refluxo gastroesofágico é um importante fator de risco para o desenvolvimento da metaplasia de Barrett, que ocorre em 6% - 14% destes pacientes;
8. tanto os métodos térmicos como a mucosectomia são efetivos para a erradicação do esôfago de Barrett;
9. estes métodos são de execução relativamente simples, do ponto de vista técnico;
10. o índice de complicações é pequeno, a maioria das quais é leve;
11. os índices de morbidade e mortalidade são baixos;
12. Edwards et al (1996) e Cameron & Carpenter (1997) mostraram que o exame das peças cirúrgicas de 11% a 67% dos pacientes com diagnóstico prévio de displasia de alto grau, estabelecido em biópsias endoscópicas, já apresentavam adenocarcinoma e Konda et al. (2008)

encontraram uma prevalência de 12%, utilizando critérios estritamente histopatológicos de carcinoma invasivo.

Assim:

1. é melhor tratar os pacientes com displasia de baixo grau uma vez que, provavelmente, apresentarão melhores resultados;
2. nesta eventualidade (displasia de baixo grau), os métodos de ablação e a mucosectomia são os que apresentam melhores resultados. Dentre eles, a ablação por radiofrequência e a eletrofulguração com plasma de argônio são aqueles que oferecem menor índice de complicações e melhor relação custo-benefício, sendo que o primeiro (ablação por radiofrequência) tem custo muito elevado, o que constitui importante limitação para seu emprego em nosso País;
3. para o adenocarcinoma associado ao esôfago de Barrett, a ressecção endoscópica (mucosectomia, dissecação da submucosa) é considerada a melhor opção terapêutica se a lesão estiver restrita à camada mucosa, porque estes tumores têm baixas taxas de metástases para os gânglios linfáticos (<3%);
4. o consenso é menor em relação aos tumores que comprometem a muscular da mucosa, embora um número apreciável de serviços de endoscopia indique a ressecção endoscópica para estes pacientes (Bergmann JJ, Jul 11, 2018);
5. a esofagectomia está indicada para as lesões que invadem a submucosa, considerando que essas lesões cursam com taxas elevadas de metástases linfoganglionares (>25%) (Alvarez-Herrero L, et al., 2010);
6. finalmente, ainda é necessário acumular maior casuística de pacientes acompanhados a longo prazo, para assegurar que estes métodos irão melhorar a evolução clínica desta enfermidade e a consequente diminuição da incidência de adenocarcinoma do esôfago.

É necessário assinalar que ainda existem questões à espera de respostas consensuais, como:

- **Em relação às técnicas de ablação por via endoscópica:**
Métodos isolados ou em combinação?
Qual é o melhor método de erradicação?
- **Em relação à metaplasia intestinal residual após o tratamento endoscópico:**
É muito difícil ou mesmo impossível documentar a eliminação total das células caliciformes por meio de biópsias endoscópicas; por outro lado, o significado da metaplasia intestinal residual é ainda desconhecido.
- **Em relação ao esôfago de Barrett sem displasia:**
A ablação endoscópica, nestes casos, seria um “zelo excessivo”?
- **Em relação à displasia de alto grau:**
A terapêutica endoscópica seria um “tratamento insuficiente”?
- **Em relação à escolha da melhor conduta terapêutica e à idade do paciente:**
Em jovens com baixo risco cirúrgico, as vantagens da esofagectomia seriam maiores que as desvantagens de um adenocarcinoma passar despercebido?

▪ **Em relação ao câncer da junção esôfagogastrica:**

Ainda não existem dados estatísticos suficientes para se demonstrar que a erradicação do epitélio metaplásico de Barrett e sua substituição por epitélio escamoso esofágico normal resultaria em uma redução do número de casos de câncer da junção esôfagogastrica.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:142-6.

Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients with nondysplastic Barrett's esophagus have low risk for developing dysplasia or esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:220-7;quiz e26.

Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 1:881- 894.

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2014;371:931.

Spechler SJ. Barrett's esophagus: Pathogenesis and malignant transformation. *UpToDate* August 1, 2018.

Modiano N, Gerson LB. Barrett's esophagus incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Thor Clin Risk Manag* 2007;3: 1035-1145.

ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1087.

Steevens J, Schouten LJ, Driessen AL et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010.

Coleman HG, Bhat S, Johnston BT et al. Tobacco smoking increases the risk of high-grade dysplasia and cancer among patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012;142:233-40.

Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.

Wang K, Sampliner R. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-97.

Wild CP, Hardie LJ. Reflux, Barrett's oesophagus and adenocarcinoma: burning questions. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 676-84.

Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1084-1091.

Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:e18-e52.

Prasad GA, Bansal A, Sharma P, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1490-1502.

Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30.

Bennett C, Moayyedi P, Corley DA, et al. BOB CAT: A Large-Scale Review and Delphi Consensus for Management of Barrett's Esophagus With No Dysplasia, Indefinite for, or Low-Grade Dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2015;110:662.

Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process. *Gastroenterology* 2012;143:336-46.

Berenson MM. Ablation therapy of Barrett's esophagus: measures of success and failure. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1794-5.

Sampliner RE, Fennerty M, Garewal H. Reversal of Barrett's esophagus with acid suppression and multipolar electrocoagulation: preliminary results. *Gastrointest Endosc* 1996;44:532-35.

Bergman JJ. Barrett's esophagus: Treatment of high-grade dysplasia or early cancer with endoscopic resection. *UpToDate* 2018, July 11.

- Sampliner RE. Ablation of Barrett's Mucosa. *The Gastroenterologist* 1997;5:185-88.
- Prasad GA, Wang KK, Butter NS, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007;132:1226-33.
- Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209-17.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42.
- Hur C, Choi SE, Rubenstein JH, et al. The cost effectiveness of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012;143:567-75.
- Machado G. Endoscopia terapêutica em doenças esofagianas. In: Galvão-Alves J (ed). *Temas de Atualização em Gastroenterologia*. Grafitto Gráfica e Editora, Rio de Janeiro, 2016:43-65.
- Fleischer DE. Comparing apples with apples and oranges: the role of radiofrequency ablation alone versus radiofrequency ablation plus EMR for endoscopic management of Barrett's esophagus with advanced neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2012;76:740-42.
- Singh S, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63:1229.
- Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, et al. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. *Gut* 2000;46:574.
- Ghorbani S, Tsai FC, Greenwald BD, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's dysplasia: results of the National Cryospray Registry. *Dis Esophagus* 2016;29:241-7.
- Spechler SJ. Barrett's esophagus: Surveillance and management. *UpToDate* August 3, 2018.
- Machado G, Novaes H. Barrett's oesophagus: endoscopic thermal ablation of dysplasia. In: Marcon N, Haber G, Kortan P, Kandel GP (eds). *14th International Course on Therapeutic Endoscopy Syllabus*, the Wellesley Group, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada, October 2001, p.12-12.10.
- Sharma VK, Wang KK, Overholt BE, et al. Balloon-based, circumferential, endoscopic radiofrequency ablation of Barrett's esophagus: 1-year follow-up of 100 patients. *Gastrointest Endosc* 2007;65:185.
- Sharma VK, Jae Kim H, Das A, et al. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 310-317.
- Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation of Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88.
- Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1245.
- Small AJ, Sutherland SE, Hightower JS, et al. Comparative risk of recurrence of dysplasia and carcinoma after endoluminal eradication therapy of high-grade dysplasia versus intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1158.
- Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670.
- Lewis JJ, Rubenstein JH, Singal AG, et al. Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:753.
- Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;57:165.
- Chennat J, Konda VJ, Ross AS et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma—an American single-center experience. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104: 2684-92.

Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652.

Eluri S, Shaheen NJ. Barrett's esophagus: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc* 2017;85:889-903.

Yamamoto H, Sekine Y, Higashizawa T, et al. A new technique for endoscopic mucosa resection with an insulate-tip electrosurgical knife improves the completeness of resection of intramucosal gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2002;54:629.

Terheggen G, Horn Em, Vieth M, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017;66:783.

Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, et al. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2015;47:103.

Edwards MJ, Gable DR, Lentsch AB et al, The rationale for esophagectomy as the optimal therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Surg.* 1996;223:585-589.

Cameron A J, Carpenter H A Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, and early adenocarcinoma: a pathological study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:586-591.

Alvarez-Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 2010;42:1030.

Luiz João Abrahão Junior

1. INTRODUÇÃO

Disfagia orofaríngea (DOF) é uma condição caracterizada por dificuldade real ou percebida em formar ou mover o bolo alimentar de maneira segura da cavidade oral para o esôfago. A DOF deve ser diferenciada de distúrbios alimentares, associados com alterações dos hábitos normais de alimentação e do globo faríngeo, que é sensação de bolo na garganta, sem dificuldade de deglutição.

2. EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que, na população geral, a prevalência da DOF varie entre 2,3% e 16%, dados estes obtidos em consultas telefônicas. Esta prevalência aumenta com a idade, atingindo 26,7% em indivíduos acima dos 76 anos. Tem sido estimado ocorrer em 30%-40% de pessoas idosas independentes, em 44% daqueles necessitados de cuidados intensivos e em 60% de idosos institucionalizados.

As consequências potenciais da DOF em idosos são a desidratação / desnutrição, pneumonias por aspiração, perda do prazer com a alimentação e isolamento familiar e social.

3. ETIOLOGIA

No Quadro 7.1 estão as principais causas de DOF. É mais comum em idosos, sendo causas frequentes a DOF pós-acidente vascular encefálico (AVE) e a associada à doença de Parkinson (PK). Alterações anatômicas, fisiológicas, psicológicas e funcionais que contribuem para anormalidades na deglutição como parte do envelhecimento são intituladas de “presbifagia” e promovem redução natural da reserva funcional. Embora estas alterações sejam progressivas e coloquem idosos em risco de DOF, a deglutição em idosos saudáveis não é necessariamente comprometida.

A DOF em idosos com demência e/ou doença de Alzheimer pode atingir 93%, com até 28% apresentando aspiração quando investigados. Em pessoas abaixo de 60 anos, a DOF é mais frequentemente associada a doenças oncológicas com ou sem radioterapia e a doenças neurológicas degenerativas.

4. FISIOPATOLOGIA

O trato digestivo superior realiza duas funções na mesma via anatômica: a respiração e a deglutição. A deglutição orofa-

ríngea depende da configuração das vias digestiva e respiratória na passagem do alimento da cavidade oral para o esôfago. Este processo complexo, que envolve componentes sensitivos, motores e psicológicos, inclui mais de 40 músculos e 6 pares cranianos (V, VII, IX, X, XI e XII), pode ser descrito em 3 fases sequenciais: (1) *fase oral preparatória*, que dispõe de ações vo-

luntárias e reflexas. A mastigação torna o alimento homogêneo, o qual se dirige para a parte posterior da boca, impulsionado pelos movimentos superior e posterior da língua; (2) *fase faríngea*, involuntária, em que o palato mole se eleva para fechar a nasofaringe e prevenir a regurgitação nasal. O osso hioide ascende, elevando a laringe, enquanto a epiglote fecha sua entrada, o que coincide com o relaxamento do músculo cricofaríngeo e abertura do esfíncter esofágico superior (EES); (3) *fase esofágica*, também involuntária, em que o alimento, uma vez ultrapassado o EES, segue para o estômago, impulsionado pela peristalse esofágica primária. A duração do ato da deglutição em um indivíduo saudável é de 0,6 a 1 segundo.

Quadro 7.1 – Causas de disfagia orofaríngea

Sistema nervoso central
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidente vascular encefálico ▪ Síndrome extrapiramidal (Parkinson, coreia de Huntington, doença de Wilson) ▪ Tumores do tronco cerebral ▪ Doença de Alzheimer ▪ Esclerose lateral amiotrófica ▪ Drogas
Sistema nervoso periférico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrofia muscular espinhal ▪ Síndrome de Guillain-Barré ▪ Síndrome pós-poliomielite ▪ Drogas (procainamida, citotóxicos)
Miogênica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miastenia grave ▪ Dermatomiosite, polimiosite ▪ Miopatia tireotóxica ▪ Síndrome paraneoplásica ▪ Drogas (amiodarona, álcool, drogas redutoras de colesterol)
Alterações estruturais
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Divertículo de Zenker ▪ Barra ou estenose do cricofaríngeo ▪ Anel cervical ▪ Tumores de orofaringe ▪ Cirurgia de cabeça e pescoço ▪ Radioterapia
Idiopática

5. QUADRO CLÍNICO

A faixa etária em que a DOF se apresenta varia com a etiologia, porém como as doenças neurológicas são a causa mais frequente, costuma surgir após os 60 anos. Os sintomas se relacionam com o ato de deglutir e a anamnese pode sugerir o diagnóstico. Os pacientes referem dificuldade de deglutição apontando a região cervical (disfagia alta). A dificuldade, com frequência, é acompanhada de engasgos, tosse e, algumas vezes, de regurgitação de líquidos pelas fossas nasais. Por essa razão, as refeições são longas, o que não raramente afasta os pacientes do convívio familiar. Com o prolongamento do quadro, podem ocorrer perda de peso e desnutrição, o que piora o prognóstico destes pacientes, frequentemente portadores de comorbidades. A possibilidade de aspiração pode levar ao desenvolvimento de pneumonias. Sabe-se que metade dos portadores de

DOF com aspiração vai a óbito em torno de um ano. É frequente o paciente “se alimentar tossindo”, sugerindo, pelo menos, tentativa de proteção das vias aéreas. A retenção de saliva ou resíduos na faringe gera a alteração vocal conhecida como “voz úmida”. Fala anasalada com sucessivas tentativas de melhorá-la são comuns. Sintomas e sinais neurológicos da doença de base acompanham o quadro, como os da doença de Parkinson ou sequelas de AVE, além de alterações mentais mais ou menos acentuadas nos casos de demência e/ou doença de Alzheimer. Aspectos emocionais e psicológicos devem ser lembrados. Sensação de pânico ao se alimentar é observada em 40% dos pacientes, enquanto 36% evitam se alimentar em companhia de outras pessoas. Ansiedade e depressão podem ser encontradas em 37% e 32% dos pacientes, respectivamente. Muitos fazem uso de medicações que podem contribuir para ou até mesmo ser a causa da disfagia, como anticolinérgicos, benzodiazepínicos, haloperidol e inibidores da recaptação de serotonina.

As consequências da DOF como desidratação, emagrecimento, má nutrição e infecções, principalmente respiratórias, conduzem a internações, readmissões e finalmente a institucionalizações. O exa-

me físico mostra sinais de perda de peso, desidratação, má nutrição e achados da doença neurológica de base, caso seja esta a causa da DOF. No Quadro 7.2 estão as manifestações clínicas da DOF.

6. DIAGNÓSTICO

A DOF é uma condição de abordagem multidisciplinar, envolvendo o clínico ou geriatra, neurologista, nutricionista, otorrinolaringologista, fonoaudióloga, fisioterapeuta, avaliação psicológica e de habilidades funcionais, que devem atuar em conjunto para que se obtenham resultados satisfatórios. O diagnóstico clínico pode ser feito pela tomada cuidadosa da história, inclusive com auxílio dos familiares do paciente. O exame físico da cavidade oral observando-se elevação do palato e movimentos da língua, além da adequada elevação e anteriorização do osso hioide, fornece informações importantes. Devem ser avaliadas a eficiência da deglutição, ou seja, a capacidade de consumir as calorias adequadas para sua nutrição e hidratação e a segurança da deglutição, sem que complicações respiratórias ocorram. Há testes de avaliação da eficácia e segurança da deglutição, como deglutição de água em diferentes volumes, observando-se surgimento de tosse, voz “úmida” ou rouca e

Quadro 7.2 – Quadro clínico da disfagia orofaríngea

APRESENTAÇÃO TÍPICA	APRESENTAÇÃO ATÍPICA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Disfagia alta de transferência 2. Tosse / engasgos 3. Refeições longas 4. Eliminação de saliva 5. Desidratação 6. Perda de peso 7. Desnutrição 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fala anasalada ou molhada 2. Mudança vocal 3. Tosse / pigarro ao se alimentar 4. Dispneia 5. Pneumonia de aspiração

administração sequencial de três viscosidades diferentes (néctar, líquido e pudim) explorando os mesmos quesitos. Importante a avaliação do sensório antes da realização destes testes, devendo o paciente estar consciente e alerta.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a disfagia esofagiana, em que o paciente pode apontar a fúrcula esternal como o local da sensação de parada do alimento, mas não apresenta engasgos ou tosse e a dificuldade é no transporte do alimento e não sua transferência.

7. MÉTODOS COMPLEMENTARES

Na avaliação instrumental, deve se levar em consideração a possibilidade de utilizar seu resultado no planejamento da reabilitação do paciente. Um exame instrumental pode ser indicado para confirmar o diagnóstico, avaliar a segurança da dieta via oral e planejar o tratamento em pacientes com DOF. Os achados são úteis para a compreensão da fisiopatologia das anormalidades, para avaliar a progressão natural da doença e a resposta ao tratamento. As indicações e contra-indicações devem levar em consideração o “status” cognitivo-linguístico e o estado geral e nutricional do paciente.

Os principais métodos de avaliação instrumental são a esofagografia, a videofluoroscopia da deglutição (VFD), endoscopia digestiva alta/avaliação endoscópica funcional da deglutição, conhecida pela sigla em inglês “FEES” (functional efficacy evaluation of swallow) e a esofagomanometria (EMN), com seu sucedâneo, a videomanometria (Quadro 7.3). A Sociedade Europeia para Desordens da Deglutição (ESSD) sugere que pacientes com DOF ou anormalidade nos mecanismos de proteção de vias aéreas

devam ter avaliação instrumental com VFD ou FEES, realizadas de maneira padronizada por profissional experiente, porém há vários protocolos e não há consenso a respeito do número de reavaliações, volume e consistência dos *bolus*.

7.1. ESOFAGOGRAFIA / VIDEOFLUOROSCOPIA DA DEGLUTIÇÃO (VFD)

A esofagografia tem limitações na fase inicial da deglutição, devido à rapidez dos fenômenos nesta área, porém, devido à sua maior disponibilidade, pode iniciar a investigação, sendo útil no diagnóstico de divertículo de Zencker, barra faríngea e lesões orgânicas, como estenoses e tumores.

A videofluoroscopia é um método radiológico não invasivo que registra em tempo real a dinâmica das fases da deglutição, sendo considerado o método que mais subsídios oferece ao estudo, em especial, das fases oral e faríngea da deglutição. As doses de radiação necessárias ao estudo da deglutição (produto dose-área – DAP) são significativamente baixas na relação custo-benefício e, além da possibilidade de análise qualitativa dos fenômenos registrados, permite a quantificação em dimensão e tempo das estruturas e eventos. Os vídeos da VFD devem ser examinados em ambiente

Quadro 7.3 – Métodos complementares

- Esofagografia / Videofluoroscopia da deglutição
- Endoscopia digestiva alta / avaliação endoscópica funcional da deglutição (FEES)
- Esofagomanometria ou Manometria de alta resolução
- Videomanometria

escuro, para reduzir erros de interpretação, e devem mostrar os lábios, a boca, faringe, coluna cervical e o esôfago. As imagens permitem que seja avaliadas a eficiência do preparo, da organização e da ejeção do bolo, assim como, na faringe, a presença de escapes do conteúdo da oro para a rinofaringe. O trânsito faríngeo, a efetividade da abertura da transição faringo-esofágica e a eficiência dos mecanismos de proteção das vias aéreas são bem observados e, quando comprometidos, caracterizam-se por penetração e/ou aspiração (Figura 7.1). A VFD pode ser bastante útil na observação da deglutição, inclusive com execução das manobras facilitadoras. Experiência preliminar com o método avaliou 26 pacientes com DOF no HUCFF-UFRJ (Monteiro L et al., 2011). O exame foi anormal em 92% dos pacientes, chamando atenção a multiplicidade das alterações, como perda de dentes, escape intraoral, resíduos pós-deglutição e anteriorização ruim do hioide.

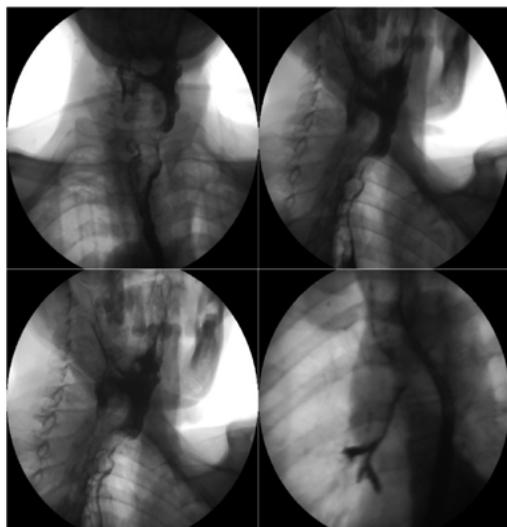


Figura 7.1 – Videofluoroscopia demonstrando broncoaspiração

7.2. ENDSCOPIA DIGESTIVA ALTA / AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA FUNCIONAL DA DEGLUTIÇÃO (FEES)

A endoscopia digestiva alta (EDA), devido à sua disponibilidade, frequentemente inicia a investigação de uma DOF, sendo de bastante utilidade na exclusão de alterações orgânicas ou para o seu diagnóstico, quando permite observar a lesão e biopsiá-la para diagnóstico definitivo. A EDA terá grande importância também na terapêutica em alguns casos (ver adiante).

A avaliação endoscópica funcional da deglutição – FEES (functional efficacy evaluation of swallow) permite a visão direta das estruturas e da dinâmica faríngea com o emprego do videofibrocópio de fibra óptica e anestesia local. De introdução nasal, sua pequena espessura não interfere significativamente na dinâmica palatal. A estrutura faríngea, morfologia do ádito laríngeo, a estrutura e dinâmica das pregas vocais podem ser diretamente observadas durante e depois da deglutição. A dinâmica de abertura e fechamento da transição faringo-esofágica também podem ser estimadas. É possível visualizar resíduos nos seios piriformes e nas valéculas, perda prematura ou não controlada de líquidos, penetração, aspiração e deglutições em porções. Um de seus maiores ganhos é a possibilidade de definir a capacidade reflexa de proteção das vias aéreas, com o emprego de pulso de ar, ou leve toque nas paredes que delimitam o espaço interaritenóide. Com o uso de corantes, pode-se analisar a eficácia da proteção das vias aéreas. O exame é bem tolerado, fácil de realizar, passível de repetição, além de ser realizável à beira de leito. Sua maior inconveniência é a limitação de sua observação à fase faríngea.

7.3. ESOFAGOMANOMETRIA

A esofagomanometria (EMN) pode quantificar a contração da faringe, detectar falha no relaxamento do EES e a coordenação entre a contração faríngea e a abertura do EES. É importante ter parâmetros relacionados à idade ao considerar as alterações. Ao analisar o corpo esofágico e o esfíncter inferior, a EMN pode mostrar anormalidades associadas ou até mudar o diagnóstico. Cerca de 30% dos pacientes com disfagia esofágica apontam seu desconforto na região cervical, confundindo o diagnóstico.

7.4. VIDEOMANOMETRIA OU MANOFLUOROGRAFIA

A esofagomanometria pode ser combinada à fluoroscopia (videomanometria ou manofluorografia), técnica que permite a correlação entre a movimentação das estruturas anatômicas com a pressão intraluminal e a identificação da pressão intrabolus, que é medida indireta da complacência do EES. O encontro de falha no relaxamento e ou elevada pressão intrabolus podem ajudar no diagnóstico e conduta particularmente na indicação de miotomia do cricofaríngeo. Os trabalhos na literatura são escassos e são focados no potencial da técnica, ainda restrita a centros de pesquisa.

8. TRATAMENTO (QUADRO 7.4)

8.1. MEDIDAS GERAIS

A estratégia empregada depende da gravidade do caso, se a DOF é aguda ou crônica, de sua intensidade e do diagnóstico. Causas passíveis de tratamento clínico devem receber terapêutica apropriada, como as doenças do colágeno, tireoidopatias e algumas doenças neurológicas (Parkinson,

miastenia grave). O tratamento leva em consideração o estado geral do paciente, se será ambulatorial ou com paciente internado ou institucionalizado.

Em linhas gerais, as seguintes estratégias podem ser adotadas: comer lentamente e em volumes pequenos (usar colher), concentrar-se somente na deglutição eliminando distrações, evitar misturar líquidos e sólidos na mesma ingestão, colocar o alimento no lado mais “forte” da boca, se houver fraqueza unilateral, alternar líquidos e sólidos para permitir o escoamento dos resíduos e contar com auxílio de cuidadores se houver limitações físicas e/ou cognitivas. A higiene oral deve ser avaliada, pois sua deficiência é fator de risco para pneumonias em idosos com DOF, devido à alta prevalência de patógenos na boca. É necessária a verificação da quantidade e qualidade dos dentes, além da eficácia e ajustamento das próteses dentárias para que a mastigação possa ser satisfatória. É fundamental recomendar a escovação dentária e limpeza das próteses após cada refeição e um profissional de saúde bucal deve ser consultado periodicamente. Mínima higiene oral deve ser realizada a cada 12 horas além de bochechos com soluções antissépticas adequadas.

8.2. MEDIDAS COMPENSATÓRIAS

Objetivam evitar ou reduzir os efeitos da DOF. A modificação da consistência de sólidos e/ou líquidos é a principal medida compensatória empregada para portadores de DOF e o efeito terapêutico desta estratégia é elevado. O emprego de agentes espessantes é frequente e seu efeito depende da viscosidade. Os espessantes reduzem a penetração no vestíbulo laríngeo e a aspiração

traqueobrônquica, porém a taxa de adesão ao seu uso é baixa, 48%-56%, devido à textura e gosto, grande esforço na deglutição e dificuldade de preparar a refeição. Posturas e manobras durante a deglutição são fáceis de aprender, não requerem grande esforço e podem direcionar o *bolus* por meio de ajustes biomecânicos. Uma das técnicas é deglutir em posição sentada, com a cabeça fletida e/ou girada para o lado parético, se for o caso. Esta postura "chin down" é fácil de realizar e ajuda a fechar a via respiratória. A manobra de Mendelsohn consiste em elevação manual da laringe para a mais alta posição possível por poucos segundos durante a deglutição, contraindo voluntariamente a musculatura. Deglutição com esforço aumenta o movimento da base da língua, fortalecendo a propulsão do *bolus*. As deglutições supraglótica e supersupraglótica consistem em respirar profundamente, prender a respiração durante a deglutição e tossir logo após para eliminar resíduos. Estas manobras protegem as vias aéreas por fechamento das pregas vocais antes e durante a deglutição. A diferença entre elas está no nível de esforço em prender a respiração antes da deglutição.

8.3. REABILITAÇÃO DA DEGLUTIÇÃO

Envolve exercícios que treinam músculos específicos ou grupamentos musculares e tem sido eficaz em melhorar a deglutição e reduzir as complicações da DOF. Há exercícios para fortalecer a musculatura da língua, a formação e homogeneização do *bolus*, a excursão laríngea e a contração da faringe. Um deles é o exercício de Shaker, com flexão da cabeça em posição deitada, que objetiva o fortalecimento dos músculos supra-hoideos, o aumento da abertura do EES, o movimento anterior da laringe, reduzindo os resíduos pós-deglutição e aspiração.

8.4. OUTRAS INTERVENÇÕES

8.4.1. Sonda nasogástrica ou nasoenteral

É empregada para pacientes com DOF instalada de forma aguda, para aqueles com disfagia total ou para complementar a hidratação ou nutrição. A sonda nasogástrica é recomendada por curto período de tempo (máximo dois meses). Algumas das desvantagens são risco aumentado de refluxo gastroesofágico (RGE), lesões nasais e esofágicas.

Quadro 7.4 – Tratamento da disfagia orofaríngea

1. Causas de tratamento clínico
2. Causas de tratamento cirúrgico
3. Medidas gerais (instruções ao paciente)
4. Medidas compensatórias para a deglutição (espessantes, posturas e manobras)
5. Reabilitação da deglutição
6. Sonda nasogástrica / nasoenteral
7. Injeção de toxina botulínica no cricofaríngeo
8. Dilatação instrumental do cricofaríngeo
9. Tratamento endoscópico do divertículo de Zencker
10. Miotomia do cricofaríngeo

8.4.2. Gastrostomia endoscópica percutânea (GEP)

Na GEP uma sonda adequada é colocada no estômago através da parede do abdome. É recomendada em pacientes que vão necessitar de nutrição enteral em longo prazo (mais de 4-6 semanas), como nas doenças crônicas ou progressivas. Pacientes geriátricos com DOF pós-AVE e/ou os com demências são as principais indicações para a GEP. Há controvérsias a respeito da prevenção de aspiração com o uso da GEP e sabe-se que a GEP pode causar ou aumentar o risco de RGE com possibilidade de aspiração. Medidas antirrefluxo podem, portanto, se fazer necessárias. A GEP deve ser revista periodicamente, com troca de sonda se necessário.

8.4.3. Injeção de toxina botulínica

A injeção de toxina botulínica (TB) no músculo cricofaríngeo por via endoscópica tem sido registrada em pequenas séries de casos. Um estudo recente (Zaninotto G et al., 2004) empregou a TB (15-20 U) em 76 pacientes com doenças neurológicas diversas, em que havia sido comprovada falha no relaxamento do EES, sendo que bons resultados foram observados em 52%. Houve pneumonia de aspiração em dois pacientes, que haviam sido submetidos a uma segunda injeção e por esta razão os autores são cautelosos em recomendar a segunda aplicação.

8.4.4. Dilatações instrumentais do cricofaríngeo

A técnica consiste no emprego de dilatadores como as bugias de Hurst lubrificadas com o paciente sentado. As sondas são introduzidas pela boca através da farin-

ge e transição faringo-esofágica, onde se observa resistência variável até o esôfago cervical. Mais de 80% de 103 pacientes tratados em um período de 4 semanas obtiveram resultado satisfatório no alívio da DOF (Macedo E et al., 1998). Mais recentemente, um pequeno grupo de portadores de distrofia muscular óculo-faríngea e DOF foi submetido a dilatações com dilatadores de Savary – Gilliard. Todos tiveram boa resposta com mediana de seguimento de 13 anos e média de 7 dilatações por paciente (Manjaly J et al., 2012). Não há estudos controlados utilizando dilatações instrumentais.

8.4.5. Tratamento endoscópico

Empregado no divertículo de Zenker, esta técnica foi introduzida por pesquisadores brasileiros (Ishioka S et al., 1995) e consiste em uma miotomia endoscópica realizada de forma ambulatorial ou com internação de curta permanência. Os resultados são muito bons, com 90%-100% dos pacientes assintomáticos após o procedimento. A perfuração é a complicação mais temida, podendo ocorrer em até 15%, necessitando diagnóstico precoce para tratamento adequado.

8.4.6. Tratamento cirúrgico

Pode ser utilizado em situações específicas, como pacientes com evidências de obstrução ao nível do EES, realizando-se a miotomia do cricofaríngeo. Preditores de bons resultados seriam uma iniciação da deglutição intacta, preservação de força lingual e faríngea, elevação adequada do hioide e evidência radiológica ou manométrica de aumento da resistência ao fluxo pelo EES. Embora não haja estudos

controlados, informações disponíveis sugerem uma taxa de resposta de 60% com mortalidade de 1%-2%. A avaliação pré-operatória deve incluir documentação de associação ou não com RGE.

9. CONCLUSÕES

A DOF é uma síndrome complexa de abordagem envolvendo multiprofissionais. Seu diagnóstico se baseia nas manifestações clínicas e na frequente associação com doenças neurológicas. Devido à faixa etária acometida e à associação de comorbidades, a investigação apropriada deve ser feita o quanto antes, para que tratamento correto seja realizado.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Alfonsi E, Retivo DA, Consentino G et al. Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia -clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders. *Front Pharmacol.* 2017;22:8:80. doi:10.2389/fphar.2017.00080.
- Baijens LWJ, Clavé P, Cras P et al. European Society for swallowing Disorders – European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clinical Interventions in Aging* 2016;11:1403-1428.
- Cook IJ. Oropharyngeal dysphagia *Gastroenterol Clin N Am* 2009;3:411-31.
- Costa MMB, Canevaro LV, Azevedo ACP. Análise dosimétrica do método vídeo-fluoroscópico aplicado ao estudo da dinâmica da deglutição. *Radiol Bras* 2000;33:353-7.
- Costa MMB, Monteiro JS. Exame videofluoroscópico das fases oral e faríngea da deglutição. In: Costa M, Castro LP. *Tópicos em deglutição e disfagia*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.273-84.
- Costa MMB, Moreno MPR. Videomed. Software sem registro de patente desenvolvido pelo Núcleo de Computação Eletrônica da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: NCE/UFRJ; 2000.
- Doria S, Abreu MAB, Buch R et al. Estudo comparativo da deglutição com nasofibrolaringoscopia e videodeglutograma em pacientes com acidente vascular cerebral. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69:636-42.
- Espetaliér F, Fanous A, Aviv J et al. International consensus (ICON) on assessment of oropharyngeal dysphagia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Jan 26. pii: S1879-7296(18)30006-1. doi: 10.1016/j.anorl.2017.12.009.
- Ishioka S, Sakai P, Maluf Filho et al. Endoscopic incision of Zenker's diverticula. *Endoscopy* 1995;27:433-7.
- Kelly JH. Management of upper esophageal sphincter disorders: indications and complications myotomy. *Am J of Med* 2000;108:435-465
- Macedo EDF, Carneiro JH, Gomes GF et al. Dilatation with Hurst bougies for oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 1998;13:131 (abstract).
- Manjaly JG, Vaughan-Shaw PG, Dale OT et al. Cricopharyngeal dilatation for the long-term treatment of dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Dysphagia* 2012;27:216-220.
- Monteiro L, Lemme E, Abrahão-Junior LJ et al. Videofluoroscopia da deglutição – experiência do HUCFF-UFRJ. *J Bras Gastroenterol* 2011;(supl 1): 9.
- Neltzer N, Kahrilas PJ, Logeman JÁ. Manofluorography in the evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 2012;27:151-61.
- St Guily JL, Zhang KX, Perie S et al. Improvement of dysphagia following cricopharyngeal myotomy in a group of elderly patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:603.
- Zaninotto G, Ragona RM, Briani C et al. The role of botulinum toxin injection and upper esophageal sphincter myotomy in treating oropharyngeal dysphagia. *Journal of Gastroint Surgery* 2004;8:997-1006.

| Estômago e Duodeno

Bruna Cerbino de Souza
Marcus Vinícius Pereira Godinho
Tatiana SiguenzaPenafiel
José Galvão-Alves

INTRODUÇÃO

A gastrite autoimune (GAI) é uma desordem crônica inflamatória do estômago, que se caracteriza pela destruição das células parietais do corpo e fundo gástricos, responsáveis pela produção de ácido clorídrico e fator intrínseco, a qual resulta em anemia secundária à deficiência de vitamina B12, conhecida como anemia perniciosa. A acidez gástrica, por sua vez, é necessária para a absorção de ferro inorgânico e, assim, o déficit causado pela diminuição da secreção ácida pelas células parietais provoca também anemia ferropriva, comumente encontrada nos pacientes portadores de GAI e que usualmente precede a deficiência de vitamina B12.

O início do quadro é marcado pelo desenvolvimento de anticorpos circulantes contra a bomba de prótons H⁺/K⁺ ATPase da célula parietal (anticorpos anticélula parietal, ACP) e fator intrínseco (AFI). O infiltrado inflamatório da mucosa, representado predominantemente por linfócitos T e, em menor grau, por linfócitos B e macrófagos, causa a destruição das células oxínticas, com consequente desenvolvimento

de atrofia e/ou metaplasia, levando a um estado de hipergastrinemia, redução dos níveis de pepsinogênio tipo I e hiperplasia de células enterocromafins. A patogênese do insulto autoimune não é completamente compreendida, o curso clínico da doença não é previsível e não há, até o momento, terapia específica disponível. Além das deficiências de micronutrientes e suas consequências clínicas, por vezes irreversíveis, a gastrite autoimune se associa a um risco 3-5 vezes maior que a população geral para o desenvolvimento de outras condições autoimunes, além de favorecer a ocorrência de neoplasias, como o adenocarcinoma gástrico e os tumores neuroendócrinos (TNE).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da gastrite autoimune e da anemia perniciosa na população geral é de, respectivamente, 2% e 0,15%-1%. No entanto, acredita-se que esta seja subestimada em virtude da pluralidade de sintomas inespecíficos, os quais muitas vezes não são correlacionados a esta condição, especialmente na ausência de queixas gas-

trintestinais, e do tratamento dos quadros anêmicos sem adequada investigação de sua etiologia. Assim como outras desordens de base autoimune, a GAI é mais comum em mulheres (F:M = 3:1), sua incidência aumenta com a idade e apresenta uma forte associação com outras condições autoimunes, especialmente tireoidite (até 1/3 dos pacientes) e diabetes mellitus tipo 1 (6%-10%). Outras doenças autoimunes concomitantes são vitiligo, doença de Addison e miastenia grave.

FISIOPATOLOGIA

A GAI, como as demais condições de base autoimune, resulta de uma complexa interação entre fatores ligados ao hospedeiro (susceptibilidade genética) e estímulos externos, também conhecida como exposoma. O evento inicial constitui a infiltração da mucosa oxíntica por linfócitos, predominantemente do tipo T CD4+, e células plasmáticas. O principal autoantígeno, ou seja, o alvo deste processo, consiste na bomba de prótons H⁺/K⁺ ATPase das células parietais, cujo insulto se torna evidente pela presença de dois tipos de anticorpos circulantes, o anticorpo anticélula parietal, presente em até 90% dos casos, e contra seu produto de secreção, o antifator intrínseco, encontrado em até 50%-70% dos casos. Nas fases iniciais, após sofrer a ação desta desregulação imune, as células oxínticas são substituídas por células mucosas, iniciando o processo de atrofia, e glândulas metaplásicas.

De acordo com as características histológicas, dois tipos de metaplasia são descritos: intestinal e colônica, as quais podem ser agrupadas em três subtipos: tipo I, do intestino delgado ou metaplasia completa, no qual a substituição celular

da mucosa gástrica se dá por células do epitélio do intestino delgado, com borda em escova; tipo III, colônico ou metaplasia incompleta, no qual as células metaplásicas sem borda em escova se formam adjacentes às células gástricas normais; tipo II, colônico ou metaplasia intestinal incompleta, sem borda em escova e similar ao tipo III, caracterizada pela expressão de mucinas gástricas e intestinais.

Com a progressão da doença, a mucosa do corpo e fundo gástricos é totalmente substituída por epitélio atrófico e metaplásico, desprovido de células oxínticas, o que acarreta a diminuição/perda da secreção de ácido clorídrico, estabelecendo assim um estado de hipocloridria. A ausência do *feedback* negativo das células parietais induz a hiperplasia das células G produtoras de gastrina, que por sua vez provoca a hipergastrinemia, a qual será responsável por promover a estimulação e proliferação das células enterocromafins-like (ECL) que, dependendo da severidade, podem sofrer hiperplasia, displasia ou mesmo neoplasias, estas últimas denominadas tumores neuroendócrinos do tipo I.

O fato de que a infecção pelo *H. pylori* pode, em estágios avançados, levar à gastrite atrófica é bem estabelecido. É conhecida também a grande prevalência desta infecção, que acomete mais da metade da população mundial e, assim, muitos pacientes portadores de GAI podem ser por ela acometidos. Um terceiro contexto, que vem sendo elucidado nos últimos anos, consiste na atuação do *H. pylori* como gatilho para o processo autoimune, a qual parece desempenhar um papel importante por meio do mimetismo molecular, ou seja, do ponto de vista antigênico, similaridades

entre bactéria e bomba de prótons (H⁺/K⁺ ATPase) do hospedeiro são capazes de induzir resposta cruzada de linfócitos B e T contra o próprio organismo.

Estudos epidemiológicos corroboram esta hipótese, de modo que um número significativo de pacientes com GAI tiveram, ou ainda têm, infecção por *H. pylori* e, de forma inversa, anticorpos anticélulas parietais têm sido identificados em pacientes portadores de *H. pylori*. Apesar dessa inter-relação, alguns achados histológicos possibilitam a diferenciação da GAI essencial da gastrite atrófica induzida pelo *H. pylori*

– enquanto a GAI afeta o corpo e o fundo do estômago, a gastrite atrófica induzida pelo *H. pylori* comumente se inicia no antro e, com o avançar da doença, apresenta um padrão multifocal. Outros fatores que auxiliam na distinção é a presença de hiperplasia de células enterocromafins, envolvimento de glândulas oxínticas e pseudo-hipertrofia de células parietais, mais comuns na GAI, apesar desta última poder ocorrer em decorrência do uso crônico de inibidor de bomba de prótons (IBP).

Na Tabela 8.1 listamos as principais diferenças entre as duas condições.

Tabela 8.1 – Comparação entre GAI e gastrite atrófica induzida pelo *H. pylori*

Características	Gastrite atrófica autoimune essencial	Gastrite atrófica induzida pelo <i>H. pylori</i>
Padrão de distribuição	Corpo e fundo	Multifocal, incluindo antro
Hiperplasia de células ECL	Comum	Rara
Pseudo-hipertrofia de células parietais	Comum	Usualmente secundária ao uso de IBP
Envolvimento de glândulas oxínticas	Comum	Raro
Alterações inflamatórias	Linfócitos e células plasmáticas	Inflamação ativa
Profundidade da inflamação	Lâmina própria é usualmente envolvida	Camadas superficiais
Gastrina	Alta	Baixa, mas pode estar aumentada
Pepsinogênio tipo I	Baixo	Normal
Pepsinogênio tipo II	Normal	Variável
Anticorpos	Anticélula parietal/antifator intrínseco	Anti- <i>H. pylori</i>
Manifestações clínicas	Assintomática ou dispepsia; sintomas de condições autoimunes associadas	Assintomática ou dispepsia
Risco de malignidade	Elevado para câncer gástrico e carcinoide	Elevado para câncer gástrico e carcinoide

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pacientes portadores de GAI podem permanecer assintomáticos por longos períodos ou desenvolver sintomas inespecíficos lentamente, o que torna o diagnóstico precoce dessa condição um verdadeiro desafio. Contrariando o que se espera de uma doença gastroenterológica, as manifestações envolvendo o sistema digestivo são pouco frequentes e decorrem diretamente dos efeitos da hipo/acloridria, como retardo no esvaziamento gástrico, levando à saciedade precoce e sensação de empachamento, supercrescimento bacteriano do intestino delgado e aumento da ocorrência de infecções gastrintestinais, como a colite por *Clostridioides difficile*. Glossite atrófica, que usualmente se apresenta como uma sensação de queimação na língua, tem sido reconhecida como um sinal precoce da deficiência de cobalamina.

A principal manifestação clínica da GAI é a anemia perniciosa. No entanto, Hershko e colaboradores demonstram em seu estudo que a manifestação hematológica mais frequente, presente em até 50% dos pacientes, é a anemia por deficiência de ferro, ou microcítica. O ferro proveniente da alimentação se liga a proteínas transportadoras, formando um complexo ferro-proteína e, para ser adequadamente absorvido, necessita ser liberado, o que depende da acidez gástrica. Além disso, devido ao aumento do pH do estômago, o ácido ascórbico, importante para absorção do ferro, é destruído. De maneira similar, o ácido gástrico participa do processo de liberação da vitamina B12 dos alimentos que, em associação à escassez de fator intrínseco mediante a destruição das células parietais, constituem os mecanismos fi-

siopatológicos da anemia perniciosa. Esta última, no entanto, constitui um achado tardio na evolução da GAI e habitualmente é diagnosticada em pacientes idosos, o que pode ser explicado pelo seu baixo *turnover* (2-3 mg/dia), farto estoque (2-5 mg) e pelo fato de que a absorção de vitamina B12 se reduz com o avançar da idade. Já a anemia ferropriva tende a ser diagnosticada mais precocemente, ao passo que a perda menstrual e durante o parto são fatores adicionais para o comprometimento do metabolismo do ferro, haja vista a clara predominância das mulheres acometidas por esta condição.

Sintomas iniciais decorrentes da deficiência de ferro incluem fadiga, unhas quebradiças, queda de cabelo e distúrbios da função imune. Anemia, independente da etiologia, resulta em taquicardia, vertigem, sensação de fraqueza e decréscimo na aptidão física e função cognitiva. Em estágios avançados, sintomas de angina e insuficiência cardíaca congestiva podem estar presentes. A deficiência de vitamina B12 se correlaciona a um risco elevado de trombose, resultado da maior concentração de homocisteína, a qual exerce um efeito pró-coagulante, aumentando a agregação plaquetária e promovendo a constricção vascular.

Manifestações neurológicas decorrentes da deficiência de cobalamina podem estar presentes mesmo na ausência de alterações hematológicas e são resultantes de danos progressivos aos sistemas nervosos central e periférico, manifestando-se através de polineurites, principalmente sensoriais, nas extremidades distais, ataxia, demência, déficits de memória, disfunção cognitiva. A deficiência assintomática de vitamina B12 pode ocorrer por longos períodos antes do aparecimento de qualquer sinal ou sinto-

ma clínico, desencadeando uma deficiência crônica de vitamina B12 que, se mantida durante anos, pode levar a manifestações neuropsiquiátricas irreversíveis, como mania, depressão, transtorno obsessivo compulsivo e psicose. Na Tabela 8.2 resumimos os sintomas de acordo com a deficiência nutricional apresentada.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da GAI envolve a avaliação conjunta de sintomas clínicos, sorologia e histopatologia. Análise laboratorial caracteristicamente revela a presença de anemia megaloblástica, decorrente do aumento do volume corpuscular médio pela deficiência de vitamina B12, a qual se associa a presença de neutrófilos hipersegmentados, elevação dos níveis de homocisteína e ácido metilmalônico. Anticorpos anticélula parietal podem estar presentes em 85%-90% dos pacientes com GAI, vindo a desaparecer com a progressão da doença. Possuem alta sensibilidade (em torno de 80%), porém baixa especificidade. A detecção do anticorpo an-

tifator intrínseco através de ELISA corrobora o diagnóstico, de modo que Antico e colegas demonstraram em seu estudo que, embora menos sensível, sua especificidade é maior, tendo sua positividade uma boa correlação com a atrofia gástrica. Anticorpos anti-*H. pylori* (anti-HP IgM e anti-HP IgG) também devem ser solicitados, haja vista a frequente coexistência entre a gastrite induzida pelo *H. pylori* e a GAI propriamente dita.

Diversos estudos têm revelado a presença de biomarcadores para atrofia gástrica, com um elevado grau de concordância entre eles, a saber: razão entre o pepsinogênio 1/2, com sensibilidade de 96% e valor preditivo negativo de 97,7%, e os níveis de gastrina. Entretanto, seu uso é limitado pela indisponibilidade na maioria dos centros. A combinação dos três tipos de anticorpos com a mensuração dos níveis de gastrina e a razão entre os pepsinogênios I/II é conhecida como “biópsia gástrica sorológica”, a qual demonstrou ser efetiva para fins diagnósticos e com um alto grau de correlação aos achados histológicos.

Tabela 8.2 – Sintomas mais comuns da deficiência de ferro, vitamina B12 e anemia (independente da etiologia).

Sintomas decorrentes da deficiência de ferro	Deficiência de vitamina B12	Anemia
Fadiga	Neuropatia periférica	Vertigem
Síndrome das pernas inquietas	Mielopatia	Taquicardia
Desordens de atenção	Ataxia	Decréscimo na aptidão física
Unhas frágeis	Fraqueza	Decréscimo na função cognitiva
Queda de cabelo	Depressão	Respiração curta
Desordens do sono	Glossite	-
-	Má-absorção/diarreia	-

A endoscopia digestiva alta deve ser realizada, e o aspecto da mucosa nos estágios iniciais da doença pode ser normal, motivo pelo qual as recomendações atualizadas do sistema Sydney sugerem que 5 amostras sejam obtidas através de biópsia da mucosa gástrica: 2 fragmentos do corpo, 2 do antro e 1 da incisura angular. Na existência de lesões (pólipos, úlceras, nódulos), estas devem ser separadamente biopsiadas, bem como a área de mucosa ao redor das mesmas.

Com o avançar da história natural da doença, achados histopatológicos típicos comumente encontrados costumam ser a presença de infiltração da lâmina própria por linfócitos, desertificação da mucosa oxíntica, atrofia extensa, pseudo-hipertrofia das células parietais remanescentes e pseudopólipos. A biópsia é o método de maior acurácia no diagnóstico da GAI, no entanto também possui limitações, como nos casos de inflamação intensa, a qual dificulta a identificação de atrofia de mucosa.

A dosagem de cromogranina A, grupo de proteínas presentes em vários tecidos neuroendócrinos, constitui um marcador tumoral com utilidade em neoplasias endócrinas, como no caso dos carcinoides gástricos do tipo I, cujo desenvolvimento ocorre a partir da hiperplasia das células enterocromafins nos portadores de GAI. No entanto, a interpretação de seus níveis deve ser feita com cautela, pois estes são facilmente afetados por uma série de outras condições, como: doença inflamatória intestinal, carcinoma hepatocelular, insuficiência renal, doença hepática gordurosa não alcoólica, uso crônico de IBP.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A principal manifestação clínica da GAI, a anemia perniciosa, deve ser discernida de outras etiologias de anemia macrocítica, dentre as quais a deficiência de ácido fólico, consumo excessivo de álcool, paraefeito de determinadas drogas, como os antirretrovirais, 6-mercaptopurina e hidroxíureia, e mielodisplasia. No diagnóstico diferencial da carência de vitamina B12, devem ser excluídas a deficiência congênita de fator intrínseco, síndrome pós-gastrectomia, uso de medicamentos, como os inibidores de bomba de prótons, doença de Crohn, insuficiência pancreática exócrina, ingestão insuficiente (vegetarianos, etilistas, idosos), distúrbios genéticos (deficiência de transcobalamina II).

TRATAMENTO

O tratamento da GAI se baseia na reposição prolongada de vitamina B12 via intramuscular, na dose de 1000 mg diariamente, seguida pela administração semanal por 1 ou 2 meses e depois mensalmente por toda a vida. Nos casos de atrofia leve, doses de 500 ou 1000 mg podem ser administradas por via oral, haja vista que 1% da vitamina B12 livre pode ser absorvida por difusão passiva no íleo terminal. A macrocitose geralmente desaparece durante o primeiro mês de tratamento, enquanto a normalização dos níveis de hemoglobina pode demorar mais algum tempo. A melhora dos sintomas neuropsiquiátricos depende da severidade e duração e, quando em fases avançadas, são irreversíveis.

Diante da comprovada associação entre GAI e outras doenças autoimunes, investigação diagnóstica apropriada deve ser

conduzida a fim de excluí-las, como é o caso do diabetes mellitus tipo 1 e tireoidite de Hashimoto.

De acordo com o IV Consenso Brasileiro sobre Infecção pelo *Helicobacter pylori*, há evidências científicas que correlacionam a infecção pela bactéria com anemia ferropriva e deficiência de vitamina B12, de modo que, diante da positividade para o HP, terapia apropriada para sua erradicação deve ser instituída.

Finalmente, deficiências de outros micronutrientes, como folato e vitamina D, têm sido descritas na GAI. Assim, os pacientes devem ser monitorados quanto aos seus níveis e a suplementação está indicada, quando comprovada a carência.

COMPLICAÇÕES NEOPLÁSICAS

A GAI representa uma condição pré-neoplásica que se associa à maior incidência de dois tipos tumorais gástricos: adenocarcinoma do tipo intestinal e neuroendócrino do tipo I.

TUMOR NEUROENDÓCRINO GÁSTRICO DO TIPO I

Três tipos de carcinoides gástricos são descritos, no entanto somente o tipo I é relacionado à GAI. Sua incidência é maior em mulheres entre a 4^a-6^a décadas de vida e endoscopicamente se caracterizam por lesões pequenas e múltiplas, bem diferenciadas, com baixo índice mitótico e comportamento benigno. As mudanças patológicas se desenvolvem a partir da perda do *feedback* negativo pelas células parietais, cuja hipoclóridria resulta em hipergastrinemia, a qual exerce efeito trófico sobre as células enterocromafins, que se tornam hiperplásicas

e eventualmente evoluem com displasia. O risco para o desenvolvimento de metástases regionais é baixo e o prognóstico é excelente.

CÂNCER GÁSTRICO DO TIPO INTESTINAL

O risco estimado para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico em portadores de GAI é de 0 a 1,8% por ano, de modo que este aumenta simultaneamente à extensão e duração da atrofia gástrica. Dois principais fatores relacionados a sua ocorrência são a metaplasia intestinal e a coinfeção pelo HP. Outros fatores de virulência da bactéria, como os genes CagA e VacA, significativamente elevam o risco para o desenvolvimento da neoplasia.

VIGILÂNCIA ENDOSCÓPICA

Até a presente data, os intervalos entre as avaliações endoscópicas e o custo-efetividade deste monitoramento frequente para pacientes com GAI ainda não foram definitivamente estabelecidos.

Como proposta pelo guideline da ESGE, Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal, a vigilância endoscópica, embora controversa na literatura, é recomendada para aqueles que apresentem áreas extensas de gastrite atrófica e metaplasia intestinal, sendo o intervalo sugerido de 3 anos. Pacientes sabidamente portadores de displasia de baixo grau, na ausência de lesão definida, devem ser reavaliados anualmente, e a ressecção endoscópica considerada na eventual presença de lesões individualizadas. Indivíduos com displasia de alto grau, na ausência de lesão definida, devem passar por reavaliação endoscópica imediata com múltiplas biópsias e realizar nova EDA a cada 6 meses.

BIBLIOGRAFIA

Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review. *World J Gastroenterol* 2017; 23(4):563-572.

Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21(42): 12179-12189.

El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *Virchows Arch*. 2018 Nov;473(5):533-550.

Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016 Oct;166(13-14):424-430.

Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):215-222.

Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Piseigna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Feb 7;10:19-27.

Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep; 10(9):529-41.

Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, Miraglia C, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. *Acta Biomed*. 2018 Dec. 17;89(8-S): 88-92.

Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 21;20(3):613-29.

Varbanova M, Frauenschläger K, Malferteiner P. Chronic Gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Dec;28(6):1031-42.

09

Distensão e inchaço abdominais: abordagem clínica e manejo

Ricardo Alvariz

INTRODUÇÃO

Inchaço e distensão abdominais são queixas comuns, vistas diariamente por gastroenterologistas e outros profissionais da saúde. O inchaço é a sensação subjetiva de plenitude ou pressão abdominal recorrente. Já distensão é o aumento (mensurável) da circunferência abdominal. Apenas 60% dos pacientes com inchaço têm distensão. Estes sintomas podem se apresentar de forma isolada ou se sobrepor a outros distúrbios gastrointestinais, como constipação, síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional. Sua fisiopatologia não é completamente compreendida, mas envolve hipersensibilidade visceral, reflexos anormais do tubo digestivo ou da parede abdominal e diafragma, efeito de carboidratos fermentáveis mal absorvidos e alterações da microbiota. Seu manejo envolve desde intervenções alimentares e modulação da microbiota, passando por medicações sintomáticas, psicoterapia e terapia comportamental.

DEFINIÇÃO

Segundo Roma IV, inchaço e distensão abdominais funcionais são caracterizados

por sintomas (subjetivos) recorrentes de plenitude ou pressão abdominal, frequentemente descritos como a sensação de “gás aprisionado” (inchaço) e/ou mensurável (objetivo) de aumento da circunferência abdominal (distensão)¹.

Podem se apresentar de forma isolada, o que é menos frequente e por isso existem poucos estudos (geralmente são objetivos secundários), ou associadas a outras doenças do eixo cérebro-intestino (anteriormente chamadas de doenças funcionais do trato gastrointestinal) como constipação funcional (CF), síndrome do intestino irritável (SII) e dispepsia funcional (DF), neste caso, em especial, a síndrome do desconforto pós-prandial.

O critério diagnóstico precisa incluir:

- Inchaço ou distensão recorrentes, pelo menos uma vez por semana, predominando sobre os outros sintomas.
- Critérios insuficientes para diagnóstico de CF, SII e DF.

Estes sintomas devem ter duração de pelo menos três meses nos últimos seis meses.

A diferença no ROMA IV é que, além de separar o inchaço da distensão, por terem prováveis mecanismos fisiopatológicos diferentes, aceita que algum grau de dor abdominal ou alterações do ritmo intestinal possam coexistir, desde que não se sobreponham às queixas de inchaço ou distensão.

Inchaço e distensão podem ser também as manifestações de distúrbios orgânicos que devem ser diagnosticados e tratados separadamente. A Tabela 9.1 lista as principais causas não funcionais de inchaço e distensão.

EPIDEMIOLOGIA

Inchaço e distensão foram relatados por 30% da população geral adulta e são quase universais entre pacientes com SII². Inchaço é mais comum entre pacientes com SII e distensão naqueles com constipação crônica, sugerindo que a primeira esteja mais relacionada a alteração da sensibilidade visceral³.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia é multifatorial e não completamente compreendida, entretanto alguns mecanismos foram propostos e podem coexistir.

Tabela 9.1 – Causas de inchaço e distensão não funcionais

Má-absorção	Doença celíaca
	Insuficiência pancreática
	Intolerância à lactose, frutose e outros carboidratos
Dismotilidade	Gastroparesia
	Hipotireoidismo
	Diabetes mellitus
	Esclerodermia
	Medicamentosa
	Pseudo-obstrução idiopática crônica
Cirurgias	Funduplicatura
	Banda gástrica
Infecções/infestações	Supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO)
	Giardíase
Malignidade	Gástrica ou intestinal
	Ovariana
Fisiológicas e outras	Gestação
	Obesidade
	Ascite

Aumento do conteúdo intraluminal

Embora inchaço e distensão sejam habitualmente referidos como “gases” pelos pacientes, o conteúdo intraluminal inclui, além do ar deglutido (aerofagia) e do gás produzido por bactérias, aumento do volume de líquidos e de material fecal.

A expansão gástrica e intestinal decorrente de ar ingerido (aerofagia) e CO₂ (bebidas gaseificadas) é incomum, uma vez que os pacientes tendem a eructar e não acumulam o suficiente para desencadear distensão ou inchaço. Mesmo o ar que vai para o intestino é rapidamente absorvido, embora sua propulsão possa ser lenta em pacientes com doenças funcionais e na presença de alguns lipídios intraluminais, que podem aumentar a retenção desses gases.

Já a produção de gás endógeno colônico (principalmente CO₂, H₂ e CH₄) pode estar aumentada devido a retenção de substratos fermentáveis (geralmente carboidratos), aumento da microbiota produtora de gás ou redução da microbiota que consome o gás (69% gás se localiza no cólon, apenas 23% são eliminados)¹³. O aumento de gases no intestino também pode ocorrer em decorrência do comprometimento da difusão intestinal, seja por distúrbios do fluxo sanguíneo, seja por processo inflamatório. A alteração do equilíbrio hospedeiro-microbiota afeta o sistema imunológico intestinal, levando à inflamação que, por sua vez, leva à disfunção sensorial e motora que podem contribuir para o inchaço¹⁴. Análise molecular de amostras fecais de pacientes com SII não demonstrou um tipo específico de microbioma que pudesse justificar os sintomas, mas revelaram um aumento da proporção de Firmicutes em relação a Bacteroidetes¹⁵.

Além dos gases, o aumento do fluido intestinal por moléculas osmoticamente ativas e o acúmulo de fezes no cólon por inércia colônica e/ou obstrução funcional podem levar à sensação de inchaço ou distensão abdominal. Pacientes com constipação e distensão podem ter um trânsito colônico mais lento⁸ e pacientes com SII com predomínio de constipação apresentam melhora da distensão e inchaço quando tratados com lubiprostone ou linaclotide⁹⁻¹¹.

Nas patologias que comprometem a motilidade intestinal, como a neuropatia intestinal, a distensão ocorre nitidamente em decorrência do acúmulo dos gases e outros produtos. Diferentemente disso, nas doenças do eixo cérebro-intestino (doenças funcionais), alguns estudos recentes mostraram diferenças mínimas, se houver alguma, na quantidade de gás entre pacientes com SII com queixas de inchaço ou distensão e controles saudáveis que consumiram quantidades semelhantes de carboidratos fermentáveis^{4,5}. De forma semelhante, Accarino e cols. não encontraram alterações na quantidade de gás e no volume abdominal durante os episódios de inchaço grave, quando comparados com a linha de base⁶. Portanto, é improvável que o excesso de gás intraluminal seja o principal mecanismo desencadeador dos sintomas nos pacientes com distensão funcional. Foi demonstrado, ainda, que não existe uma relação direta entre a quantidade de gases intestinais e inchaço. A hipersensibilidade visceral, por sua vez, pode aumentar a percepção consciente (inchaço) e ativar um reflexo viscerossomático aberrante (distensão).

Hipersensibilidade visceral

Distensão e inchaço podem ter origem no aumento da sensibilidade intestinal e percep-

ção anormal do conteúdo intraluminal. Em sua revisão abrangente, Malagelada e cols. usaram o termo “percepção consciente” para explicar o papel do eixo cérebro-intestino na geração de sintomas (inchaço). De acordo com esse modelo, a alodinia visceral (vista também na SII) é responsável pelo inchaço, sensação que ocorre na presença de volumes normais ou minimamente aumentados de gás ou outro conteúdo intestinal⁷.

Toda a percepção e a resposta reflexa ao estímulo oriundo do trato gastrointestinal (percebido ou não) são regulados em diversos níveis do eixo cérebro-intestino e modulado por mecanismos neuro-hormonais:

- Periférico: inflamação, neurosensibilização, microbiota e outros
- Vias autonômicas e medulares
- Centrais: estresse, ansiedade, somatização e hipervigilância

Esses mecanismos ocorrem numa via de mão dupla, isto é, o estresse pode liberar substâncias que causam inflamação do trato digestivo ou vice-versa.

Outros fatores como refeições gordurosas, ritmo circadiano, período perimenstrual ou mesmo tecido adiposo intra-abdominal podem alterar essa percepção.

O tecido adiposo, em especial, pode levar à sensação de inchaço e distensão por mais de um mecanismo, seja por conter a expansão intestinal (fator mecânico), mas também estimular receptores viscerais e peritoneais, ter uma ação pró-inflamatória no epíplon ou mesentério que aumentam a sensibilidade intestinal, além do paciente ter seu foco no volume do abdome (aumento da percepção consciente)^{7,12}. Rápido ganho e perda de peso estão associados com agravamento e melhora no inchaço, respectivamente⁷.

Remodelamento abdominal por respostas viscerossomáticas anormais (dissinergia abdômino-frênica)

Esse importante mecanismo que ocorre na distensão foi descrito mais recentemente. Foi evidenciado que pacientes com distensão ou inchaço funcionais podem ter uma atividade muscular anormal, caracterizada por relaxamento da parede abdominal anterior e contração do diafragma. Essa atividade redistribui gás abdominal, causando assim uma protrusão da parede anterior e distensão visível. Isso contrasta com pessoas saudáveis que após uma refeição têm contração dos músculos da parede abdominal anterior e relaxamento do diafragma⁶. A razão disso não é completamente compreendida, mas pode estar relacionada a uma resposta viscerossomática anormal decorrente de estímulos intraluminais envolvendo o eixo cérebro-intestino.

DIAGNÓSTICO

Uma história e exame clínico detalhados, associados a exames complementares adequados são fundamentais para excluir causas orgânicas para o inchaço e a distensão, entre elas doença celíaca, síndrome de má-absorção, dismotilidade e pseudo-obstrução intestinal (ver Tabela 9.1).

Atenção especial deve ser dada à relação destes sintomas com o tipo de alimento ingerido, de forma a afastar intolerâncias ou alergias alimentares (laticínios, trigo, frutanos, gorduras, fibras, carboidratos mal digeridos e absorvidos), e a associação destes com outros sintomas de doenças funcionais, como dor ou alteração do hábito intestinal. No inchaço e distensão funcionais, os sintomas costumam estar ausentes ou serem mais brandos no período

da manhã, agravando no período pós-prandial e vespertino, em especial¹⁷.

Diante deste quadro, não é infrequente que o médico fique na dúvida de quando e como investigar o paciente com inchaço e distensão abdominais. O grupo de Roma IV recomenda que sejam feitos apenas exames básicos, como hemograma, sorologia para doença celíaca, radiografia abdominal, para descartar obstruções, e teste respiratório para supercrescimento bacteriano (SIBO)¹⁹. Investigação mais minuciosa deve ser restrita a pacientes com sinais de alarme (perda de peso, sangramento retal, anemia, história familiar de neoplasia do trato digestivo etc.), doença refratária ou progressiva.

Embora não universalmente aceitos, pode ser interessante avaliar objetivamente a presença de intolerâncias a carboidratos com testes respiratórios correspondentes⁷.

Como a informação do paciente nem sempre é precisa em relação ao aumento objetivo do volume abdominal (distensão), esta pode ser avaliada por pletismografia abdominal, que é um exame ambulatorial que mede continuamente o perímetro abdominal¹⁸. Também em casos refratários pode ser utilizada a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética com softwares para a reconstrução tridimensional da distribuição e a quantificação de gases no abdome¹⁶ – Figura 9.1.

TRATAMENTO

Caso seja identificada alguma doença orgânica (ver Tabela 9.1), deve ser feito tratamento específico. Desta forma, na doença celíaca, nas intolerâncias alimentares ou mesmo na insuficiência pancreática deve ser feita a orientação nutricional ou a substituição enzimática, de acordo com

o caso. A gastroparesia, a esclerodermia e a pseudo-obstrução também precisarão de orientação nutricional e procinéticos, podendo ser necessária alguma intervenção cirúrgica. O hipotireoidismo, o SIBO, as neoplasias, a ascite e a obesidade central terão tratamentos específicos, de acordo com sua causa e intensidade.

Os pacientes com distúrbios do eixo cérebro-intestino (doenças funcionais) podem precisar apenas de orientação (tranquilização que a condição é benigna e sem risco de vida), entretanto, dependendo da intensidade dos sintomas, podem ser necessárias outras medidas.

Manipulação dietética

A terapia dietética no manejo de sintomas de inchaço é crucial e geralmente feita de forma inicial, tentando identificar alimentos aos quais o paciente é intolerante. A restrição empírica da lactose, glúten e



Figura 9.1 – Ressonância magnética com reconstrução tridimensional da distribuição de gases no abdome.

Imagem cedida pelo Dr. Antonio Eiras

outros carboidratos mal absorvidos pode ser tentada⁷. Nos casos mais graves pode ser tentada a dieta com baixo teor de FOD-MAP (Oligossacarídeos Fermentáveis, Disacarídeos, Monossacarídeos e Polióis)²³. É importante que essa abordagem não crie muitas restrições ao paciente nem leve a deficiências nutricionais. Conforme mencionado anteriormente, pode ser interessante avaliar objetivamente a presença de intolerâncias a carboidratos com testes respiratórios correspondentes⁷.

Antiespasmódicos e antifiséticos

Frequentemente utilizados nas doenças do eixo cérebro-intestino para melhora da dor abdominal, em especial na SII, os antiespasmódicos (melhor evidência com o brometo de otilônio e mebeverina) têm demonstrado algum benefício no alívio do inchaço e da distensão⁷. Já os antifiséticos, como a simeticona, reduz a frequência e a intensidade da distensão e inchaço²⁰, da mesma forma que a mentha piperita^{21,22}. Apesar de sua popularidade, as evidências são menos evidentes em relação a outros agentes comumente usados, como carvão ativado e sais de magnésio.

Melhora da constipação

Nos pacientes com inchaço e distensão referindo constipação idiopática crônica e/ou SII-C, a normalização do ritmo intestinal deve ser o primeiro passo para o tratamento. Neste grupo a introdução de fibras deve ser cautelosa, pois pode exacerbar os sintomas. Estudos com Lubiprostone (agonista do canal de cloro) mostraram diminuição do inchaço quando comparados com placebo^{10,24}. Prucaloprida (agonista seletivo do receptor 5-HT₄) levou a um aumento das evacuações

espontâneas e à redução do inchaço²⁵, da mesma forma que o linacotide (agonista da guanilato ciclase), tanto em pacientes com constipação crônica como na SII-C²⁶⁻³².

Modulação da Microbiota

A modulação da microbiota, visando reduzir bactérias produtoras de gás, pode diminuir a fermentação excessiva e conseqüentemente o inchaço e a distensão. A Rifaximina, um antibiótico de amplo espectro com baixa absorção, melhorou o inchaço e a flatulência em estudos controlados^{33,34}. Já os estudos com probióticos apresentaram resultados variados, provavelmente devido à variação da metodologia e à falta de estudo padronizados^{35,36}, mas podem ter um papel no tratamento, especialmente o *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*³⁷.

Biofeedback abdominal

O *Biofeedback* abdominal pode ser uma alternativa para pacientes com relaxamento anormal da parede abdominal anterior e contração diafragmática, especialmente naqueles que apresentam distensão e protrusão visíveis⁶. Barba e cols. mostraram que é possível ensinar pacientes a usar sua musculatura abdominal e diafragmática e corrigir distensão abdominal³⁸. Estes achados sugerem que a distensão funcional pode ser melhorada executando respiração diafragmática ou abdominal com exercícios simples, praticados cinco minutos antes e após as refeições.

Comorbidades psicológicas

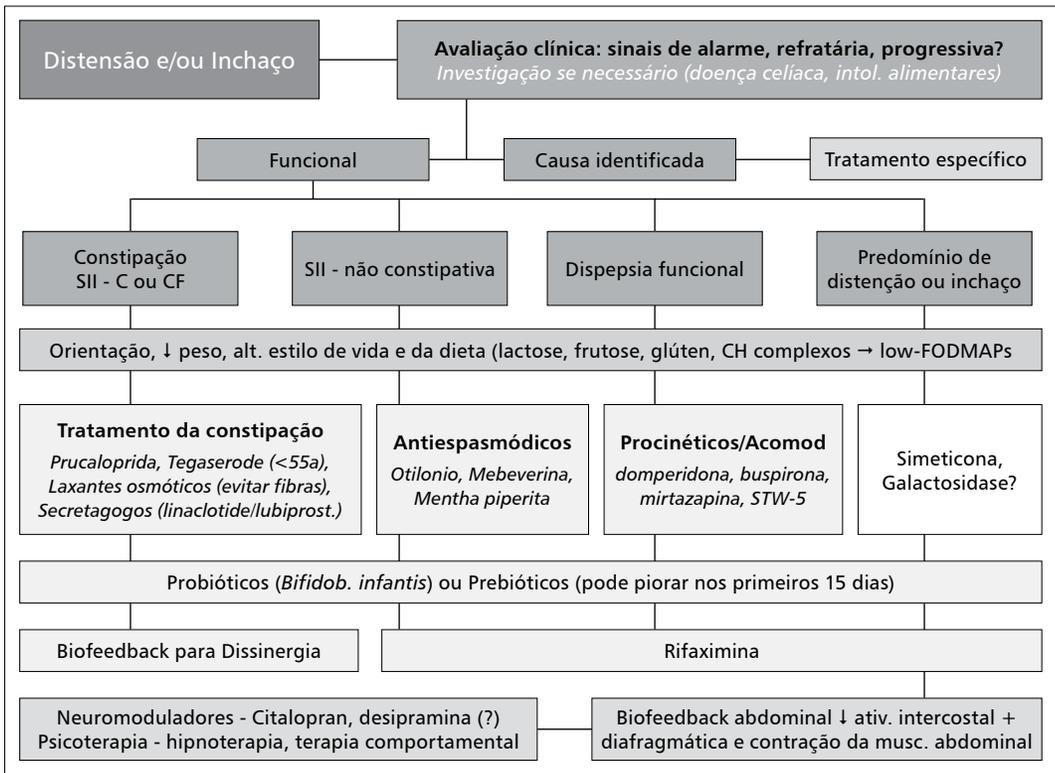
Nos pacientes com inchaço há uma percepção ampliada da parede intestinal devido a hipersensibilidade visceral e nesse sentido a modulação do eixo cérebro-intestino pa-

rece ser uma opção de tratamento razoável. Antidepressivos tricíclicos (TCA), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e da noradrenalina (SNRI) mostraram melhora nítida dos sintomas de inchaço^{39,40}. Citalopram⁴⁰ e desipramina (este junto com terapia comportamental cognitiva)⁴¹

também mostraram alguma melhora, da mesma forma que hipnoterapia e terapia cognitivo-comportamental^{7,42}.

Embora não haja um *guideline* específico para o manejo do inchaço e distensão abdominais, a Figura 9.2 é uma adaptação das principais condutas adotadas atualmente^{7,43}.

Figura 9.2 – Manejo do inchaço e distensão abdominais
(Adaptação das principais condutas adotadas atualmente)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407.
2. Azpiroz F. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, editors. *Pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: Elsevier; 2015.p. 242–50.
3. Tuteja A, Talley N, Joos S, Tolman K, Hickam D. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with

- other bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1241–8.
4. Azpiroz F, Malagelada J. Abdominal bloating. *Gastroenterology*. 2005;129(3):1060–78.
5. Fernandez-Banares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, et al. Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:2044–205.
6. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada J. Abdominal distention results

- from caudoventral redistribution of contents. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1544–51.
7. Malagelada J, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and abdominal distension: old misconceptions and current knowledge. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1221–31.
 8. Agrawal A, Houghton L, Reilly B, Morris J, Whorwell P. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1998–2004.
 9. Drossman D, Chey W, Johanson J, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):329–41.
 10. Chey W, Drossman D, Johanson J, Scott C, Panas R, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):587–99.
 11. Quigley E, Tack J, Chey W, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C—a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;37(1):49–61.
 12. Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J. Attention and distraction: effects on gut perception. *Gastroenterology*. 1997;113(2):415–22.
 13. Simren M, Barbara G, Flint H, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation report. *Gut*. 2012;62(1):159–76.
 14. Collins S, Denou E, Verdu E, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2009;41(12):850–3.
 15. Bennet SMP, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2015;9(3):318–31.
 16. Barba E, Quiroga S, Accarino A, et al. Mechanisms of abdominal distension in severe intestinal dysmotility: abdomino-thoracic response to gut retention. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(6):e389–94.
 17. Maxton DG, Whorwell PJ. Abdominal distension in irritable bowel syndrome: the patient's perception. *Eur Hepatol*. 1992;4:241–3.
 18. Lewis M. Ambulatory abdominal inductance plethysmography: towards objective assessment of abdominal distension in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001;48(2):216–20.
 19. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;3:112–22.
 20. Bernstein J, Kasich A. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Pharmacol*. 1974;14(11):617–23.
 21. Liu J, Chen G, Yeh H, Huang C, Poon S. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*. 1997;32(6):765–8.
 22. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2007;39(6):530–6.
 23. Halmos E, Power V, Shepherd S, Gibson P, Muir J. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.
 24. Camilleri M, Bharucha A, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(5):G942–7.
 25. Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R. Effect of prucalopride on symptoms of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;26(1):21–7.
 26. Castro J, Harrington A, Hughes P, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1334–1346.e11.

27. Limbo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*. 2011;365:527–36.
28. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1714–24.
29. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1702–12.
30. Quigley EMM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C—a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:49–61.
31. Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2015;10:e0134349.
32. Videlock E, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1084–1092.e3.
33. Pimentel M, Lembo A, Chey W, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32.
34. Sharara A, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R, Sidani S, ElHajj I. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):326–33.
35. Moayyedi P, Ford A, Talley N, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2008;59(3):325–32.
36. Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:133–48.
37. Ringel-Kulka T, Palsson O, Maier D, et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):518–25.
38. Barba E, Burri E, Accarino A, et al. Abdomino-thoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology*. 2015;148(4):732–9.
39. Tack J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2005;55(8):1095–103.
40. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):118–27.
41. Drossman D, Toner B, Whitehead W, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(1):19–31.
42. Schmulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(10):1071–86.
43. Foley A, Gibson P et al. Management Strategies for Abdominal Bloating and Distension. *Gastroenterol & Hepatol*. 2014;10:561-571.

H. pylori – O esquema terapêutico atual é o ideal?

Celso Mirra de Paula e Silva

Helicobacter pylori é uma das infecções gastrintestinais mais frequentes no ser humano, presente em cerca de 50% da população mundial¹. Pesquisas estabeleceram conexão entre a infecção pelo *H. pylori*, gastrite crônica e úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT.

São várias as indicações para o tratamento do paciente com *H. pylori* positivo²:

- Todos os pacientes com úlcera péptica
- Exame positivo em pacientes com história prévia de úlcera péptica
- Linfoma MALT
- Ressecção endoscópica de câncer gástrico precoce
- Dispepsia não investigada, em pacientes com menos de 60 anos e sem sinais ou sintomas de alarme
- Dispepsia funcional *H. pylori* positivo
- Uso a longo prazo de aspirina
- Tratamento crônico com AINEs
- Anemia ferropriva de causa obscura
- Adultos com púrpura trombocitopênica idiopática.

O carcinoma gástrico é a terceira causa de morte por câncer em todo o mundo³.

O *H. pylori* também está envolvido na patogênese do linfoma MALT do estômago.

Vários estudos confirmam que a erradicação do *H. pylori* leva à completa regressão em até 80% dos casos de pacientes com linfoma MALT baixo grau⁴. Há dados que também sugerem que linfoma MALT alto grau pode regredir com a erradicação da bactéria⁵. A Sociedade Europeia de Oncologia Médica recomenda tratar todos os casos de *H. pylori* associados a linfoma MALT⁶.

A Organização Mundial de Saúde considera o *H. pylori* carcinógeno classe I para câncer gástrico, particularmente quando associado a fatores genéticos e ambientais⁷.

Há evidências que sugerem que a erradicação do *H. pylori* reduz significativamente a recorrência do adenocarcinoma gástrico precoce após sua ressecção endoscópica⁸. A literatura suporta a possibilidade da redução da incidência do câncer gástrico em pacientes com gastrite crônica *H. pylori* positivos, mas que não apresentam metaplasia intestinal. A atrofia e metaplasia intestinal parecem ser o ponto crítico no qual a erradicação da bactéria não reduz a incidência do câncer gástrico⁷.

Vários são os esquemas de erradicação de primeira linha⁹:

Esquema tríplice clássico:

- IBP + Claritromicina 500 mg + Amoxicilina 1,0 g, 2 vezes ao dia por 14 dias.

Esquema quádruplo:

- IBP + Bismuto coloidal 120 mg de 6/6 h ou 240 mg de 12/12 h + Tetraciclina 500 mg de 6/6 h + Metronidazol 500 mg de 8/8 h por 10 a 14 dias.

Esquema concomitante:

- IBP + Amoxicilina 1,0 g + Claritromicina 500 mg + Metronidazol ou Tinidazol 500 mg de 12/12 h por 14 dias.

Esquema tríplice com levofloxacino:

- IBP + Amoxicilina 1,0 g de 12/12 h + Levofloxacino 500 mg ao dia por 10 a 14 dias.

Esquema quádruplo com bismuto coloidal e Levofloxacino:

- IBP + Subcitrato de bismuto coloidal 120 mg de 6/6 h ou 240 mg de 12/12 h + Amoxicilina 1,0 g de 12/12 h + Levofloxacino 500 mg ao dia por 14 dias.

Lembrar que sempre que a Claritromicina foi usada, o esquema alternativo não deve utilizá-la.

Nos pacientes alérgicos à penicilina deve-se substituí-la por tetraciclina ou doxiciclina ou levofloxacina.

Tratamento anti-*H. pylori*: causas de falha terapêutica¹⁰.

- Concentração antibiótica inferior à concentração inibitória mínima (CBM)
- Eficiência antibiótica reduzida em decorrência de pH intragástrico baixo

- Elevada carga bacteriana
- Reinfecção
- Presença de "biofilms", santuários onde os antibióticos não se difundem
- Presença de bomba de efluxo, onde microrganismos podem bombear os antibióticos para fora da célula
- Genótipo do paciente
- Tabagismo
- Bactérias viáveis, mas em formas cocoídes, não acessíveis aos antibióticos
- Falta de adesão ao tratamento.

Trabalho recente aborda a terapia dupla modificada aumentando tanto a dosagem quanto a frequência da administração do IBP e da Amoxicilina com resultados muito bons.

Terapia dupla modificada¹¹:

- Omeprazol 40 mg, 3 vezes ao dia + Amoxicilina 1,0 g, 3 vezes ao dia, por 10 dias atingiu erradicação de 87,5%.
- Rabeprazol 20 mg, 4 vezes ao dia, + Amoxicilina 750 mg, 4 vezes ao dia, por 14 dias atingiu erradicação de 95,3% em pacientes virgem de tratamento e 89,3% em tratamento de segunda linha.

Opções futuras de tratamento com índices de erradicação em torno de 90%:

- Quinolona de segunda geração, a Sifloxacina é usada no Japão em esquema tríplice associada ao Metronidazol, com índices de erradicação de 92,2% em esquema de 7 dias¹².
- No Japão temos também o Vonoprazan^{13,14}, inibidor da ligação do K⁺ à ATPase no canalículo secretor da célula parietal, potente inibidor da secreção ácida. Associado à Claritromicina e à Amoxicilina resultou em erradicação de 88,1%.

Há também um esquema de tratamento com um produto de nome Pylera¹⁵ que consta de uma cápsula que engloba três agentes bactericidas: Subcitrato de Bismuto coloidal 140 mg, Metronidazol 125 mg e tetraciclina 125 mg; devem ser usadas 3 cápsulas via oral 4 vezes ao dia (portanto 12 cápsulas ao dia), associadas a omeprazol 20 mg, 2 vezes ao dia.

Importante destacar que o American Journal of Gastroenterology de Dezembro de 2019, em trabalho de Desay T, na seção “Point-Counterpoint”, salienta dados importantes sobre efeitos cardiovasculares da Claritromicina¹⁵ e das Quinolonas^{16,17}.

Grande estudo coorte de Wong et al. mostra que o tratamento de *Helicobacter pylori* baseado na Claritromicina triplica o risco de infarto do miocárdio e aumenta de cinco vezes o risco de arritmias cardíacas¹⁶.

O FDA emitiu um alerta em fevereiro de 2018 de que a Claritromicina deve ser evitada em pacientes com doença cardíaca^{18,19}, e alertou também que quinolonas duplicam o risco de ruptura ou dissecação de aneurismas de aorta, salientando que quinolonas devem ser evitadas em pacientes com hipertensão arterial e doença vascular²⁰.

Quanto ao papel dos probióticos, os dados da literatura são ainda controversos, sendo mais indicativos de que atuam no equilíbrio da flora intestinal frente ao uso dos antibióticos, levando à diminuição dos efeitos colaterais e, dessa forma, em maior adesão ao tratamento²¹.

Portanto, diante de todas essas considerações, o tratamento ideal de erradicação do *H. pylori* deveria ser baseado em estudos individuais de indicação dos antibióticos através de testes de sensibilidade como análises moleculares não invasivas²².

A outra opção ideal seria a concretização de vacina anti-*H. pylori* terapêutica e profilática^{23,24,25} ainda em fase 3 de estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 868-76.
2. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2017. Accessed October 16, 2019.
4. Fischbach W, Goebeler-Kolve, Dragasics B, et al. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: Experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53; 34-7.
5. Chen LT, Lin JT, Shyu RY, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I (E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4245-51.
6. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi V, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi 144-8.
7. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:183-91.
8. Yoon SB, Park JM, Lim CH, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: A meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-8.
9. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol* 2018; 55: 97-121.

10. Coelho LGV. Curso FAPEGE. Semana Brasileira do Aparelho Digestivo. Nov 2018.
11. Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with Bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 437-445.
12. Sugimoto M, et al. High *Helicobacter pylori* eradication with sitafloxacin-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 477-83.
13. Abadi ATP. Vonoprazan and *Helicobacter pylori* treatment: A lesson from Japan or a limited geographic phenomenon? *Front Pharmacol* 2019; 10: 316-22.
14. Sugimoto M. Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Front Pharmacol* 2019; 9: 1560
15. Nyssen OP. Meta-analysis of three-in-one capsule-containing quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2019; 24: e12570.
16. Desay T, Edhi AY, Hakim S. Eradicating *H. pylori*: A rush to judgment? Does every patient need antibiotic treatment? *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1827-28.
17. Wong AY. Cardiovascular outcomes associated with use of Clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016; 352: h6926.
18. Clarithromycin: Drug safety communication- Potential increased risk of heart problems or death in patients with heart disease. ([https://www.fda.gov/Safety/ MedWatch/ SafetyInformation/Safety Alerts for Human Medical Products/ ucm597862.htm](https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm597862.htm)). Accessed May 14, 2018.
19. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in CLARICOR randomized blinded clinical trial. *Int J Cardiol* 2015; 182: 459-65.
20. Drug safety and Availability – FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotic in certain patients. ([https://www.fda.gov/ Drugs/DrugSafety/ucm628753.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm628753.htm)). Accessed February 1, 2018.
21. Zu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis* 2017; 18: 195-202.
22. Ierard E, et al. Noninvasive molecular analysis: Is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2453-58.
23. Zeng M, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-64.
24. Sutton P, Boag JM. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2018; pii S0264-410x(18) 300/7-3.
25. Milani M et al. Immunology and vaccines and nanovaccines for *Helicobacter pylori* infection. *Expert Rev Vaccines* 2015; 833-40.

| Fígado

A Revolução no Tratamento da Hepatite C

Carlos Eduardo Brandão-Mello
Erika Jordânia de Souza
Daniela Almeida Fernandes Azevedo
Marcia Maria Amendola Pires

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é a mais importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo a principal causa de indicação de transplante hepático no mundo industrializado (Sherlock, 1994, Sherlock, 1995, Manns, 2017).

A hepatite provocada pelo HCV é transmitida predominantemente por via parenteral, no passado remoto através de transfusões de sangue e seus derivados e, mais recentemente, pelo uso de drogas ilícitas injetáveis e através de promiscuidade sexual. Estimava-se que mais de 170 milhões de indivíduos estivessem cronicamente infectados pelo HCV em todo o mundo (Sherlock, 1995, Manns, 2017). Atualmente a prevalência global de indivíduos infectados pelo HCV baseado na positividade por anticorpos anti-HCV é estimada em 1,6% (variando de 1,3%-2,1%), o que corresponderia a 115 milhões (variando de 92-149 milhões) de indivíduos infectados. Entretanto, alguns indivíduos espontaneamente ou por resultado de tratamento conseguem eliminar o vírus, persistindo apenas os anticorpos anti-HCV reagentes. Portanto, se levarmos em

conta apenas a prevalência global virêmica, a estimativa reduz-se para 1% (variando de 0,8%-1,4%) ou 71 milhões (variando de 62-79 milhões) de pessoas infectadas com o HCV (Manns et al., 2017; Blach, 2017).

Em nosso meio, a prevalência da infecção pelo HCV em doadores de sangue era de 1,5%-2%, sendo mais elevada em renais crônicos (20%-50%) e em hemofílicos (87%) (Brandão-Mello, 1997; Brandão-Mello et al., 2004, Pereira et al., 2013).

Mais recentemente no Brasil, a prevalência da infecção virêmica pelo HCV é estimada em 0,9% (variando entre 0,6-0,9), o que corresponderia a uma população de quase dois milhões de pessoas infectadas (Blach et al., 2017). Esses dados foram revistos pelo Ministério da Saúde do Brasil sendo a estimativa de prevalência de 0,7%, ao redor de 700 mil casos.

Embora a hepatite aguda C seja em sua maioria assintomática e as formas fulminantes extremamente raras, admite-se que o HCV cronifique em mais de 80% dos casos e possa evoluir, em 20% destes, para cirrose ao final de 20 anos (Sherlock, 1995, Manns et al., 2017).

O HCV e sua estrutura genômica foram bem caracterizados por Choo et al. (1989), como sendo composta por uma molécula linear de RNA, de hélice simples, positiva, contendo aproximadamente 10.000 nucleotídeos, e com uma organização genética muito semelhante àquela dos Flavivírus. Sua sequência genômica é constituída por uma única região aberta de leitura (ORF), longa, capaz de codificar uma poliproteína viral específica de 3011 aminoácidos. Essa região é precedida por uma região 5' não codificante (5'NCR) de 342 nucleotídeos, altamente conservada.

Seguindo-se ao isolamento do clone original, várias cepas do HCV foram clonadas, analisadas e sequenciadas em diferentes regiões do mundo. A análise comparativa das sequências de nucleotídeos de algumas das cepas descobertas permitiu a identificação de pelo menos 6 a 7 genótipos diferentes e vários subtipos do HCV (Simmonds, 1995; (Manns et al., 2017).

HISTÓRIA NATURAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ao contrário do que ocorre na infecção pelos vírus da hepatite B (HBV) onde a resposta imune celular é deficitária e tolerante, na infecção crônica pelo HCV o vírus parece ser capaz de driblar a vigilância do sistema imune, graças a sua enorme capacidade de variabilidade e mutação, de se perpetuar e de produzir lesão citopática direta (Urdea et al. 1994).

Desta forma, nas situações de imunodepressão induzida pelo HIV, assim como na observada nos transplantados, pode haver intensa replicação viral do HCV sem a oposição do sistema imune, maior carga viral do HCV-RNA e, conseqüentemente, efeito

citopático direto sobre o fígado, ocasionando maior tendência à cronificação e progressão no curso da hepatite C (Eyster et al., 1993, 1994).

Pelo menos 85% dos indivíduos agudamente infectados pelo HCV desenvolvem hepatite crônica. De modo geral, os pacientes são assintomáticos ou têm sintomas leves e não específicos. A queixa mais comumente descrita é a fadiga. Outros sintomas incluem náusea, anorexia, astenia, dor ou desconforto no quadrante superior direito do abdome e perda de peso (Figura 11.1).

Alguns doentes apresentam manifestações extra-hepáticas. Como estas manifestações podem comprometer diferentes órgãos e sistemas, sem nenhum sintoma atribuível ao fígado, o diagnóstico da hepatite C pode não ser feito inicialmente (Lopes et al., 1999).

Em 2000, Cacoub e colaboradores estudaram 321 pacientes com infecção crônica pelo HCV e que foram avaliados prospectivamente para determinar-se a prevalência de manifestações extra-hepáticas associadas com o HCV. Cerca de 38 pacientes tiveram pelo menos uma manifestação extra-hepática, incluindo: artralgia (19%), manifestações cutâneas (17%), principalmente púrpura, fenômeno de Raynaud e prurido, xerostomia (12%) xeroftalmia (10%) e neuropatia sensorial (9%) (Cacoub et al., 2000).

Diversas doenças são associadas à infecção crônica pelo HCV, variando de relatos com embasamento sólidos, tal como o linfoma não-Hodgkin de células B, a relatos anecdóticos como psoríase e dermatomiosite.

As principais anormalidades biológicas foram: crioglobulinas mistas (56%), trombocitopenia (17%) e a presença dos seguintes autoanticorpos: antinuclear

(41%), fator reumatoide (38%), anticardiolipina (27%), antitireoglobulina (13%) e antimúsculo liso (90%). Pelo menos 1 autoanticorpo esteve presente em 70% dos soros (Cacoub et al., 2014).

Após a descoberta do HCV em 1989, Pascual e colaboradores (1990) descreveram a ocorrência de crioglobulinemia mista em dois portadores do HCV, sendo esta a primeira publicação de uma manifestação extra-hepática da infecção crônica pelo HCV (Cacoub et al., 2014; Galossi et al., 2007).

A crioglobulinemia mista essencial (CME) é doença mediada por imunocomplexos caracterizada por artralgias, púrpura, fraqueza, vasculite e doença renal. Lesões cutâneas necrosantes, neuropatia periférica e hepatoesplenomegalia podem participar do quadro. Artralgias leves ou artrites não deformantes, atingindo múltiplas articulações e lesões purpúricas, essencialmente nas extremidades inferiores, podem persistir por vários anos (Figura 11.2, Figura 11.3, Figura 11.4).

Esses sintomas acompanham-se, por vezes, de síndrome de Sjögren, tireoidite, ou

fenômeno de Raynaud. Cerca de 50% dos pacientes exibem glomerulonefrite (GMN) e vasculite sistêmica que podem surgir subitamente, durante o curso da doença, e conferir-lhes evolução desfavorável. Na CME, os vasos lesados são de pequeno calibre, não há comprometimento abdominal, eosinofilia ou formação de aneurisma, fatos que a diferenciam da poliarterite nodosa (PAN) (Lunel & Musset, 2000).

Hepatite C é causa importante de doença renal e a complicação renal pode ser a manifestação inicial da infecção pelo HCV. Entre os vários tipos de glomerulonefrite (GMN) descritos em associação com hepatite C, a crioglobulinêmica é a mais frequente. É a GMN membranoproliferativa que mostra alguns achados histológicos distintos (infiltração intraglomerular de monócitos, trombos intraluminares devido à precipitação maciça de crioglobulinas e vasculite renal). Mais controversa é a associação com GMN membranoproliferativa tipo I, não crioglobulinêmica, observada em algumas publicações dos Estados Unidos e Japão, mas não em outros países (Santos et al., 2000).

Figura 11.1 – História natural da hepatite C

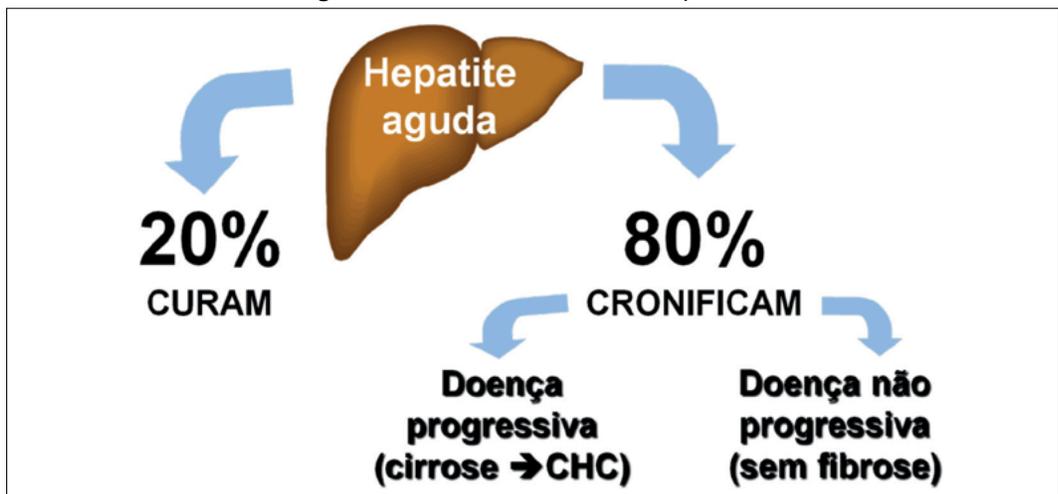


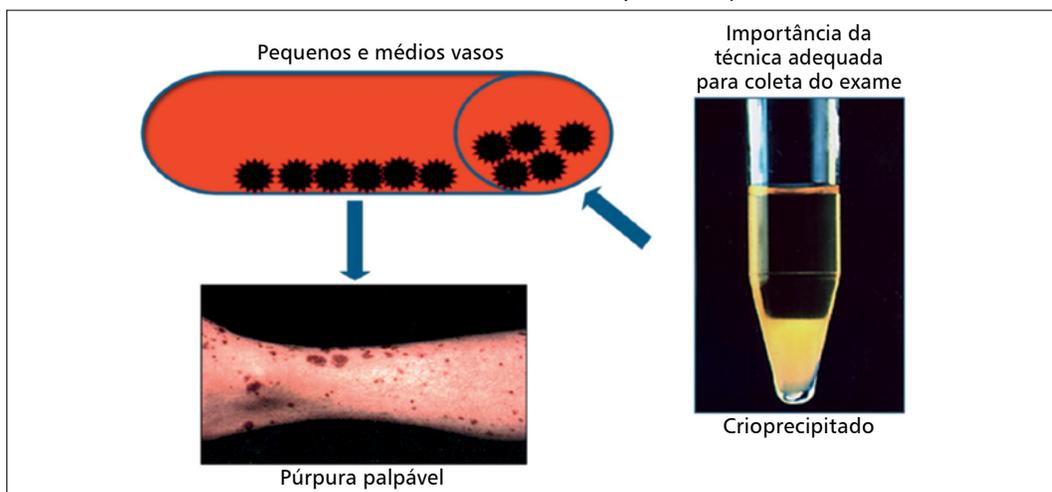
Figura 11.2 – Manifestações extra-hepáticas do HCV (Hadziyannis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998.)

Hematológicas Crioglobulinemia mista Anemia aplásica Trombocitopenia Linfoma B	Endócrinas Anticorpos antitireoidianos Diabetes mellitus	Vasculares Vasculite necrosante Poliarterite nodosa
Dermatológicas Porfíria cutânea tarda Líquen plano Vasculite necrosante cutânea	Salivares Sialoadenite	Neuromusculares Mialgia Neuropatia periférica Artralgia
Renais Glomerulonefrite Síndrome nefrótica	Oculares Úlcera de córnea Uveíte	Doenças autoimunes Síndrome CREST



Figura 11.3 – Manifestações extra-hepáticas do HCV – vasculite

Figura 11.4 – Crioglobulinemia mista essencial (Zignego A, et al. *Dig Liver Dis*, 2007; Rosenthal E & Cacoub P. *Lupus*, 2015).



Alta prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpos antitireoidianos, incluindo o antimicrosomal, antitireoglobulina e antiperoxidase tireoidiano, foi encontrada em até 30% dos pacientes com infecção crônica pelo HCV. Entretanto, alguns estudos não foram capazes de evidenciar uma alta prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com tireoidite de Hashimoto ou uma alta prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpo antiperoxidase tireoidiano em doadores de sangue com infecção crônica pelo HCV em comparação com os controles.

Os pacientes com hepatite C podem ser suscetíveis ao desenvolvimento de tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves durante o tratamento com interferon, pois esta droga pode induzir ou exacerbar várias doenças autoimunes (Cacoub et al., 2014).

Algumas publicações demonstraram que a infecção crônica pelo HCV pode produzir uma reação autoimune significativa contra as plaquetas levando ao surgimento de trombocitopenia (De Almeida et al., 2004).

Outras doenças extra-hepáticas diagnosticadas em pacientes com infecção crônica pelo HCV são: líquen plano, neuropatias, diabetes mellitus, artrites, úlcera corneana de Mooren e fibrose pulmonar. Não está ainda claro se estas outras doenças representam manifestações extra-hepáticas verdadeiras da infecção pelo HCV, no qual o vírus tem um papel etiológico (Cacoub et al., 2014). Estima-se que até 74% dos portadores de HCV irão apresentar pelo menos uma manifestação extra-hepática no curso de suas vidas (Galossi et al., 2007; Cacoub et al., 2014).

TRATAMENTO DA HEPATITE C

Várias estratégias foram empregadas no tratamento da hepatite crônica pelo HCV

ao longo dos últimos 20 anos. Entretanto, poucas drogas mostraram-se eficazes. O tratamento com interferon- α (IFN- α) nas doses de 3 milhões UI, três vezes por semana, por período variável de 6 a 12 meses, parecia ser uma das poucas opções terapêuticas, induzindo remissão sustentada em 10% a 15% dos pacientes (Davis et al., 1989).

A associação com a ribavirina, análogo de guanosina, revelou-se promissora no tratamento da hepatite C, demonstrando superioridade à monoterapia com o IFN- α , com taxas de resposta virológica sustentada (RVS) de 35% a 40% (Poynard et al., 1998; McHutchinson et al., 1998).

O advento do interferon peguilado (Peg-IFN) e sua administração sob a forma de monoterapia ou combinado a ribavirina tornou-se o tratamento padrão para o controle da hepatite crônica C, conferindo taxas de RVS, que variaram de 30% a 56%, respectivamente (Zeuzem et al., 2000; Trepo et al., 2000; Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Hadziyiannis et al., 2004).

A partir de 2011, com o início da nova era de tratamento da hepatite C com a introdução dos inibidores de protease da região NS₃, percebeu-se substancial incremento nas taxas de RVS nos pacientes mono infectados pelo HCV virgens de tratamento e naqueles previamente tratados (Poodart et al., 2011; McHutchison et al., 2011; Jacobson et al., 2011 e Zeuzem et al., 2011).

Estudos pilotos de fase II e III com o emprego de simeprevir, sofosbuvir, faldaprevir e daclatasvir em pacientes mono infectados revelaram resultados com nítida superioridade da RVS, quando comparados com a terapia padrão combinada de Peg-IFN e ribavirina (Gane et al, 2013; Manns & von Hahn, 2013).

A nova era do tratamento da hepatite C com o emprego dos agentes antivirais de ação direta (DAAs) iniciou-se em 2014, quando foram publicados os principais resultados dos estudos de registro com a primeira geração de novas drogas, com o emprego do simeprevir (inibidor de protease NS3/4) e do sofosbuvir (análogo nucleotídico inibidor da região NS5b-RNA dependente da polimerase), e, deste último, com o daclatasvir (inibidor da região NS5a), com ou sem o acréscimo da ribavirina, conferindo taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 90% a 95% (Lawitz, 2014; Sulkowski, 2014).

As taxas de RVS, habitualmente ao redor de 50% a 66% para os infectados pelo genótipo 1, quando tratados com os primeiros inibidores de protease boceprevir ou telaprevir, subiram para cifras de 90% a 95%, fosse em pacientes virgens de tratamento ou em experimentados. Kwo et al, 2010; Poodart, 2011; Jacobson et al, 2011; Zeuzem et al., 2011; McHutchison et al., 2009).

Em 28 de julho de 2015, o Ministério da Saúde aprovou o novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hepatite C crônica incorporando as três novas drogas (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) e optou pela descontinuação dos medicamentos de ação direta de primeira geração (boceprevir e telaprevir). Seguiu-se a essa iniciativa do Ministério da Saúde número considerável de pacientes tratados; admite-se que mais de 60.000 até 2017, com elevadas taxas de RVS (em torno de 97% para genótipo 1) e de 91% para genótipo 3, segundo os dados da Sociedade Brasileira de Hepatologia, que analisou 2.846 pacientes, e que foram apresentados em Amsterdã, no Congresso Europeu de Hepatologia (Cheinquer et al., 2017).

Em setembro de 2017, o Ministério da Saúde do Brasil publicou a nova versão do PCDT, com a inclusão do esquema 3D (veruprevir + ritonavir, dasabuvir e ombitasvir), mantendo, ainda, as três outras drogas (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir).

Mais recentemente, em 2019, o Ministério da Saúde incorporou duas novas associações para o tratamento da hepatite C nas mais diversas situações, com a combinação de sofosbuvir + ledipasvir para os infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) genótipo 1 e o sofosbuvir + velpatasvir para os infectados por genótipos diferentes de 1, sejam eles virgens de tratamento, experimentados, cirróticos ou não cirróticos compensados (por 12 semanas de tratamento e 24 semanas para aqueles com cirrose descompensada).

No Brasil e no mundo inteiro, os resultados alcançados de RVS12 foram e são altíssimos (> 95%) em pacientes mono e coinfectados e naqueles considerados difíceis de tratar, como os com fibrose avançada e/ou cirrose, e até mesmo em populações especiais, como os usuários de drogas ilícitas e renais crônicos. Desde então, vários estudos de vida real, multicêntricos nacionais e internacionais, confirmaram a elevada eficácia e a segurança desses fármacos.

Dessa forma, não seria surpresa que nos últimos eventos nacionais e internacionais, como o International Liver Congress da EASL e o Liver Meeting da AASLD, houvesse progressiva diminuição do número de estudos e, até mesmo, de interesse pela apresentação de novos resultados sobre a eficácia do tratamento da hepatite crônica C. Isso de alguma forma reforça a eficácia do tratamento com estas drogas já bem sedimentado em todo o mundo.

No recente congresso da Associação Europeia para o Estudo das Doenças do Fígado (EASL), realizado em Viena, em abril de 2019, conheceram-se os resultados da associação de sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/ledipasvir em grandes coortes de estudos de vida real e, em particular, os resultados em populações específicas, como a de cirróticos e dos pacientes com comorbidades (Figura 11.5). No nosso meio, em estudo de vida real 205 pacientes atendidos na Unidade de Doenças do Fígado do Hospital Universitário foram tratados com os agentes antivirais de ação direta sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir/simeprevir. Dos 205 pacientes analisados 70% foram tratados com sofosbuvir e daclatasvir \pm ribavirina por 12 semanas; 18% com sofosbuvir e daclatasvir \pm ribavirina por 24 semanas e 12% com sofosbuvir + simeprevir \pm ribavirina. Os graus de fibrose hepática estão descritos na Figura 11.6. As taxas de RVS12 foram de 97%.

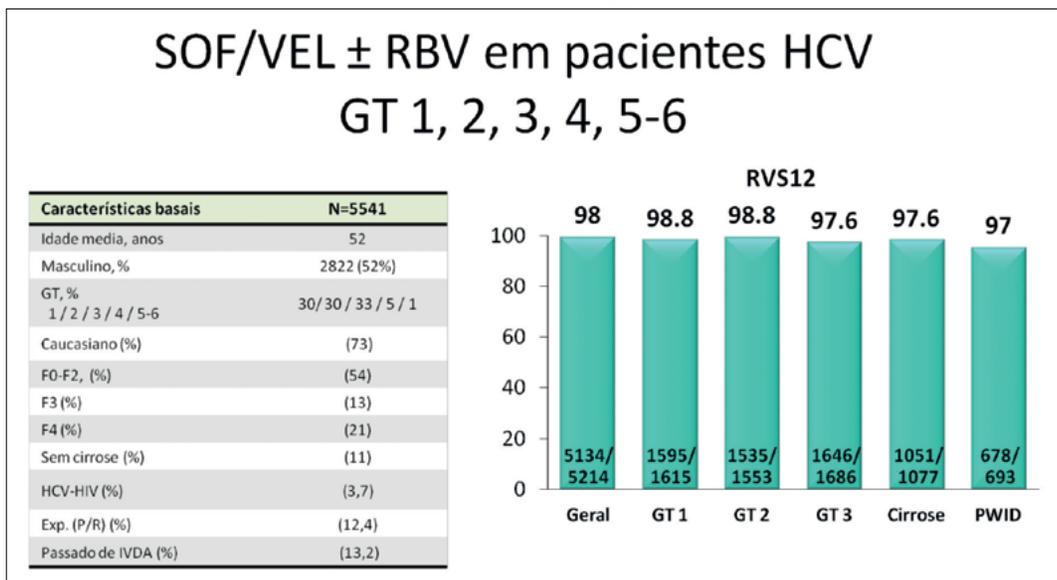
Em resumo, os estudos de registro e de vida real e com número expressivo de pacientes demonstraram a altíssima eficácia e a segurança dos esquemas antivirais de ação direta (DAAs), como a associação sofosbuvir/daclatasvir \pm ribavirina, sofosbuvir/simeprevir, sofosbuvir/ledipasvir e sofosbuvir/velpatasvir, em indivíduos mono e coinfectados, independentemente do genótipo e grau de fibrose, virgens ou previamente experimentados.

BIBLIOGRAFIA

Blach S, Zeuzem S, Manns M, Ibrahim A. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v.2, p. 161-176, march. 2017.

Brandão-Mello CE. Estudo clínico, bioquímico e virológico da infecção pelo vírus da hepatite C em pacientes hemofílicos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo, 1997.

Figura 11.5 – Resultados de estudos de vida real com sofosbuvir e velpatasvir em pacientes com HCV. Fonte: Alessandra Mangia, EASL 2019.



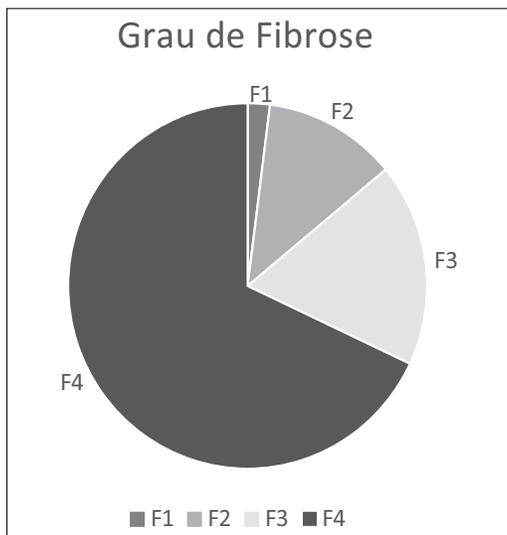


Figura 11.6 – Graus de fibrose hepática

Brandão-Mello CE, Barone A, Carilho F. et al. Resultados de um estudo randomizado para avaliar o tratamento de 24 semanas vs 48 semanas combinando peginterferon alfa-2a (40 KD) e ribavirina em pacientes com hepatite crônica C genótipo 1. *Journal of viral hepatitis*, 2006, 13:552-559.

Cacoub P, Renou C, Rosenthal E. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. *Medicine* 2000; 79: 47 – 56.

Cacoub P, Gagnani, L, Comarmond, C, Zignego, AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease*, v. 46, p. 165-173, 2014.

Cheinquer H, Moraes Coelho HS, Aires RS, et al. New direct action antivirals containing regimes to treat patients with Hepatitis C chronic infection: first results from a national real world registry of the Brazilian Hepatology Society. *J Hepatol*. 2017;66(1):S508.

Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science*, 1989; 359-362.

Davis G, Balart L A, Schiff E R. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled trial. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321:1501-1506.

De Almeida A J, Campos de Magalhães M, Brandão-Mello CE, Lampe E. et al. Hepatitis C virus associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Annals of Hematology*, v. feb. n.13, 2004.

De Almeida AJ Magalhaes MC Brandão-Mello CE, et al. Detection of Hepatitis C virus in platelets: Evaluating its relationship to viral and host factors. *Hepato-Gastroenterology*, v. 54, p. 964-968, 2007.

De Almeida AJ, Magalhaes MC, Antonietti CI, Brandão-Mello CE et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*, v.14:49-58, 2009.

De Almeida AJ, Magalhaes MC, Brandão-Mello C E, et al. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to antiviral therapy outcome. *Hepato-Gastroenterology*, v.56:429-436, 2009.

Di Bisceglie A M, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321:1506-1510.

Di Bisceglie A M, Conjeevaram H S, Fried MW et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. *Ann. Intern. Med.*, 1995; 123:897-903.

Espirito-Santo M P, Brandão-Mello C E, Marques V A et al. Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA load in platelets of HCV-monoinfected patients receiving antiviral therapy. *Annals of Hepatology*, 12, 2013; 373-379.

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM et al. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of coinfection with human immunodeficiency virus (HIV). *J. AIDS.*, 1993; 6:602.

Eyster ME, Fried MW, DiBisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: Relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood*, 1994; 84(4):1020-1023.

Ferri C, Casals M R, Zignego A L, Arvaini L, Roccatello D, Antonelli A, Saadoun D, Desbois A C, Sebastiani M, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Tzioufas A G, Younossi Z M, Caccoub P. *Autoimmunity Reviews*, v. 15, p. 1145-1160, 2016.

- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Pegylated Interferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl. J. Med.*, 2002; 347:975-982.
- Galossi, A, Guarisco R, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 16, no. 1, p. 65- 73, mar. 2007.
- Gane E J, Stedman C A, Hyland R H et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *New Engl J Med*, 368:34-44, 2013.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Pegylated Interferon Alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.*, 2004, 140:346-355.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2405–16.
- Jacobson I M, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison S A, Younossi Z M Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 8, no. 12, p. 1017-1029, dec. 2010.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alpha 2b and ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT 1): an open label randomized, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.
- Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gitnick L, Redeker AG. et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A,non-B hepatitis. *Science*, 1989; 362-364.
- Lauer GM, Walker B D. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, v. 345, no. 1, p. 41-52, July 5, 2001.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and infection*, v. 17, no. 2, p. 107-115, feb. 2011.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65.
- Lopes E, Oliveira P, Figueiredo V. et al. Manifestações Extra-hepáticas do vírus da hepatite C – Parte 1 e 2. *Folha Médica*, 118:13-24, Janeiro/Dezembro, 1999.
- Lunel F & Musset J. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol*; 2000; 29: 848 – 855.
- Mangia, Alessandra et al. Global real world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: Integrated analysis of 12 clinical practice cohorts. *EASL*, 2019.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358 (9286): 958-65.
- Manns M P, Buti M, Gane E Pawlostsky J M, Razavi H, Terrault N, Younossi Z. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v.3, p.1-19, March, 2017.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339:1485-92.
- McHutchison J G, Everson GT, Godon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*, 360:1827-38, 2009.
- McHutchison J G, Shiffman ML, Terrault N et al. A phase 2 study of Telaprevir with Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in hepatitis C genotype 1 null and partial responders and relapsers following a prior course of peginterferon alpha 2a/b and ribavirin treatment: PROVE 3 interim results. *Hepatol.*, 2008, 48: 431A-2A.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2017, 2018.
- Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect.Dis*. 2013 Feb 1;13:60.

- Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1195–206.
- Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013; 368(1):45-53.
- Poynard T, Bedossa P, Chevalier M et al.: A comparison of three interferon alfa 2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332:1457-1511.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet*, 1998; 352:1426-32.
- Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):1618-28.
- Santos O R, Lopes L, Lopes E P, Brandão-Mello C E. Hepatite C, Insuficiência Renal Crônica e Glomerulonefrite. *Anais da Academia Nacional de Medicina*, vol. 160 (1): 28-39, janeiro/junho, 2000.
- Schiff E, Poodard F. Jacobson I et al. Boceprevir combination therapy in null responders: Response dependent on interferon responsiveness. *J.Hepatol.*, 2008, 48: S46.
- Sherlock S. Chronic Hepatitis C. *Disease-a-Month*, 1994; vol. (3).
- Sherlock S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C viral infection. *J.Hepatol.*, 1995; 23 (suppl. 2): 3-7.
- Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*,1995; 21(2):570- 83.
- Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
- Urdea M. Hepatitis C virus. In: *Proceedings of the American Association for the Study of the Liver. Postgraduate Course: Viral hepatitis A to F: an update.* Chicago, 1994; 193-224.
- Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N. Eng. J. Med.*, 2000; 343: 1666-1672.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, et al. Telaprevir for the retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2417-2428.
- Zignego AL & Bréchet C. Extra hepatic manifestations of HCV infections: Facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369-376.
- Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease*, v. 12, p. 611-636, 2008.
- Zignego AL Ferri C, Pileri S A, Caini P, Bianchi F B. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and Liver Disease*, no. 39, p. 2-17, 2007.

Nathália M. A. Galhardi
Gustavo Henrique S. Pereira

INTRODUÇÃO

Pacientes cirróticos podem apresentar nódulos hepáticos benignos ou mesmo metástases de tumores extra-hepáticos da mesma forma que populações gerais. Entretanto, trata-se de um grupo de indivíduos particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) e colangiocarcinoma intra-hepático (CCI).

No mundo ocidental, o CHC surge em um fígado cirrótico em até 90% dos casos. Já o CCI é o segundo tumor hepático primário mais comum e responde por 10% a 20% de todos os tumores hepáticos primários. A grande maioria dos nódulos hepáticos em pacientes cirróticos corresponde a uma destas duas neoplasias. Já em populações de indivíduos sem cirrose, é infrequente o achado destas lesões. Desta forma, durante o diagnóstico diferencial de nódulos hepáticos em pacientes cirróticos é fundamental avaliar a presença destas patologias.

Este capítulo objetiva uma breve revisão sobre a epidemiologia, rastreamento e diagnóstico das principais lesões nodulares do fígado cirrótico.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de fígado é a quinta neoplasia mais comum e a segunda causa de óbito por câncer mundialmente. O carcinoma hepatocelular (CHC) representa cerca de 90% dos cânceres primários de fígado e constitui um grande problema de saúde global.

Houve um aumento de cerca de 75% de casos de CHC entre 1990 e 2015 em relação a períodos anteriores, principalmente devido à mudança de estruturas etárias e ao crescimento populacional. As taxas de incidência por idade aumentaram em muitos países com altos índices sociodemográficos como EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e a maioria dos países europeus; inversamente, alguns países com altas taxas de incidência como China e África Subsaariana sofreram uma redução de mais de 20%. Estima-se que, neste ano de 2020, o número de casos novos atinja respectivamente 78.000 e 27.000, nas populações europeia e norte-americanas. Projeções de incidência e mortes por câncer no EUA preveem que, em 2030, o câncer primário de fígado será o terceiro

líder de causa de mortes relacionadas ao câncer. Por outro lado, no Japão, um declínio na incidência de CHC foi observado pela primeira vez desde 1990. Em países onde a hepatite B é endêmica, é esperado o declínio do CHC devido ao impacto da vacinação infantil universal.

FATORES DE RISCO

A cirrose é o principal fator de risco para CHC. No geral, um terço dos pacientes cirróticos desenvolverão CHC durante a vida. Todas as etiologias da cirrose podem evoluir com a formação de tumores, mas o risco é maior em pacientes com doença secundária à hepatite viral crônica. No caso da hepatite C ocorre sobretudo em pacientes já portadores de cirrose, diferentemente da hepatite B, em que incide mesmo em pacientes sem cirrose.

Evidências crescentes sugerem um aumento da incidência de CHC em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) associada a síndrome metabólica, diabetes e obesidade. Além disso, a síndrome metabólica tem um efeito de risco aditivo naqueles pacientes com hepatite viral crônica. No geral, a DHGNA está se tornando uma causa relevante de CHC em regiões desenvolvidas e estima-se que nos EUA entre 500.000 e 900.000 novos casos de CHC possam se desenvolver como resultado da alta prevalência de síndrome metabólica e NAFLD.

Os fatores de risco para CHC em pacientes com cirrose hepática estão expostos na Tabela 12.1.

SINTOMAS

Em pacientes com CHC, os sintomas são inespecíficos e geralmente denotam a pre-

sença de doença avançada e estão relacionados mais diretamente ao comprometimento da função hepática. São descritos dor abdominal (entre 40% e 60%), que pode indicar peritonite bacteriana espontânea, tumoração abdominal palpável (23%), distensão abdominal (45%), hiporexia (45%), emagrecimento (29%), mal-estar geral (60%). Dentre as complicações da cirrose estão: discreta icterícia (16%), ascite (26%), encefalopatia hepática e hemorragia digestiva (7%).

DIAGNÓSTICO

A imagem é essencial para o diagnóstico do carcinoma hepatocelular (CHC), contribuindo para a tipificação do tumor hepático primário e seu estadiamento. O CHC pode se apresentar como tumor unifocal, multifocal ou difusamente infiltrativo. Todos os padrões demonstram amplo potencial de invasão vascular. Em pacientes cirróticos, ele geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração displásica. Há estímulo à angiogênese, e o nódulo recebe vascularização arterial abundante, ao contrário da vascularização venosa portal que predomina no parênquima sadio.

Tabela 12.1 – Fatores de risco para CHC em pacientes portadores de cirrose

- Hepatite B e C
- Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) associada a síndrome metabólica, diabetes e obesidade
- Idade acima de 60 anos
- Gênero masculino
- Plaquetopenia ($< 100 \times 10^9/L$)
- Presença de varizes esofágicas
- Gradiente de pressão portal >10 mmHg
- Consumo de aflatoxinas

Até o ano 2000, o diagnóstico era baseado na biópsia, porém esta abordagem tinha algumas limitações associadas à viabilidade, devido tanto à localização do tumor quanto ao risco de complicações, como a hemorragia ou a disseminação no trajeto da agulha.

A partir de 2001, passou-se a aceitar o diagnóstico do CHC no fígado cirrótico através de exames de imagem contrastados como a tomografia (TC) e a ressonância (RM) de abdome principalmente porque foram descritos padrões específicos de captação de contraste nesta neoplasia. Estes padrões baseiam-se nos achados encontrados nas diferentes fases vasculares, refletindo as alterações de vascularização do tecido tumoral que ocorrem durante a hepatocarcinogênese. A característica típica é a combinação de hipervascularização na fase arterial tardia (*wash in*) e rápida lavagem ou atenuação nas fases venosas portal e tardia (*wash out*), tornando-se isodenso e hipodenso em relação ao restante do parênquima hepático.

Em geral, estes achados são encontrados na quase totalidade dos hepatocarcinomas acima de 2 cm. No entanto, eles podem estar ausentes nas lesões menores que 20 e especialmente abaixo de 10 mm. Nos tumores com tamanho entre 10 e 20 mm, as diretrizes mais recentes (a partir de 2012) sugerem que um exame contrastado apenas pode ser considerado conclusivo, ao contrário da recomendação prévia de dois exames contrastados por técnicas diferentes. Já para os nódulos menores que 10 mm, não é possível estabelecer diagnóstico de CHC, sendo recomendável a confirmação histológica ou acompanhamento evolutivo.

Outra forma de apresentação que pode apresentar dificuldades diagnósticas é a

forma infiltrativa, responsável por 7% a 20% dos casos de CHC. Há disseminação por vários segmentos hepáticos, ocupando um lobo hepático inteiro ou todo o fígado, e é frequentemente associado à trombose tumoral da veia porta. O tumor geralmente é mal definido na ultrassonografia e à TC observa-se realce arterial mínimo e inconsistente com lavagem heterogênea. O tumor pode ser mais visível entre o parênquima hepático circundante nas imagens de RM com difusão, T1 e T2. É importante destacar que várias hepatopatias podem imitar a aparência infiltrativa dessa neoplasia, incluindo fibrose focal confluyente, deposição hepática de gordura, microabscessos hepáticos, colangiocarcinoma intra-hepático e doença metastática difusa.

A biópsia de nódulo hepático para diagnóstico histopatológico pode se fazer necessária em algumas situações, como citado na Tabela 12.2.

A sensibilidade da biópsia hepática depende da localização, tamanho e perícia e pode variar entre 70% e 90% para todas as dimensões tumorais. O diagnóstico histológico é particularmente complexo para os nódulos entre 1 e 2 cm. As complicações potenciais da biópsia hepática são raras e gerenciáveis e não justificam a abstenção da biópsia diagnóstica nesses casos.

Tabela 12.2 – Indicações de biópsia de nódulos hepáticos para diagnóstico de hepatocarcinoma

- Todos os nódulos de fígados não cirróticos
- Aparência radiológica inconclusiva, especialmente as menores de 2 cm de diâmetro.
- Formas atípicas de nódulos em fígados cirróticos.

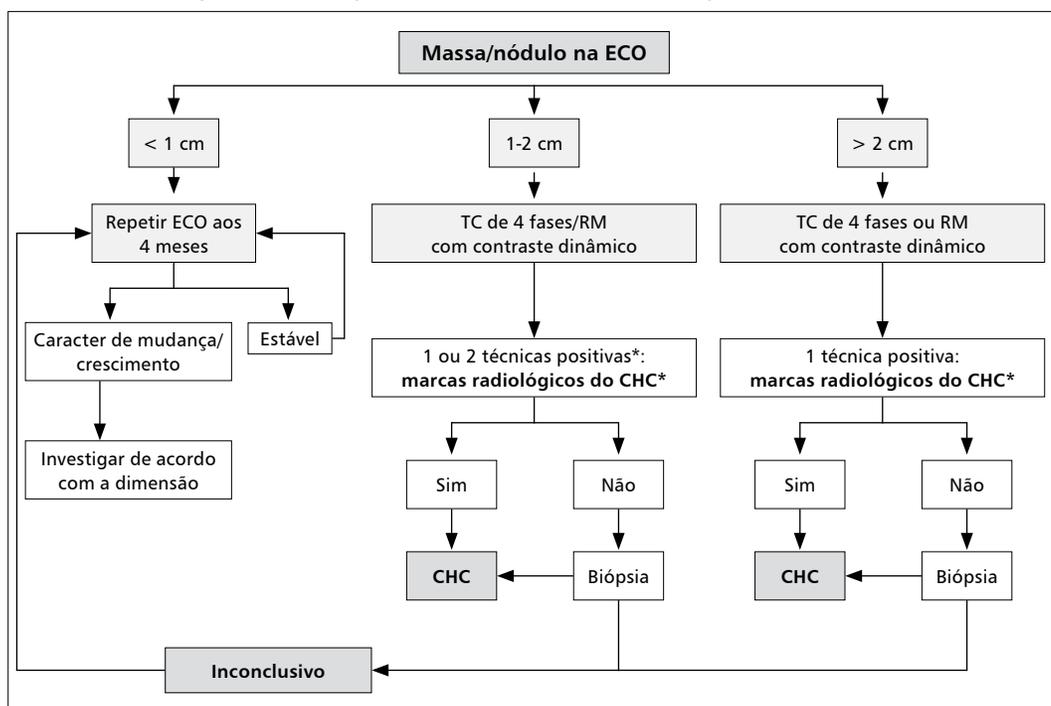
Os testes sorológicos avaliados para diagnóstico incluem alfa-fetoproteína (AFP), protrombina des-gama-carboxi (DCP) – também conhecida como protrombina induzida pela ausência de vitamina K II (PIVKA II) – a razão de AFP glicosilado (fração L3) para AFP total, alfa-fucosidase e glicano 1. Dentre os citados, o mais disponível no nosso meio é a AFP, que se eleva em cerca de 60% dos tumores. No entanto, seu papel limita-se em função da baixa acurácia diagnóstica, podendo haver situações de normalidade apesar da presença do CHC, e valores aumentados na sua ausência, sendo habitualmente mais relevante aumentos progressivos que o valor absoluto.

O algoritmo diagnóstico de nódulos hepático em pacientes cirróticos recomendado pela European Association for the Study of Liver (EASL) e que habitualmente usamos em nosso Serviço está exposto na Figura 12.1.

RASTREIO DO CHC

Em função do risco elevado de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular, recomenda-se o rastreamento da população de risco portadora de cirrose (Tabela 12.3). O intervalo ideal é baseado na taxa de crescimento tumoral até o limite de sua detectabilidade e incidência de tumores na população-alvo, assim como o tempo médio de duplicação de seu volume.

Figura 12.1 – Algoritmo do protocolo para o diagnóstico do CHC.



* Marca radiológica do CHC: hipervasculização arterial e washout nas fases venosa/portal. Extraído do EASL 2012.

Tabela 12.3 – Populações sob risco para CHC

Grupo populacional	Incidência de CHC
<i>Rastreamento indicado</i>	
Hepatite B	
Homens Asiáticos acima de 40 anos	0,4%-0,6% ao ano
Mulheres Asiáticas acima de 50 anos	0,3%-0,6% ao ano
História familiar de CHC	Incidência maior que em indivíduos sem história familiar
Pacientes negros	Ocorrência em pacientes mais jovens
Portadores de cirrose	3%-8% ao ano
<i>Outras etiologias</i>	
Hepatite C com cirrose	3%-5% ao ano
Colangite biliar primária estágio 4	3%-5% ao ano
Portadores de hemocromatose com cirrose	>1,5%
Portadores de deficiência de alfa 1-antitripsina com cirrose	>1,5%
<i>Benefício incerto</i>	
Portadores de hepatite B < 40 anos (homens) ou 50 anos (mulheres)	<0,2% ao ano
Hepatite C com fibrose ≤ F3 METAVIR	<1,5% ao ano
DHGNA sem cirrose	<1,5% ao ano

A recomendação combina exames sorológicos e de imagem. Diferentemente de outras lesões tumorais, o CHC não precisa de confirmação histopatológica para definição diagnóstica e definição terapêutica.

A ultrassonografia (US) é o método de escolha para o rastreamento de CHC em pacientes portadores de cirrose hepática, devendo ser realizada de forma semestral (Sensibilidade variando de 58% a 89%; especificidade maior que 90%).

A dosagem do biomarcador alfa-feto-proteína (AFP) é discutível, tendo sua maior

aplicabilidade quando combinada com a US, também de forma semestral. Não se pode desconsiderar que os níveis podem flutuar nos doentes cirróticos no contexto de agudizações da infecção pelo VHB ou VHC, exacerbação da doença hepática subjacente ou desenvolvimento do CHC. Ademais, apenas uma pequena proporção de tumores em fase precoce (10%-20%) apresenta níveis séricos da AFP anormais, um fato que tem sido recentemente correlacionado com uma subclasse molecular de CHCs agressivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A avaliação diagnóstica diferencial patológica das lesões focais do fígado na cirrose inclui a distinção do CHC de lesões pré-malignas, como nódulos regenerativos, nódulos displásicos assim como outros tumores primários (colangiocarcinoma intra-hepático, CHC / CC combinados) e neoplasias metastáticas do fígado (especialmente tumores neuroendócrinos, metástases de carcinoma de células escamosas ou de câncer de pulmão). Geralmente, a diferenciação clara de qualquer tamanho ou sinais inequívocos de diferenciação mista ou intermediária em mais de 10% do tumor deve induzir o diagnóstico de CHC / CC combinado.

Nódulos regenerativos estão presentes em fígados cirróticos e resultam de lesão contínua no parênquima hepático. Nas imagens contrastadas aparecem hipointensos na fase arterial e portal e isointensos durante o equilíbrio e as fases tardias. Após a administração do material de contraste específico hepatobiliar, os nódulos regenerativos aumentam no mesmo grau que o fígado adjacente, porque possuem funções hepatocelulares e fagocíticas normais.

Nódulos displásicos são nódulos regenerativos que contêm hepatócitos atípicos, medindo pelo menos 1 mm, que não atendem aos critérios histológicos de malignidade, ocupando posição intermediária entre as características encontradas nos nódulos de regeneração e no CHC. Eles são classificados como nódulos displásicos de baixo ou alto grau. Estes últimos são considerados pré-malignos e caracterizados por atipias citológicas e arquitetônicas moderadas, em grau insuficiente para o diagnóstico de CHC, porém a vasculari-

zação arterial pode aumentar, levando à hipercaptação arterial na imagem.

A diferenciação entre um nódulo regenerativo e um nódulo displásico de baixo grau é difícil devido à aparência semelhante na RM com aparência iso a hipointensa nas imagens ponderadas em T2 e aparência iso ou hiperintensa nas imagens ponderadas em T1. Nódulos displásicos raramente são detectados na TC, e quando o são apresentam-se como hipovasculares e não apresentam hiper-realce com agentes de contraste extracelulares. O primeiro sinal definitivo de indiferenciação de nódulo displásico é a aparência de “nódulo dentro de um nódulo”, que é um nódulo displásico que abriga um foco de CHC, ocorrendo em aproximadamente 6% dos pacientes com nódulos displásicos. No entanto, acredita-se que a maioria dos nódulos displásicos não progrida para um CHC.

No caso das metástases hepáticas, a TC e a RM contrastadas também são consideradas os principais métodos de imagem, por oferecerem melhor resolução espacial e maiores sensibilidade (ao redor de 75%) e especificidade na detecção e caracterização de lesões focais. A maioria das metástases é hipovascular e apresenta-se como nódulos hipoatenuantes em relação ao parênquima hepático na fase portal, com realce heterogêneo ou anelar pelo meio de contraste. Algumas neoplasias (p. ex.: carcinomas de células renais, de tireoide, de mama, tumores carcinoides, neuroendócrinos e melanoma) podem promover metástases hepáticas hipervasculares, que são mais bem identificadas na fase arterial devido à impregnação precoce e fugaz do meio de contraste, tendendo a se tornarem isoatenuantes ao parênquima na fase portal.

CLASSIFICAÇÃO DOS NÓDULOS HEPÁTICOS: SISTEMA LI-RADS

Dado o amplo espectro de lesões focais do fígado em pacientes cirróticos e a superposição de características de imagem entre elas, foi recentemente desenvolvido o sistema LI-RADS que visa uniformizar a descrição das lesões focais e estabelecer o risco de tratar-se de hepatocarcinoma, como mostra a Figura 12.2.

As principais características usadas para categorizar as lesões são hipercaptação arterial, lavagem venosa (*washout*), formação de pseudocápsula e taxa de crescimento. A categoria LI-RADS 1 inclui aquelas que demonstram características de uma entidade benigna, por exemplo, cisto e hemangioma. As observações da categoria LI-RADS 2 são aquelas provavelmente benignas, como um hemangioma com um padrão de aprimoramento atípico ou um nódulo cirrótico provavelmente benigno. LI-RADS 3 corresponde à probabilidade indeterminada de CHC, LI-RADS 4 provável e LI-RADS 5 definitiva.

Esta classificação tem sido proposta em diversas guias clínicas, mas seu uso deve ser restrito a pacientes adultos e sem doença vascular hepática subjacente (por exemplo, síndrome de Budd-Chiari).

DIAGNÓSTICO COM CONTRASTE HEPATO-ESPECÍFICO

O contraste hepato-específico (ácido gadoxético – Primovist®) é uma substância que foi recentemente proposta para diagnóstico diferencial de lesões hepáticas focais.

Por apresentar captação seletiva por hepatócitos funcionantes na fase hepatobiliar tardia, mostrou-se útil em diferenciar hepatocarcinomas típicos (a maioria dos quais não apresenta hepatócitos funcionantes e conseqüentemente mostra hipossinal nessa fase de nódulos regenerativos/dislásicos, que se apresentariam de forma iso a hipointensa nas imagens ponderadas em T2 e iso ou hiperintensa nas imagens ponderadas em T1) e hepatocarcinomas precoces (com mais de 90% de acurácia). Alguns trabalhos tentam demonstrar a cor-

Figura 12.2 – Tabela do sistema LI-RADS.

Tabela Diagnóstica TC/RM						
Hiper-realce na fase arterial (HRFA)		Sem HRFA		HRFA (não na forma de halo)		
Tamanho do achado (mm)		<20	≥20	<10	10-19	≥20
Conte número de critérios principais: • Lavagem (não periférica) • “Cápsula” com realce • Valor limiar de crescimento	Zero	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	Um	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Dois	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5



Achados nesta “célula” são classificados como LR-4, exceto:

- LR-5g*, se ≥ 50% de aumento do tamanho em ≤ 6 meses (equivalente à OPTN 5A-g) (*LI-RADS 5*growth* - Crescimento)
- LR-5us, se com “lavagem” e visível em ultrassom de rastreamento (segundo os critérios de CHC da AASLD)

relação entre a capacidade de concentração do contraste e os índices de depuração do verde de indocianina, que seria capaz de avaliar a função hepática, tornando-se assim uma perspectiva de substituição de outros escores clínicos e laboratoriais atualmente utilizados.

Nódulos cirróticos hipovasculares com aparência hipointensa na fase hepatobiliar apresentam um risco significativo de transformação em CHC hipervasculares. O tamanho do nódulo hipovascular é um segundo fator de risco para transformação hipervasculares, principalmente nas situações de nódulos maiores que 9 mm.

COLANGIOCARCINOMA HEPÁTICO

O colangiocarcinoma é um adenocarcinoma que se origina do epitélio do ducto biliar. É o segundo tumor primário maligno mais frequentemente encontrado no fígado, depois do CHC.

O tumor pode originar-se de qualquer porção do epitélio biliar, classificando-se como intra-hepático (periférico ou hilar) ou extra-hepático. O colangiocarcinoma periférico origina-se de ductos intra-hepáticos secundários e o hilar dos ductos hepáticos direito e esquerdo ou da sua junção, quando recebe o nome de tumor de Klatskin.

FATORES DE RISCO

A colangite biliar primária é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do colangiocarcinoma. Outros fatores incluem litíase intra-hepática e outras doenças hepáticas crônicas.

Estudos recentes sugeriram que a cirrose hepática associada a doenças não biliares, como o vírus da hepatite C crônica, particularmente em conjunto com o álcool,

pode estar relacionada à displasia biliar de grandes ductos biliares.

EPIDEMIOLOGIA

A cirrose não biliar pode definitivamente ser um fator de risco para a transformação neoplásica do epitélio biliar; no entanto, sua incidência é baixa e depende de vários fatores e pode estar relacionada à localização geográfica ou à causa subjacente da cirrose.

DIAGNÓSTICO

O colangiocarcinoma periférico normalmente se apresenta como massa sólida, bem delimitada, lobulada e com impregnação periférica pelo meio de contraste na TC e RM. É geralmente volumoso no momento do diagnóstico, porque não costuma causar sintomas nos estágios iniciais, quando frequentemente não promove dilatação das vias biliares, ao contrário da apresentação hilar. Ocorre dilatação focal de ductos biliares circunjacentes em cerca de 30% dos casos e além da retração capsular. A persistência de impregnação no tumor em fases tardias é um achado frequentemente descrito e é decorrente da presença de tecido fibrótico intralesional.

As características radiológicas do colangiocarcinoma, como o aumento progressivo do contraste da fase arterial para a venosa e tardia e o aprimoramento arterial ou da fase venosa, podem ajudar a diferenciar a CCI do CHC no fígado cirrótico.

O colangiocarcinoma hepatocelular misto emergiu como um subtipo distinto de câncer de fígado primário. Uma borda forte e forma irregular na ressonância magnética com ácido gadolínico favorece o carcinoma hepatocelular - colangiocelular misto, e a forma lobulada, borda fraca e aparência di-

reconada favorecem um colangiocarcinoma intra-hepático formador de massa. Ainda existem métodos como CPRE com lavado, marcadores tumorais (CA 19-9 / CEA) ou ainda biópsia do tumor.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Arich R, Reynolds, Alessandro Furlan, David T. Fetzer¹, Eizaburo Sasatomi, Amir A. Borhani, Matthew T. Heller, Mitchell E. Tublin Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: What Radiologists Need to Know. *Gastrointestinal Imaging. Radiographics* 2015. Vol 35.

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42:1208-36.

EASL clinical practice guidelines 2018: management of hepatocellular carcinoma – *Journay of hepatology*.

Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins & Conran. *Pathologic Basis of Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. [Links].

Marrero, JA, Feng, Z., Wang, Y., Nguyen, MH, Befeler, AS, Roberts, LR et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxy-prothrombin and alpha-fetoprotein linked to lectin in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 137: 110-118.

Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients

with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*. 2009;49(6):1954-61.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Hepatobiliary Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1. 2016.

Reis MACR, Baroni RH. Liver-specific magnetic resonance contrast medium in the evaluation of chronic liver disease. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)* 2015.

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo, R, Manini M. et al. The natural history of cirrhosis compensated due to the hepatitis C virus: a 17-year cohort study with 214 patients. *Hepatology* . 2006; 43: 1303–1310.

Schawkat K, Reiner CS. Diffuse Liver Disease: Cirrhosis, Focal Lesions in Cirrhosis, and Vascular Liver Disease. 2018 Mar 21. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book [Internet]*. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 21.

Tiferes, Dario Ariel, & D'Ippolito, Giuseppe. (2008). Neoplasias hepáticas: caracterização por métodos de imagem. *Radiologia Brasileira*, 41(2), 119-127. <https://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842008000200012>.

Zarei M, Shasaefar A, Kazemi K, Dehghani M, Malekhosseini SA, Geramizadeh B. Biliary intraepithelial neoplasia in reports of 100 non-biliary cirrhosis explained: a unique experience at the center. *Clin Pathol*. 2019; 12: 2632010X19876934. Publicado 2019 Sep 17. doi: 10.1177 / 2632010X19876934.

13

Infecções sistêmicas na cirrose

Angelo Alves de Mattos
Ângelo Zambam de Mattos

INTRODUÇÃO

Sendo as hepatopatias crônicas, provavelmente, uma das formas mais comuns de imunodeficiência adquirida não é de surpreender que as infecções bacterianas sejam eventos comuns em sua história natural. Estudos têm mostrado que 25% a 35% dos pacientes cirróticos apresentam infecção bacteriana na admissão ou durante o período de hospitalização, estando associada a uma taxa de mortalidade ao redor de 40%. A infecção representa um estágio distinto de prognóstico na cirrose, tanto é assim que, na última proposta de classificação da cirrose, a infecção remete o paciente ao estágio 6, ou seja, estágio final da doença.

As infecções mais frequentes são a peritonite bacteriana espontânea (PBE); a infecção do trato urinário; a infecção respiratória e a infecção de pele.

PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

A PBE e suas variantes constituem uma complicação que se desenvolve com frequência em cirróticos com ascite, com uma incidência que oscila entre 5% e 25%. Têm prognóstico reservado, principalmente em

decorrência do surgimento cada vez mais frequente de bactérias multirresistentes (BMR) com mortalidade que atinge cifras de 40%. Nestas infecções é óbvia a baixa eficácia da antibioticoterapia empírica tradicional, o que justificava a maior mortalidade observada. Foi demonstrado que a origem nosocomial de uma infecção, infecção recente por BMR, profilaxia com norfloxacino e o uso recente de β -lactâmicos são fatores independentes a favorecer infecção por BMR. Há autores que também sugerem como fator de risco uma história recente de hospitalização (principalmente se tiver ocorrido nos últimos 3 meses e se o paciente esteve em unidade de tratamento intensivo).

O local de aquisição da infecção também está relacionado ao risco de infecção por BMR. Dessa forma, tem sido sugerida uma nova classificação epidemiológica em relação ao local de aquisição das infecções: comunitárias, nosocomiais e associadas aos cuidados de saúde. As infecções comunitárias são aquelas diagnosticadas nas primeiras 48 horas de internação, enquanto as infecções nosocomiais são aquelas diagnosticadas após esse período. As in-

fecções associadas aos cuidados de saúde são aquelas diagnosticadas nas primeiras 48 horas de hospitalização de um paciente que apresentou contato recente com o sistema de saúde. Bactérias multirresistentes são menos frequentes nas infecções comunitárias, porém ocorrem em maior número nas infecções associadas aos cuidados de saúde e têm uma incidência máxima nas infecções nosocomiais em pacientes com cirrose.

Em nosso meio, realizamos um estudo onde avaliamos a suscetibilidade bacteriana de pacientes com ou sem cirrose admitidos em um hospital terciário. Observamos multirresistência bacteriana em 38% dos pacientes com cirrose. *A. E. coli* foi a bactéria multirresistente mais frequente. Aproximadamente 20% dos isolados de *E. coli* e *Klebsiella* sp eram produtoras ESBL (β -lactamase de espectro estendido) e 44% dos isolados dos *S. aureus* eram resistentes à metilina. Nos isolados dos pacientes com cirrose 36% eram resistentes à cefalosporina de terceira geração.

Estudo prospectivo, multicêntrico, intercontinental, onde foram coletados dados de 1302 pacientes hospitalizados com cirrose e infecção mostrou uma prevalência de BMR de 34%, variando na dependência da área geográfica (maior na Ásia). As infecções causadas por BMR estiveram associadas a uma maior mortalidade hospitalar.

Também é de grande relevância o estudo que avalia a presença de BMR em pacientes com cirrose descompensada, ou *acute-on-chronic liver failure* (ACLF). Neste estudo foram avaliadas prospectivamente duas séries de pacientes. Na primeira série avaliada em 2011, 29,2% apresentaram BMR. Na segunda série avaliada em 2018, a prevalência de BMR foi de 37,9% naqueles

casos com cultura positiva. O aumento de prevalência de BMR de quase 10% em um período inferior a 10 anos enaltece a importância clínica da resistência bacteriana nesta população de pacientes.

A escolha da terapia empírica deve ser baseada no tipo, na gravidade, na origem da infecção e nos dados epidemiológicos sobre resistência bacteriana local.

No último *guideline* da EASL foi considerado que as cefalosporinas de terceira geração ainda podem ser utilizadas na infecção comunitária; que a associação piperacilina/tazobactam pode ser utilizada nas infecções adquiridas no sistema de saúde e nas nosocomiais em áreas de baixa prevalência de BMR, enquanto que os carbapenêmicos devem ser utilizados quando a prevalência for alta. Quando a prevalência de BMR gram-positivas for elevada este antibiótico deve ser associado com glicopeptídeos ou daptomicina ou linezolida. A eficácia da antibioticoterapia deve ser avaliada com a realização de uma segunda paracentese 48 horas após o início dos antibióticos.

Outro aspecto a ser considerado nos pacientes com PBE é a avaliação da função renal. Insuficiência renal ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com diagnóstico de PBE e é um forte preditor de mortalidade durante a hospitalização. O grupo do Hospital Clinic de Barcelona constatou menor presença de hipovolemia e de déficit da função renal, bem como queda na taxa de mortalidade quando utilizada albumina em associação a antibioticoterapia.

No que tange ao tratamento, é importante salientar que a sobrevida observada nos pacientes com PBE é substancialmente mais curta do que a relatada em pacientes

com cirrose submetidos a transplante hepático. Assim, o transplante hepático deve sempre ser considerado para os pacientes que sobrevivem a um episódio de PBE.

INFECÇÕES EXTRAPERITONEAIS

Outras infecções, além da PBE, também são comuns na cirrose em função de que é necessário um alto índice de suspeição, recomendando-se rastreamento para infecções no momento da internação ou no momento de uma descompensação clínica durante a hospitalização. Recomendamos, como avaliação mínima de um paciente cirrótico com suspeita de quadro infeccioso, a coleta de exames culturais (hemoculturas, exame qualitativo de urina e urocultura, exame bacterioscópico e cultura do escarro, se houver), a realização de uma imagem de tórax e, caso haja ascite, a realização de uma paracentese diagnóstica para análise citológica do líquido e para cultura, que deve ser coletada em frascos de hemocultura, à beira do leito (dependendo de cada caso, a caracterização da ascite poderá exigir outros exames).

Quanto à escolha da antibioticoterapia empírica, recomenda-se considerar se a infecção é comunitária, associada a cuidados de saúde ou nosocomial. Recomenda-se início imediato de uma antibioticoterapia empírica de amplo espectro até que os exames culturais possam guiar o uso dirigido dos antibióticos e, na ausência de resposta terapêutica, sugere-se considerar a indicação de antifúngicos. Ressaltamos que a escolha da antibioticoterapia empírica deve seguir a epidemiologia microbiológica de cada local.

A EASL (European Association for the Study of the Liver) fez suas sugestões a respeito da eleição dos antibióticos para o

tratamento empírico de algumas infecções. Para infecções urinárias comunitárias, a EASL sugere ciprofloxacina ou cotrimoxazol para infecções não complicadas ou uma cefalosporina de terceira geração ou piperacilina-tazobactam para casos de sepse urinária. Para infecções urinárias nosocomiais não complicadas, sugere fosfomicina ou nitrofurantoína, enquanto para sepse urinária de origem nosocomial sugere meropeném associado à teicoplanina ou à vancomicina. Para infecções urinárias associadas aos cuidados de saúde, sugere tratamento similar ao da infecção nosocomial em locais de alta prevalência de bactérias multirresistentes ou em caso de sepse.

Para pneumonias comunitárias, a EASL sugere piperacilina-tazobactam, ou ceftriaxona associada com um macrolídeo, ou levofloxacina, ou moxifloxacina. Para pneumonias nosocomiais, sugere ceftazidima ou meropeném em associação com levofloxacina, com ou sem um glicopeptídeo ou linezolida. Para pneumonias associadas aos cuidados de saúde, sugere tratamento similar ao da infecção nosocomial em locais de alta prevalência de bactérias multirresistentes ou em caso de sepse.

Para casos de celulite de origem comunitária, sugere piperacilina-tazobactam ou a associação de uma cefalosporina de terceira geração e de oxacilina. Para casos de celulite nosocomial, sugere a associação de uma cefalosporina de terceira geração ou de meropeném com oxacilina, ou um glicopeptídeo, ou daptomicina, ou linezolida. Para celulites associadas aos cuidados de saúde, sugere tratamento similar ao da infecção nosocomial em locais de alta prevalência de bactérias multirresistentes ou em caso de sepse.

Alguns ensaios clínicos randomizados avaliaram o papel da expansão volêmica com albumina em outras infecções que não a PBE. Quando realizamos uma revisão sistemática e metanálise de 812 estudos avaliados encontramos três estudos controlados e randomizados que avaliavam o papel dos antibióticos e albumina *versus* antibiótico utilizado de forma isolada em pacientes com infecção extraperitoneal. A mortalidade em 30 e 90 dias foi semelhante nos dois grupos. O mesmo ocorreu quando avaliada a presença de disfunção renal. Assim, no momento, o uso da albumina em infecções extraperitoneais não pode ser recomendado.

Tendo em vista o aumento da mortalidade nos pacientes com infecção, sugerimos que na população de risco sejam utilizados os novos esquemas de antibiótico, como carbapenêmicos, ou a utilização de piperacilina-tazobactam. No entanto, é fundamental a compreensão de que o melhor esquema deve ser individualizado, tendo-se em mente o padrão epidemiológico local.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Costabeber AM, de Mattos AA, Sukiennik TC. Prevalence of bacterial resistance in hospitalized cirrhotic patients in southern Brazil: A new challenge. *Rev Inst Trop Sao Paulo* 2016 58:36.

D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, Valsecchi MG. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018;68:563-576.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69:406-460.

Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodriguez de Lope C, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012 55:1551-61.

Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: a growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis* 2013 2:102-5.

Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 2019;70:398-411.

Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014 60:1310-24.

Leão JS, Freitas JR, Mattos AA, Mattos AZ. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:2071-2076.

Mattos AA, Costabeber AM, Lionço LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? *World J Gastroenterol* 2014 20:14079-86.

Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* 2019;156:1368-80.

Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 11:123-30.

Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999 341:403-9.

14

Hemorragia digestiva na cirrose

Ângelo Zambam de Mattos
Angelo Alves de Mattos

Quando avaliamos a importância do sangramento por varizes de esôfago (VE), é relevante o conhecimento de que as varizes estão presentes em 30% a 40% dos pacientes com cirrose compensada e em até 60% quando a doença descompensa. Em nosso meio, o sangramento digestivo foi a segunda complicação mais frequente na apresentação dos pacientes com hepatopatia crônica, principalmente quando a etiologia da doença hepática esteve relacionada ao álcool. Também é de relevância o fato de que a recorrência do sangramento em dois anos gira ao redor de 60%. Paralelamente, é fundamental registrar que a mortalidade atual de cada sangramento é em média de 20%¹⁻³.

Desta forma, pela frequência do sangramento na história natural dos enfermos com cirrose e pelo mau prognóstico que acarreta a esta população de doentes é fundamental um tratamento adequado. Neste capítulo, abordaremos especialmente o sangramento decorrente da ruptura de varizes de esôfago. Ressaltamos, no entanto, que o sangramento por outras causas, como, por exemplo, aquele decorrente de

úlcera péptica, em nada diminui a gravidade do processo, já que a maior parte dos óbitos decorre da falência hepática ou de comorbidades presentes e não do sangramento propriamente dito⁴.

O tratamento do sangramento por ruptura de VE deve ser oferecido prioritariamente em Unidade de Terapia Intensiva (40% dos ressangramentos ocorrem nos primeiros cinco dias), proporcionando ao doente todas as medidas adequadas de controle hemodinâmico. Tendo em vista os riscos associados às hemotransfusões, acredita-se ser adequada uma reposição de concentrado de hemácias que proporcione índices de hemoglobina (Hb) entre 7-8g/dL e um hematócrito de 21%-24%. A este respeito é de grande importância estudo que avaliou duas propostas transfusionais em pacientes com hemorragia digestiva. Assim, um braço de estudo avaliou pacientes aos quais foi oferecida uma reposição com transfusão restritiva (Hb<7g/dL), e outro avaliou pacientes para os quais a política de transfusão era mais liberal (Hb<9g/dL). A sobrevida cumulativa em 6 semanas foi maior nos pacientes que receberam trans-

fusão restritiva, sendo que os pacientes que mais se beneficiaram desta conduta foram aqueles com cirrose Child-Pugh A e B. O ressangramento também foi menor no grupo com tratamento restritivo⁵.

Quando necessária, pode ser realizada aspiração gástrica e/ou intubação endotraqueal para proteção das vias aéreas desses pacientes. Quanto à profilaxia para a encefalopatia hepática, um ensaio clínico randomizado demonstrou que pacientes que utilizaram lactulose desenvolveram encefalopatia menos frequentemente do que os controles (14% x 40%, $p=0,03$)⁶. Por outro lado, em outro ensaio clínico randomizado, quando compararam-se lactulose, L-ornitina L-aspartato, rifaximina e placebo, apenas a L-ornitina L-aspartato e a rifaximina mostraram-se estatisticamente superiores ao placebo na prevenção da encefalopatia⁷. Assim, ainda não há consenso na proposição de medidas profiláticas para a encefalopatia hepática no contexto da hemorragia digestiva em cirróticos.

Consensual é a indicação de profilaxia das infecções nesses pacientes. A este respeito, em revisão sistemática com metanálise do grupo Cochrane, incluindo 12 estudos (1241 pacientes) que avaliaram a utilização ou não de antibióticos, ficou demonstrado que a profilaxia com antibiótico esteve associada com redução de infecções bacterianas, de ressangramentos, de tempo de hospitalização, de mortalidade relacionada a infecções bacterianas e de mortalidade geral⁸. O antibiótico a ser utilizado habitualmente é a norfloxacin (400mg via oral de 12/12 horas por 7 dias). Por outro lado, em cirróticos com sangramento que apresentem, pelo menos, dois critérios de gravidade (ascite, encefalopatia hepática,

desnutrição grave ou bilirrubinas $>3\text{mg/dL}$), a ceftriaxona (1g/dia via intravenosa por 7 dias) é mais eficaz do que a norfloxacin na prevenção das infecções⁹.

Nos pacientes com sangramento, a endoscopia deve ser realizada em até 12 horas a partir do momento da chegada do paciente ao hospital¹⁰. Parece ser de utilidade, quando não houver contra-indicação (como, por exemplo, alargamento do intervalo QT no eletrocardiograma), a utilização de eritromicina (250mg por via intravenosa) 30-120 minutos antes da endoscopia, uma vez que esta prática proporciona que o estômago esteja mais frequentemente “vazio” no momento do exame, resultando em uma menor necessidade de uma segunda endoscopia, em menos transfusões e em um menor tempo de hospitalização¹¹.

A terapia específica para os pacientes que sangram por ruptura de VE deve ser a combinação da ligadura endoscópica das varizes esofágicas (LEVE) e a utilização precoce de drogas vasoativas. As drogas vasoativas a serem oferecidas a esta população de pacientes são a terlipressina (2mg por via intravenosa de 4/4 horas por 48 horas e 1mg de 4/4 horas posteriormente), a somatostatina (250 μg em bólus por via intravenosa e 250 μg /hora posteriormente) ou o octreotide (50 μg em bólus por via intravenosa e 50 μg /hora posteriormente) e devem ser iniciadas o mais precocemente possível, mesmo antes da endoscopia, sendo mantidas por até 5 dias. A eficácia comparativa entre elas tem sido discutida, e tanto uma metanálise quanto um importante estudo prospectivo, controlado e randomizado, a despeito de eventuais críticas metodológicas, não demonstraram diferença significativa entre os fármacos citados^{12,13}.

Nos pacientes com sangramento maciço, não responsivo ao tratamento convencional (10%-20% dos casos), tem sido sugerida a utilização de próteses autoexpansivas. Em metanálise¹⁴, recentemente realizada, o tamponamento com balão de Sengstaken-Blakemore apresentou um *pooled rate* de falha a curto prazo de 35% com efeitos adversos em mais de 20% dos casos (9,7% resultaram em óbito). Já os *stents* esofágicos apresentaram uma melhor performance, a despeito da média de mortalidade ter sido semelhante. Embora só um *trial* compare os tratamentos, as evidências suportam o fato que os *stents* são a terapia ponte mais eficaz e segura nos pacientes com sangramento agudo refratário. Estas próteses poderiam substituir a utilização do balão, no entanto esta prática ainda não está consagrada.

Uma outra proposta terapêutica a ser considerada nos pacientes com sangramento é a utilização de *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* (TIPS). Classicamente, esta opção terapêutica era oferecida a pacientes que falhavam ao tratamento endoscópico (sangramento persistente ou ressangramento nos primeiros cinco dias) ou, de forma mais precoce, aos pacientes que tinham um gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) acima de 20mmHg, uma vez que estes pacientes sangram com maior intensidade e apresentam uma maior falha à terapia endoscópica¹⁵. Ressalte-se que o TIPS recoberto (com politetrafluoretileno), a despeito do elevado custo, mostrou-se superior (metanálise de 4 estudos controlados e randomizados com 527 pacientes) ao TIPS convencional, apresentando melhora significativa das taxas de patência, de encefalopatia hepática e de mortalidade¹⁶. Mais recentemente, o TIPS tem sido indicado de

forma precoce (nas primeiras 72 horas) em pacientes com Child-Pugh C (escore < 14) ou Child-Pugh B com sangramento ativo no momento da endoscopia. Esta conduta levou a um menor ressangramento ou falha de controle do sangramento e a uma maior probabilidade do paciente permanecer sem sangramento em um ano, com um baixo índice de encefalopatia hepática. O mais importante é que este estudo demonstrou uma maior sobrevida atuarial em um ano: 86% x 61%¹⁷. Estes resultados foram posteriormente confirmados, no entanto ainda há controvérsia no que tange à população que mais se beneficiaria com esta prática. Recentemente, estudo multicêntrico internacional com mais de 650 pacientes considerados de alto risco demonstrou ser a população de pacientes Child-Pugh C a que mais se beneficiaria desta proposta, uma vez que foi a que apresentou menor mortalidade¹⁸. Ressaltamos que o uso do TIPS precoce é desafiador e ainda não foi incorporado na prática clínica rotineira em nosso país. A este respeito, chamamos atenção para recente estudo que, ao avaliar mais de 5500 TIPS colocados nos Estados Unidos, relaciona a experiência dos centros com a mortalidade observada. Concluem os autores que uma menor mortalidade é verificada naqueles centros que têm uma experiência em colocar no mínimo 20 TIPS ao ano¹⁹.

Em conclusão, ao nos depararmos com um paciente com hemorragia digestiva por ruptura de VE, podemos considerar as propostas contidas na atualização do último consenso publicada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia²⁰, que em regra vai ao encontro das recomendações propostas pelo Consenso de Baveno VI²¹, da European Association for the Study of the

Liver²² e da American Association for the Study of Liver Diseases²³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37:104-115.
2. Cabrera L, Tandon P, Abraldes J. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40:34-40.
3. John JA, de Mattos AA, da Silva Miozzo SA, Comerlato PH, Porto M, Contiero P, da Silva RR. Survival and risk factors related to death in outpatients with cirrhosis treated in a clinic in Southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:1372-7.
4. Ardevol A, Ibañez-Sanz G, Profitos J, Aracil C, Castellvi JM, Alvarado E et al. Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies. *Hepatology* 2018; 67:1458-1471.
5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21.
6. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996-103.
7. Higuera-de-la-Tijera F, Servín-Caamaño AI, Salas-Gordillo F, Pérez-Hernández JL, Abdo-Francis JM, Camacho-Aguilera J, et al. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018: 3015891.
8. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Glud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:509-18.
9. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049-56.
10. Chen PH, Chen WC, Hou MC, Liu TT, Chang CJ, Liao WC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *J Hepatol*. 2012; 57:1207-13.
11. Bai Y1, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 201; 34:166-71.
12. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, Mrkobrada M. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1267-78.
13. Seo YS1, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60:954-63.
14. Rodrigues SG, Cárdenas A, Escorsell À, Bosch J. Balloon Tamponade and Esophageal Stenting for Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Semin Liver Dis*. 2019;39:178-194.
15. Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizzutti F, Toniutto P et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis*. 2017;49:121-137.
16. Qi X, Tian Y, Zhang W, Yang Z, Guo X. Covered versus bare stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:32-41.
17. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG et al. Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010; 362:2370-9.

18. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology*. 2019; 69:282-293.
19. Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, Ahmed M. Hospital volume and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology*. 2018; 67:690-699.
20. Bittencourt PL, Strauss E, Farias AQ, Mattos AA, Lopes EP. Variceal bleeding: Update of recommendations from the Brazilian Association of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54:349-355.
21. de Franchis R., Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743-52.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69:406-460.
23. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65:310-35.

15

Encefalopatia hepática – tratamento

Paulo de Tarso A. Pinto

1. INTRODUÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio funcional do cérebro, metabólico e potencialmente reversível^{1,2}. Embora possa ser uma complicação de doenças hepáticas agudas ou crônicas, ela é mais comumente associada à cirrose. A presente revisão tratará, então, da EH sintomática em cirróticos.

Os dois principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de EH são: a disfunção hepática intrínseca grave e/ou a presença de *shunts* portossistêmicos (sejam eles espontâneos, cirúrgicos, ou após a colocação de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico [TIPS]). Esses mecanismos impedem a remoção, pelo fígado, de substâncias intestinais tóxicas^{1,2}.

A classificação da EH, de acordo com a doença subjacente, é subdividida em tipos A, B e C (Tabela 15.1)³.

Nos pacientes com cirrose, a EH resulta comumente de fatores precipitantes, que levam a alterações no estado mental (Tabela 15.2)³.

O grau de alteração no estado mental da EH varia desde uma inversão no ritmo do sono até o coma profundo (Tabela 15.3)³.

A EH é subdividida em³:

- EH episódica;
- EH recorrente (episódios de EH dentro de 6 meses ou menos); e
- EH persistente (alterações neuropsiquiátricas persistentes intercaladas por episódios de EH evidentes).

Tabela 15.1 – Classificação da encefalopatia hepática de acordo com a doença subjacente³

Tipo	Nomenclatura	Subcategorias
A	Encefalopatia associada com insuficiência hepática aguda	
B	Encefalopatia associada com <i>shunts</i> portossistêmicos e nenhuma doença hepática intrínseca	
C	Encefalopatia associada a cirrose e hipertensão portal ou <i>shunts</i> portossistêmicos	Episódica, recorrente e persistente

Tabela 15.2 – Fatores precipitantes para o desenvolvimento da encefalopatia hepática³

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sangramento gastrointestinal ▪ Infecção / síndrome da resposta inflamatória sistêmica ▪ Insuficiência renal / distúrbios eletrolíticos ▪ Drogas psicotrópicas ▪ Aumento de ingestão proteica ▪ Constipação ▪ Etiologia desconhecida (20% a 30% dos casos)

Tabela 15.3 – Critérios de West Haven para encefalopatia hepática³

Covert	Mínima	Exame clínico sem alterações / Somente alterações nos testes psicométricos ou neuropsicológicos.
	Grau I	Alterações leves do comportamento e das funções cognitivas, como alternância do ritmo do sono, euforia ou ansiedade, piora na capacidade de soma ou subtração, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro “fácil”.
Overt	Grau II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de <i>flapping</i> .
	Grau III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do <i>flapping</i> .
	Grau IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

A EH não se difere clinicamente da encefalopatia de outras causas e, portanto, para seu diagnóstico há a necessidade da presença de uma doença hepática e/ou de *shunts* portossistêmicos^{1,2,3}.

A teoria mais aceita em relação à patogênese da EH é a de que substâncias nitrogenadas derivadas do intestino comprometem de modo adverso a função cerebral⁴. A principal substância implicada é a amônia.

Existem evidências crescentes de que um número de mecanismos fisiopatológicos coexiste para o desencadeamento da EH, mas não há dúvida de que uma concentração elevada de amônia é fundamental para a patogênese da EH⁴.

2. TRATAMENTO DA ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

No manejo da EH é importante^{3,5,6}:

- Identificar e corrigir qualquer (quaisquer) fator(es) precipitante(s);
- Afastar outras causas de piora na função cerebral, como: hematomas intracranianos, intoxicação por drogas, sepse, disfunção tireoidiana, hipoglicemia, hiperglicemia, encefalite, uremia, hipoxemia e hipercapnia;
- Avaliar a presença de sangramento digestivo, anormalidades metabólicas e infecções (devem-se solicitar hemoculturas e culturas de outros fluidos corpóreos, dependendo da avaliação clínica. Uma

paracentese diagnóstica é realizada em todos os pacientes com ascite. Pode-se considerar o uso empírico de antibióticos nos pacientes em coma hepático, enquanto aguardam-se os resultados das culturas, principalmente quando nenhum outro fator precipitante é identificado);

- Excluir o uso de sedativos como causa precipitante de EH;
- Administrar líquidos intravenosos. A insuficiência renal aguda devido à hipovolemia por vômitos, diarreia e uso excessivo de diuréticos é um precipitante comum da EH. Estudos recentes indicaram que a hiponatremia, embora assintomática, está associada com um alto risco de EH^{3,5,6}. Outros distúrbios eletrolíticos e acidobásico também precipitam a EH e devem ser corrigidos^{3,5,6}; Em pacientes incapazes de deglutir, ou com risco de aspiração, uma sonda nasogástrica pode ser usada para administrar terapias orais^{3,5,6};
- A profilaxia secundária após um episódio de EH. A profilaxia primária para prevenção de episódios de EH é indicada em cirróticos com fator(es) de risco importante(s) para desenvolver EH^{3,5,6}; e
- Observar que a EH recorrente e/ou intratável, associada com insuficiência hepática, é uma indicação para o transplante hepático (tx hepático)^{3,5,6}.

2.1. DIETA E SUPLEMENTOS DE AMINOÁCIDOS

No passado, a EH foi tratada colocando-se o paciente em dieta com restrição proteica, para reduzir-se a produção de amônia intestinal. Evidências recentes sugerem que a restrição proteica excessiva pode aumentar

os níveis de amônia sérica, em consequência da redução do metabolismo muscular desse produto tóxico. Além do mais, a restrição proteica piora o estado nutricional e não melhora a evolução da EH. Portanto, atualmente, recomenda-se uma dieta normoproteica para os pacientes com EH^{3,6}.

Deve-se oferecer pequenas refeições e suplementos nutricionais líquidos em intervalos regulares e um lanche noturno com carboidratos complexos. O jejum resulta em produção de glicose dos aminoácidos e também de amônia^{3,6}.

A alteração no metabolismo dos aminoácidos é uma das características da doença hepática avançada, ocorrendo redução dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e o aumento dos aminoácidos aromáticos (AAA). Acredita-se que essa alteração no metabolismo dos aminoácidos interfere na neurotransmissão cerebral, contribuindo, assim, na fisiopatogênese da EH⁴.

Os dados disponíveis relacionados ao suplemento de BCAA foram controversos em relação à melhora da EH. Vários estudos, com poucos pacientes, descreveram melhora dos graus da EH com a formulação oral de BCAA (BCAA endovenoso não foi eficaz na EH)³. Mais recentemente, dois estudos randomizados e controlados, com 820 pacientes, demonstraram que a administração de suplementos de BCAA a longo prazo reduziu as taxas de complicações da cirrose e a progressão da insuficiência hepática^{7,8}. O mecanismo desses benefícios é desconhecido.

Naqueles pacientes em que a ingesta proteica piora a EH podemos substituir as proteínas do peixe, do leite e da carne pelas proteínas de origem vegetal. Outra alternativa é usar o BCAA oral^{3,6}.

2.2. DISSACARÍDEOS NÃO ABSORVÍVEIS

A lactulose ou lactitol diminui a concentração de substratos amoniogênicos no lúmen colônico de duas maneiras: diminuindo o pH colônico pela produção de ácidos orgânicos em consequência da fermentação bacteriana e pelo mecanismo catártico osmótico.

A dose recomendada via oral de lactulose é de 15-45 mL (10-30 g) de 8 em 8 horas e a de lactitol é 10-60 g/dia (solução 15 mL = 10g) ajustadas para se alcançar duas ou três evacuações pastosas ao dia. Se o paciente está muito sonolento para deglutir, podem-se administrar essas e outras drogas por sonda nasogástrica (a presença de varizes esofágicas não é uma contraindicação a sua inserção).

Alguns centros têm boa experiência com enemas de lactulose, 1 a 3 L a 20%, de 6 em 6 horas, em pacientes que não toleram a via oral.

Embora existam poucas evidências da eficácia dos dissacarídeos não absorvíveis, a experiência clínica mundial coloca essas substâncias na primeira linha de tratamento^{1,3,5,6}.

2.3. ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos são usados para eliminar, seletivamente, os organismos produtores de urease do trato intestinal. Isso reduz a produção de amônia.

A neomicina, um aminoglicosídeo, com pouca absorção pelo tubo digestivo, é prescrita numa dose de 4-6 g/dia. Alguns estudos questionaram a sua eficácia^{9,10}. Pequenas quantidades dessa droga são absorvidas e seu uso a longo prazo está associado com nefrotoxicidade e ototoxicidade (irreversível). Não deve ser usada por mais de uma semana.

Num estudo com um pequeno número de pacientes, o metronidazol 800 mg/dia demonstrou eficácia em pacientes com EH¹¹.

A rifaximina (não disponível no Brasil), um derivado não absorvido da rifampicina, na dose de 550 mg duas vezes ao dia (via oral), demonstrou eficácia não somente no tratamento da EH aguda, mas, também, na presença de recidiva recorrente dessa encefalopatia. A rifaximina tem um excelente perfil de segurança, sendo mais bem tolerada que os dissacarídeos não absorvíveis^{3,12}.

2.4. ASPARTATO DE ORNITINA

O aspartato de ornitina (Lola) promove a remoção hepática de amônia, ao estimular a atividade hepática residual do ciclo da ureia e a síntese de glutamina, principalmente na musculatura esquelética. É administrada em infusão endovenosa (até 4 ampolas/dia) ou via oral (1 ou 2 envelopes/dia)³.

Um estudo recente demonstrou que a administração intravenosa de Lola (associada à lactulose e ceftriaxona) melhorou significativamente o grau de EH nos primeiros 4 dias em relação ao placebo, mas não no quinto dia. Portanto, a duração da infusão de Lola deve ser no máximo por 4 dias¹³.

Uma recente metanálise revelou evidência da eficácia de Lola, principalmente a formulação oral, em várias apresentações clínicas da EH (incluindo a EH mínima). Nessa metanálise a eficácia da Lola foi comparável aos dissacarídeos não absorvíveis¹⁴.

2.5. BENZOATO DE SÓDIO

O benzoato de sódio interage com a glicina para formar hipurato. A excreção renal de hipurato resulta na perda de amônia. No único estudo randomizado e controlado, esse composto foi tão eficaz quanto

a lactulose no tratamento da EH. A dose recomendada é de 5 g (via oral) duas vezes/dia, mas raramente os pacientes toleram mais do que 2 g duas vezes/dia, devido aos efeitos colaterais gastrintestinais¹⁵.

2.6. PROBIÓTICOS

O princípio da utilização de probióticos na EH é de povoar o lúmen colônico com bactérias não produtoras de urease, diminuindo assim a produção de amônia. Uma metanálise do banco de dados Cochrane concluiu que os probióticos parecem reduzir a concentração de amônia plasmática, quando comparados com o placebo. Mas não se pode determinar a sua eficácia na EH, analisando os estudos disponíveis¹⁶.

2.7. BROMOCRIPTINA

A deficiência na neurotransmissão dopaminérgica foi identificada em cirróticos com EH. Pacientes com EH crônica, persistente, com sinais extrapiramidais proeminentes e resistentes a outras drogas, podem se beneficiar com o uso do agonista da dopamina, a bromocriptina.

A dose inicial é de 2,5 mg/dia e aumentando se necessário para 5 mg duas vezes/dia. Houve descrição de ototoxicidade pelo seu uso. Não deve ser utilizada em pacientes com ascite, pois nessa situação o uso de bromocriptina associa-se com a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético¹⁷.

2.8. ZINCO

A deficiência de zinco pode fazer parte da patogênese da EH. A sua concentração sérica está reduzida nesses pacientes e correlaciona-se inversamente com os níveis sanguíneos de amônia. No entanto, os pou-

cos estudos controlados não demonstraram eficácia do uso do zinco na EH¹⁸.

2.9. FLUMAZENIL

Uma deficiência na neurotransmissão GABAérgica e um aumento na circulação de substâncias semelhantes a benzodiazepínicos foram identificados em pacientes com EH.

O flumazenil, um antagonista seletivo do receptor benzodiazepínico, em infusão endovenosa, pode produzir uma melhora transitória e de curta duração na EH, em alguns pacientes com cirrose. Entretanto, o flumazenil não tem um efeito significativo na recuperação ou na sobrevivência do paciente com EH. Portanto, não é recomendado para uso de rotina na EH¹⁹.

2.10. OCLUSÃO DE SHUNTS

Muitos pacientes com EH persistente apresentam evidências de *shunts* portosistêmicos (SPS) expressivos. Esses doentes, em geral, têm uma função hepática preservada, mas não respondem ao tratamento padrão da EH²⁰.

Em doentes com episódios recorrentes de EH e com classificação de *Child-Pugh* < 13 pontos devemos considerar a embolização dos SPS. Recomenda-se a ligadura elástica pré-embolização das varizes esofágicas^{3,21,22}.

A inserção de um TIPS é complicada, em uma minoria de paciente, pelo desenvolvimento de EH persistente e de difícil tratamento. Nessa situação, pode-se reduzir o diâmetro da endoprótese usada no TIPS ou mesmo ocluí-la⁶.

2.11. TRANSPLANTE HEPÁTICO

O desenvolvimento da EH tem um impacto negativo na sobrevivência dos pacientes

com cirrose. A EH não é considerada, por si só, uma indicação para o tx hepático a menos que seja associado a grave disfunção hepática. No entanto, ocorrem casos em que a EH compromete acentuadamente a qualidade de vida e, também, não melhora com o tratamento. Esses pacientes são candidatos ao tx hepático mesmo se tiverem uma função hepática preservada^{1,3,6}.

É importante lembrar que grandes SPS podem causar distúrbios neuropsiquiátricos e EH persistente mesmo após o tx hepático. Portanto, os SPS devem ser identificados e, se expressivos, embolizados antes ou durante o tx hepático³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cash WJ, McConville P, McCormick PA, et al. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *Q J Med* 2010;103:9-16.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – definitions, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Viena, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
3. Vilstrup H, Amodio P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practices guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-35.
4. Toris GT, Bikis CN, Tsourouflis GS, et al. Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment. *Med Sci Monit* 2011;17(2):RA 53-63.
5. Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacoth* 2010;11(8):1317-27.
6. Cárdenas A, Gínes P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011;60:412-21.
7. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched – chain aminoacid granules on event – free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(7):703-13.
8. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched – chain aminoacids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124(7):1792-801.
9. Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterol* 1992;39:542-45.
10. Blanc P, Daures JP, Liautard J, et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1063-68.
11. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23(1):1-7.
12. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362(12):1071-81.
13. Sidhu SS, Sharma BC, et al. L-Ornithine in bouts of overt encephalopathy. *Hepatology* 2018;67:700-710.
14. Butterworth RF, McPhail MJW, et al. L Ornithine L Aspartate (Lola) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: results result of randomized controlled trials and meta analysis. *Drugs* 2019;79(suppl1):S31-37.
15. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, et al. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double–blind randomized trial. *Hepatology* 1992;16:138-44.
16. McGee RG, Bakens A, Wiley K, et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Sys Rev* 2011 nov 9;11:CD 008716.
17. Morgan MY, Jakobovits AW, James IM, et al. Successful use of bromocriptine in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1980;78:663-70.

18. Riggio O, Aristo F, Merli M. et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy: results of a double-blind crossover trial. *Dig Dis Sci* 1991;36(9):1204-8.
19. Als-Nielsen B, Gluud LL. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD 002798.
20. Riggio O, Efrati C, Calalano C, et al. High prevalence of spontaneous portosystemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005;42:1158-1165.
21. Kuramitsu T, Komatsu M, Matsudaira N, et al. Portal-systemic encephalopathy from a spontaneous gastrosplenic shunt diagnosed by three-dimensional computed tomography and treated effectively by percutaneous vascular embolization. *Liver* 1998;18(3):208-12.
22. Laleman W, Simon – Talero M, Maleux G, et al. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: A multicenter survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57: 2448- 2457.

16

Diagnóstico diferencial da ascite

André Torres
Carlos Terra
Mayara Malta Folly
Mariana Silva de Oliveira

INTRODUÇÃO

Um número relativamente grande de doenças pode levar à formação de ascite e o seu diagnóstico diferencial frequentemente constitui importante desafio médico. As ascites podem ser genericamente divididas em dois grupos segundo a participação do peritônio na sua formação. O primeiro grupo inclui aquelas doenças nas quais a ascite se forma a partir do envolvimento direto do peritônio no processo patológico. Esse envolvimento peritoneal pode ser primário ou resultante de um processo sistêmico e as principais causas são a peritonite tuberculosa, as neoplasias peritoneais, as vasculites e a doença de Whipple. No segundo grupo, no qual a ascite se forma sem a participação direta do peritônio no processo patológico, estão incluídas as doenças relacionadas à hipertensão portal e hipoalbuminemia bem como mixedema, pancreatites crônicas, doenças do sistema linfático regional, doenças ovarianas e insuficiência renal crônica. Em nosso meio a causa mais frequente de ascite é a cirrose, seguida pelas neoplasias peritoneais e com menor frequência a tuberculose e a

insuficiência cardíaca congestiva. A ascite associada a hipertensão portal responde por aproximadamente 90% de todos os casos de ascite^{1,2}, mas frequentemente está associada a outras doenças, e por esse motivo centraremos nossas atenções no diagnóstico diferencial dessas condições (Tabela 16.1).

DETECÇÃO

Estabelecer o diagnóstico da presença de ascite quando há moderada a acentuada quantidade de fluido na cavidade peritoneal habitualmente não constitui problema para o médico. Diferentes manobras do exame clínico auxiliam na detecção de ascite. À inspeção pode-se perceber um abdome globoso na posição ortostática com abaulamento dos flancos na posição supina. Durante a percussão do abdome nota-se não só a macicez na região dos flancos em posição supina, mas de maneira mais específica para o diagnóstico de ascite, percebe-se que a percussão se torna timpânica à medida que variamos o decúbito do paciente de supino para lateral. É a chamada macicez móvel de decúbito. Outra manobra semiológica disponível é

o chamado “sinal do piparote”. Consiste na aplicação de um leve golpe em um dos flancos do paciente enquanto a outra mão do examinador encontra-se espalmada no flanco contra-lateral. Se há ascite volumosa percebe-se nessa mão um choque produzido pela onda líquida gerada com o golpe inicial. Essa é uma manobra com grande especificidade para o diagnóstico de ascite, porém carece de melhor sensibilidade, uma vez que só é positiva em ascites de grande volume. O chamado sinal da poça (percussão do abdome com o paciente com os joelhos e cotovelos apoiados no leito, deixando o abdome pendente), que pretenderia detectar ascites de pequeno volume, vem sendo progressivamente abandonado como manobra semiológica, por incômodo e por um estudo prospectivo que confirmou não ter esse sinal melhor relação sensibilidade-especificidade para o diagnóstico de ascite que outros sinais semiológicos⁴. Nesse estudo também se demonstrou que a relação entre sensibilidade e especificidade do exame físico para detecção de ascite foi de apenas 58%. Os resultados desse estudo permitem concluir que o exame físico tem limites definidos

no diagnóstico preciso da ascite leve a moderada. Por outro lado, ele confirma que a ultrassonografia é um método muito sensível no diagnóstico das ascites de pequeno volume, podendo estabelecer o diagnóstico em volumes tão baixos como 100mL. Além disso, a ultrassonografia apresenta vantagens adicionais sobre outros métodos diagnósticos, como o auxílio na definição da causa da ascite a partir de informações sobre as estruturas intra-abdominais, o baixo custo, a não utilização de radiação e a ampla disponibilidade.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial das ascites é habitualmente realizado a partir de uma análise pormenorizada de diferentes variáveis clínicas, epidemiológicas, radiológicas e laboratoriais. Esse capítulo não pretende discutir cada exame que deve ser realizado de forma rotineira e sistematizada a pacientes com ascite. Nosso objetivo é tecer alguns comentários específicos sobre determinadas características da ascite que podem ajudar o médico na elaboração diagnóstica. A seguir discutiremos sobre essas características em diferentes contextos clínicos.

Tabela 16.1 – Causas de ascite

Cirrose	84%
Cardiogênico	2,7%
Misto com hipertensão portal (cirrose associada a tuberculose peritoneal, câncer, pancreatite ou síndrome nefrótica)	8,5%
Carcinomatose peritoneal	2,4%
Tuberculose peritoneal	0,7%
Pancreatite	0,4%
Outras	0,2%

Adaptado de Runyon, Montano³

I. ASCITE HEPATÓGENA

Tradicionalmente a ascite hipertensiva portal é definida como transudato com uma concentração de proteína total no líquido ascítico (PTLA) inferior a 2,5 g/dL. É importante observar, entretanto, que a população de pacientes com cirrose e ascite não é homogênea com relação às características do líquido ascítico. A PTLA pode variar significativamente, e até 30% dos pacientes com cirrose sem outras complicações têm uma concentração de proteína total superior a 3,0 g/L⁵⁻⁷. Também é importante recordar que a terapia diurética tem o potencial de aumentar a PTLA⁸. Comparado com a PTLA, o gradiente soro-líquido ascítico de albumina (GASA), um índice da diferença de pressão oncótica soro-ascite, discrimina significativamente melhor as ascites hipertensivas portais das outras formas de ascite⁹. Assim, um gradiente superior a 1,1 g/dL reflete de forma muito acurada o diagnóstico de ascite decorrente de hipertensão portal. O Quadro 16.1 exemplifica as causas de ascite mais frequentemente associadas a um GASA maior ou menor que 1,1 g/dL.

A contagem celular no líquido ascítico de pacientes com cirrose sem peritonite bacteriana espontânea habitualmente é inferior a 300 leucócitos/mm³. Entretanto, em aproximadamente 10%-15% dos casos essa contagem é superior a 500 células e em 5% dos casos pode ser maior que 1000 leucócitos/mm³^{6,10,11}. Na ausência de infecção do líquido ascítico os leucócitos mononucleares predominam, respondendo por mais de 70% dessas células. Por outro lado, em pacientes com peritonite bacteriana espontânea (PBE) o líquido ascítico contém mais de 500 células/mm³ com 70% ou mais correspondendo a polimorfonucleares^{10,12}. De

forma semelhante ao que acontece com a concentração de proteínas no líquido ascítico, a concentração de leucócitos no líquido ascítico aumenta durante o tratamento com diuréticos. A concentração de polimorfonucleares, entretanto, não se altera¹³. A concentração de hemácias no líquido ascítico dos pacientes com cirrose costuma ser inferior a 1000 células/mm³. Entretanto, em cerca de 2% dos pacientes cirróticos o líquido ascítico pode conter mais de 50000 células/mm³ (hematócrito do líquido ascítico \approx 0,5%), e ser considerado hemorrágico⁹.

O pH e a concentração de lactato no líquido ascítico não infectado costumam ser similares aos valores obtidos no plasma¹⁴. Já nos casos de PBE o pH se reduz e a concentração de lactato aumenta significativamente^{15,16}.

O líquido ascítico dos pacientes com cirrose apresenta marcadas alterações relacionadas a diferentes proteínas envolvidas na coagulação. A concentração de produtos da

Quadro 16.1 – Classificação da ascite conforme o gradiente soro-ascite de albumina (GASA).

GRADIENTE SORO-ASCITE \geq 1,1 g/dL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrose ▪ Hepatite alcoólica ▪ Metástases hepáticas ▪ Insuficiência cardíaca ▪ Pericardite constrictiva ▪ Síndrome de Budd-Chiari ▪ Trombose de veia porta
GRADIENTE SORO-ASCITE $<$ 1,1 g/dL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinomatose peritoneal ▪ Tuberculose peritoneal ▪ Pancreatite ▪ Serosite ▪ Síndrome Nefrótica

degradação do fibrinogênio, de ativadores do plasminogênio e de monômeros da fibrina é mais elevada que no plasma^{17,18}, sugerindo a ocorrência de fibrinólise e coagulação intraperitoneal. De fato, em aproximadamente 1,5% dos pacientes tratados com *shunts* peritônio-venosos para tratamento da ascite ocorre uma coagulopatia pós-*shunt* similar à coagulação intravascular disseminada com plaquetopenia, tempo de protrombina alargado, redução na concentração de fibrinogênio e aumento na concentração plasmática dos produtos de degradação da fibrina. Essa coagulopatia é clinicamente relevante em até 50% desses pacientes, requerendo a retirada ou oclusão da prótese¹⁹.

Uma importante característica do líquido ascítico da cirrose é a sua alta concentração de fator de necrose tumoral e de interleucina-6, que pode chegar a ser 100 vezes superior a sua concentração plasmática^{20,21}. Nos casos de PBE essas concentrações podem ser bastante mais elevadas²². Um possível estímulo para a produção aumentada de citocinas inflamatórias no líquido ascítico dos pacientes com cirrose seria a passagem de produtos bacterianos da luz intestinal em direção aos linfonodos regionais, circulação sanguínea e líquido ascítico, em um fenômeno conhecido como translocação bacteriana.

Convém recordar que outras causas de ascite hepatógena como hepatite alcoólica, hepatite fulminante e infiltração metastática do fígado têm características bioquímicas e citológicas similares.

II. ASCITE NEOPLÁSICA

Embora muito se fale da característica hemorrágica da ascite neoplásica, apenas 10% dos casos de ascite causadas por neoplasias são macroscopicamente hemorrági-

cas²³. Os métodos mais frequentemente utilizados para diferenciar a ascite neoplásica daquelas causadas por hipertensão portal são o teor de proteína e o exame citológico do líquido ascítico. Diferente das ascites hipertensivas portais, as ascites causadas por neoplasias têm alto teor proteico, com a concentração de proteínas totais geralmente superando 3,0 g/dL e GASA < 1,1 mg/dL. Com respeito ao exame citológico tradicional, uma importante limitação é a necessidade de que grandes quantidades de líquido ascítico sejam estudadas. Em razão dos volumes habitualmente grandes de líquido acumulado nas ascites neoplásicas as células ficam muito dispersas no líquido ascítico dificultando sua identificação e reduzindo a sensibilidade do método. Quando quantidades adequadas de líquido estão disponíveis para estudo, a exatidão do método, definida pela relação sensibilidade/especificidade, varia de 60%-90%²⁴. O uso de técnicas de imuno-histoquímica com anticorpos contra diferentes marcadores tumorais permite não só um aumento do rendimento do método, mas também a diferenciação entre distintos tipos de tumores²⁵.

Nas ascites neoplásicas as concentrações de colesterol e de LDH são maiores no líquido ascítico que no plasma, fato que não ocorre na ascite da hipertensão portal. Portanto, em razão da simplicidade e baixo custo desses métodos, eles também podem ser utilizados no diagnóstico diferencial entre essas duas condições.

Por fim, naqueles casos em que os métodos anteriores não foram suficientes para elucidar o diagnóstico da causa da ascite, a laparoscopia com biópsia direta do peritônio constitui importante ferramenta para o diagnóstico da ascite maligna²⁶.

III. ASCITE TUBERCULOSA

A ascite tuberculosa pode ser suspeitada a partir de achados ultrassonográficos como podem ser o espessamento peritoneal difuso, presença de finas septações com *debris* flutuando no líquido ascítico, espessamento da região ileocecal, aumento dos linfonodos retroperitoneais, abscessos e aderências²⁷.

O líquido ascítico na peritonite tuberculosa costuma ter alto teor proteico (superior a 3,0 g/dL, habitualmente), GASA < 1,1 mg/dL, e predomínio de mononucleares na contagem celular. Diferente do que ocorre em material pulmonar, onde a positividade da citologia com a coloração de Ziehl-Nielsen é superior a 70%, no líquido ascítico a citologia para identificação do bacilo álcool-ácido resistente é frequentemente negativa. Embora a cultura possa ser positiva em até 80% dos casos quando se utiliza ao menos 1 litro de líquido centrifugado, com as técnicas usuais de cultivo podem ser necessárias várias semanas até que se obtenha um resultado definitivo²⁸.

A atividade de adenosina deaminase (ADA) no líquido ascítico demonstrou ser um método simples e confiável na diferenciação entre a tuberculose peritoneal e outras causas de ascite^{29,30}. A sensibilidade e especificidade do método são superiores a 90%³⁰⁻³² e o valor preditivo positivo e negativo são 72% e 100%, respectivamente³¹. A concentração de ADA no líquido ascítico de pacientes com tuberculose peritoneal correlaciona-se diretamente com o teor de proteína no líquido ascítico. Portanto, é importante estar atento para a possibilidade de resultados falso-negativos em pacientes cirróticos com tuberculose peritoneal³³.

Algumas vezes se faz necessária a utilização de métodos mais invasivos para que se

estabeleça o diagnóstico de peritonite tuberculosa. Dentre esses métodos se sobressai a laparoscopia com biópsia peritoneal direta³⁴. Esse método permite a realização do diagnóstico em mais de 80% dos casos através da histologia, possibilitando adicionalmente a realização de procedimentos microbiológicos como a citologia e a cultura³⁵.

A detecção do DNA do *Mycobacterium tuberculosis* por técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido ascítico parece ser tão sensível como a cultura do líquido, porém faltam estudos controlados que confirmem o seu valor.

IV. ASCITE POR BLOQUEIO PÓS-SINUSOIDAL AO FLUXO SANGUÍNEO HEPÁTICO

As ascites relacionadas à hipertensão portal pós-sinusoidal habitualmente apresentam uma concentração de proteína total elevada no líquido ascítico com baixo gradiente soro-ascite de albumina. A concentração de desidrogenase láctica, colesterol e adenosina deaminase é inferior nas ascites por obstrução ao fluxo sanguíneo hepático quando comparada com aquelas nas ascites neoplásicas ou por tuberculose peritoneal.

Quando a obstrução ao fluxo sanguíneo hepático é decorrente de uma cardiopatia, quase sempre há um conjunto de achados semiológicos relacionados à insuficiência cardíaca direita e/ou congestiva. É importante recordar que na pericardite constrictiva os sinais clássicos de falência do coração esquerdo estão ausentes. Obstruções ao fluxo hepático ao nível da veia cava inferior costumam levar a uma rica circulação colateral do tipo cava na parede abdominal e esse achado chama a atenção do médico para esse diagnóstico, que de outra forma pode

ser estabelecido pela venocavografia inferior convencional ou realizada por tomografia computadorizada/ressonância magnética.

O diagnóstico diferencial entre a ascite relacionada com a síndrome de Budd-Chiari e a relacionada com a cirrose nem sempre é fácil. Isso ocorre fundamentalmente porque o teor de proteínas do líquido ascítico pode ser baixo como resultado do fenômeno da capilarização dos sinusoides hepáticos, que ocorre frequentemente nesses pacientes e impede a passagem de proteínas. Além disso, pacientes com Budd-Chiari podem apresentar alguns achados típicos do paciente com cirrose como plaquetopenia, varizes de esôfago e testes de função hepática alterados.

V. OUTROS TIPOS DE ASCITE

Pacientes com pancreatite crônica podem sofrer ruptura do ducto pancreático ou de um pseudocisto pancreático, permitindo a passagem de fluido da glândula diretamente à cavidade peritoneal³⁶. Esse é o mecanismo fisiopatogênico básico da chamada ascite pancreática, que se caracteriza por apresentar elevados teores de amilase e lipase. A concentração proteica no líquido ascítico costuma ser superior a 3,0g/dL e a contagem leucocitária pode variar entre 100 e mais de 1000/mm³ com predomínio de mononucleares³⁷. O diagnóstico diferencial com outros tipos de ascite pode ser facilitado pelo uso dos métodos de imagem apropriados ao diagnóstico da patologia pancreática.

A passagem de bile para a cavidade peritoneal pode ocorrer em consequência de diferentes fatores. O pós-operatório de cirurgia biliar e de outros procedimentos diagnósticos (biópsia hepática, por exem-

plo) e o trauma com lesão da árvore biliar são condições que podem determinar a passagem de bile para a cavidade abdominal com subsequente formação de ascite. O marco diagnóstico é um líquido ascítico de coloração esverdeada com alto teor de bilirrubina, cuja concentração no líquido ascítico é sempre superior à concentração plasmática³⁸.

A ascite quilosa se caracteriza por apresentar uma alta concentração de quilomícrons ricos em triglicerídeos. O seu diagnóstico é baseado em uma concentração de triglicerídeos no líquido ascítico superior àquela encontrada no plasma, com valores, não raro, superiores a 1000mg/dL³⁹. As anormalidades primárias do sistema linfático e a obstrução linfática consequente a neoplasias (especialmente o linfoma) são as causas mais comuns em adultos. Em crianças as má-formações congênitas do sistema linfático (estenoses, atresias e cistos) são as principais causas³⁹. Ascite quilosa é uma manifestação rara na cirrose. Algumas vezes ela pode ocorrer espontaneamente ou no pós-operatório da cirurgia de *shunt* esplenorrenal, e acredita-se que o mecanismo fisiopatogênico nessa situação seja por ruptura de linfáticos esplâncnicos causada por aumento da pressão dentro dos vasos linfáticos no primeiro caso e por lesão iatrogênica no segundo⁴⁰.

A ascite nefrogênica ocorre em cerca de 5% dos pacientes submetidos à terapia dialítica crônica e seu mecanismo fisiopatogênico é desconhecido⁴¹. O teor de proteína no líquido costuma ser superior a 3,0 g/dL e a contagem celular é variável. A atividade de desidrogenase láctica costuma ser inferior à do plasma e biópsia peritoneal mostra inflamação mínima. O diagnóstico

de ascite nefrogênica é de exclusão e deve ser suspeitado em um paciente portador de insuficiência renal crônica em programa de diálise ambulatorial que apresenta ascite não explicável por outras causas.

O mixedema é uma causa infrequente de ascite, que tem patogenia desconhecida e apresenta como característica principal um líquido ascítico gelatinoso com concentração de proteínas muito elevada.

Por último, nos parece importante tecer breves comentários sobre uma peculiar forma de apresentação da ascite que ocorre nos pacientes com cirrose, qual seja, o hidrotórax hepático. Ele se manifesta sob a forma de derrame pleural em pacientes cirróticos sem doença pulmonar, pleural ou cardíaca primária e ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com cirrose e ascite⁴². A presença concomitante de ascite é a regra e quase sempre ele ocorre do lado direito. A sua patogênese envolve a passagem do líquido ascítico do abdome em direção ao espaço pleural através de defeitos adquiridos no diafragma^{43,44}. O gradiente de pressão entre a cavidade abdominal (pressão positiva) e a cavidade pleural (pressão negativa) determina que o fluido migre em direção ao espaço pleural. Em situações em que a velocidade de transporte do líquido ascítico para o espaço pleural iguale a produção de ascite, o hidrotórax hepático ocorre sem ascite detectável⁴⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berner CDJ, Riggs S, Fred HL. Diagnostic Probabilities in Patients with Conspicuous Ascites. *Archives of Internal Medicine*, 1964. 5(113): p. 687-690.
- Mattos AA. Diagnóstico diferencial das ascites. 1994: Fundo Editorial BYK. p. 49-71.
- Runyon BA et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Annals of internal medicine*, 1992. 117(3): p. 215-220.
- Cattau EL et al. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA*, 1982. 247(8): p. 1164-1166.
- Sampliner RE e FL Iber. High protein ascites in patients with uncomplicated hepatic cirrhosis. *Am J Med Sci*, 1974. 267(5): p. 275-9.
- Wilson JA et al. Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci*, 1979. 24(8): p. 645-8.
- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. *J Lab Clin Med*, 1983. 102(2): p. 260-73.
- Runyon BA e DE Van Epps. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*, 1986. 6(3): p. 396-9.
- Rector WG, Jr. e TB Reynolds. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. *Am J Med*, 1984. 77(1): p. 83-5.
- Conn HO e JM Fessel. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: variations on a theme. *Medicine (Baltimore)*, 1971. 50(3): p. 161-97.
- Bar-Meir S, E Lerner, e H O Conn. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis Sci*, 1979. 24(2): p. 136-44.
- Hoefs JC e BA Runyon. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dis Mon*, 1985. 31(9): p. 1-48.
- Hoefs JC. Increase in ascites white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 1981. 1(3): p. 249-54.
- Gitlin N, JL Stauffer e RC Silvestri. The pH of ascitic fluid in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 1982. 2(4): p. 408-11.

15. Garcia-Tsao G, HO Conn, e E Lerner. The diagnosis of bacterial peritonitis: comparison of pH, lactate concentration and leukocyte count. *Hepatology*, 1985. 5(1): p. 91-6.
16. Stassen WN et al. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid. Evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, pH, and lactate concentration, alone and in combination. *Gastroenterology*, 1986. 90(5 Pt 1): p. 1247-54.
17. Hoefs J, T Barnes, e P. Halle. Intraperitoneal coagulation in chronic liver disease ascites. *Dig Dis Sci*, 1981. 26(6): p. 518-22.
18. Buo L et al. The fibrinolytic system in human ascites. *Scand J Gastroenterol*, 1995. 30(11): p. 1101-7.
19. LeVeen HH et al. Coagulopathy post peritoneovenous shunt. *Ann Surg*, 1987. 205(3): p. 305-11.
20. Zeni F et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*, 1993. 17(2): p. 218-23.
21. Bac DJ et al. High interleukin-6 production within the peritoneal cavity in decompensated cirrhosis and malignancy-related ascites. *Liver*, 1995. 15(5): p. 265-70.
22. Navasa M et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*, 1998. 27(5): p. 1227-32.
23. Runyon BA, JC Hoefs, e TR Morgan. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*, 1988. 8(5): p. 1104-9.
24. Garcia LW, BS Ducatman, e HH Wang. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol*, 1994. 7(6): p. 665-8.
25. Arroyo V, TC, Ruiz-del-Arbol L. Pathogenesis, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*, ed. e. Rodes J BBJARJRM. 2007: Blackwell Publishing.
26. Chu CM, et al. The role of laparoscopy in the evaluation of ascites of unknown origin. *Gastrointest Endosc*, 1994. 40(3): p. 285-9.
27. Lundstedt C et al. Imaging of tuberculosis. II. Abdominal manifestations in 112 patients. *Acta Radiol*, 1996. 37(4): p. 489-95.
28. Shakil AO et al. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a case control study. *Am J Med*, 1996. 100(2): p. 179-85.
29. Martinez-Vazquez JM et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Gut*, 1986. 27(9): p. 1049-53.
30. Voigt MD et al. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. *Lancet*, 1989. 1(8641): p. 751-4.
31. Brant CQ et al. The value of adenosine deaminase (ADA) determination in the diagnosis of tuberculous ascites. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1995. 37(5): p. 449-53.
32. Burgess LJ, CG Swanepoel, e JJ Taljaard. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2001. 81(3): p. 243-8.
33. Hillebrand DJ et al. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology*, 1996. 24(6): p. 1408-12.
34. Bhargava DK et al. Peritoneal tuberculosis: laparoscopic patterns and its diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol*, 1992. 87(1): p. 109-12.
35. González MA et al. Peritoneal tuberculosis. The characteristics of a not infrequent tuberculosis site. *Revista clinica espanola*, 1992. 190(8): p. 393-397.
36. Sankaran S e A J Walt. Pancreatic ascites: recognition and management. *Arch Surg*, 1976. 111(4): p. 430-4.
37. Boyer TD, AM Kahn, e TB Reynolds. Diagnostic value of ascitic fluid lactic dehydrogenase, protein, and WBC levels. *Arch Intern Med*, 1978. 138(7): p. 1103-5.

38. Ackerman NB, LF Sillin, e K Suresh. Consequences of intraperitoneal bile: bile ascites versus bile peritonitis. *Am J Surg*, 1985. 149(2): p. 244-6.
39. Press OW, NO Press e SD Kaufman. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med*, 1982. 96(3): p. 358-64.
40. Rector WG, Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*, 1984. 6(4): p. 369-72.
41. Hammond TC e MA Takiyyuddin. Nephrogenic ascites: a poorly understood syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1994. 5(5): p. 1173-7.
42. Lieberman FL et al. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med*, 1966. 64(2): p. 341-51.
43. Lieberman FL e RL Peters. Cirrhotic hydrothorax. Further evidence that an acquired diaphragmatic defect is at fault. *Arch Intern Med*, 1970. 125(1): p. 114-7.
44. Singer JA, MM Kaplan e RL Katz. Cirrhotic pleural effusion in the absence of ascites. *Gastroenterology*, 1977. 73(3): p. 575-7.

Nódulo hepático no paciente não cirrótico

Henrique Sérgio Moraes Coelho
Romulo Varella de Oliveira
Juliana Alves Costa Arruda

INTRODUÇÃO

Os achados de uma lesão sólida hepática são um desafio para o clínico. A definição de nódulo hepático refere-se a lesões focais do fígado sólidas com tamanho menor que 5 cm. Acima deste tamanho, os radiologistas descrevem estas lesões como massas. Existem diversas situações clínicas com que os clínicos e hepatologistas se defrontam na prática médica que exigem a investigação de um nódulo hepático. A mais comum delas é o aparecimento de uma lesão focal hepática em exame de imagem num paciente saudável que realizou uma ultrassonografia abdominal (US) para esclarecer um sintoma possivelmente relacionado ao fígado e vesícula biliar (p.ex., cólica biliar, dor no hipocôndrio direito). Outras vezes (não é incomum) a US é feita como exame rotineiro em um *check-up* e um ou mais nódulos são visualizados. Há situações inclusive em que a US é realizada com indicação duvidosa (ex: alteração do hábito intestinal, meteorismo), mas uma lesão focal é visualizada.

Raramente um evento clínico agudo como um hemoperitônio permite o diagnóstico de um ou mais nódulos hepáticos

como no caso do adenoma roto. Uma situação diferente é daquele paciente com hepatopatia crônica previamente desconhecida que apresenta uma grande massa hepática sintomática. Outro cenário, este bastante frequente, é o aparecimento de nódulo hepático em um paciente com cirrose hepática (CH) quase sempre maligno, mas que não será o assunto desta revisão.

Em geral quanto menor o nódulo, maior a dificuldade de diagnóstico, ou seja, menor a capacidade de discriminação entre as diferentes lesões. As lesões hepáticas de grande diâmetro e as lesões císticas em geral não oferecem grande dificuldade diagnóstica. Neste capítulo discutiremos o diagnóstico diferencial das principais lesões benignas e malignas que se apresentam como nódulos hepáticos no método de imagem. Faremos um breve comentário sobre as principais etiologias e posteriormente discutiremos uma sequência de investigação diagnóstica e tratamento nos restringindo às lesões benignas muito comuns em fígado normal e breves comentários sobre o câncer do fígado em pacientes não cirróticos.

1. LESÕES BENIGNAS DO FÍGADO

Em geral surgem em indivíduos previamente saudáveis e são diagnosticadas, na imensa maioria, em um exame ultrassonográfico solicitado com outra finalidade. Serão discutidas aqui apenas as lesões sólidas.

Estas lesões podem se originar do hepatócito (p.ex.: adenoma, esteatose focal) do tecido mesenquimal como, por exemplo, os hemangiomas, ou mesmo de hiperplasia do tecido hepático por alterações vasculares, levando a alterações nodulares (tumor-simile) como a hiperplasia nodular focal. Elas podem se manifestar como nódulos únicos ou múltiplos nódulos e até mesmo pode haver duas lesões benignas distintas no mesmo fígado. Descreveremos as principais manifestações clínicas e radiológicas dos hemangiomas, dos adenomas hepatocelulares, da hiperplasia nodular focal e da esteatose focal.

a) Hemangiomas

É a neoplasia benigna sólida mais comum do fígado, com prevalência em necropsia de 0,4% a 20% em diferentes séries. São lesões de natureza vascular, consistindo de espaços cheios de sangue (ectasia) de tamanho variado, envolvidos por endotélio plano em um estroma fibroso. Frequentemente é uma lesão assintomática e solitária (>90% dos casos). Mais comum no lobo direito, em segmentos posteriores e com disposição subcapsular. Raramente pode ser sintomática devido a crescimento rápido, trombose ou infarto, resultando em distensão e inflamação da cápsula hepática. Elas podem ser de vários tamanhos e são consideradas gigantes quando excedem 10 cm. Apresentam morfologia redonda ou oval, localizando-se com maior frequência

nos segmentos posteriores do lobo direito. Raramente podem provocar uma síndrome denominada Kasabach-Merritt provocando coagulopatia de consumo com plaquetopenia e hipofibrinogenemia. Em geral, está associada a hemangiomas cavernosos gigantes. Hemorragia é uma rara, porém grave complicação. A história natural é extremamente benigna, não sendo indicada cirurgia para ressecção destas lesões, exceto nos raríssimos casos sintomáticos. O clínico não deve atribuir sintomas digestivos altos a hemangiomas. O hemangioma é tipicamente hiperecoico ao US (Figura 17.1), mas como existem lesões malignas hiperecoicas, habitualmente é recomendado outro método de imagem para confirmação, com estudo dinâmico após a administração de contraste venoso (TC ou RM). Tipicamente os hemangiomas apresentam um padrão de impregnação de contraste semelhante nos dois métodos citados, caracterizado por impregnação nodular periférica, descontínua, de evolução centrípeta, tornando-se homogênea em fase tardia (Figura 17.2). A RM oferece mais segurança no diagnóstico pois, na sequência em T2, o hemangioma apresenta-se hiperintenso (com brilho), o que reforça o diagnóstico mesmo em situação onde a impregnação não é tão típica (Figura 17.3), como nos hemangiomas maiores que 5 cm, onde pode existir uma área central de degeneração cística/necrótica que não se impregna pelo contraste. Os hemangiomas pequenos (menores que 2 cm) podem mostrar intensa e homogênea captação do contraste na fase arterial, mas que também são marcadamente hiperintensos em T2, favorecendo, à RM, o diagnóstico diferencial com as demais lesões hipervasculares do fígado (Figuras 17.1, 17.2 e 17.3).

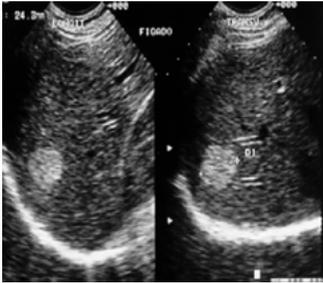


Figura 17.1 – Hemangioma é tipicamente hiperecoico ao USG.

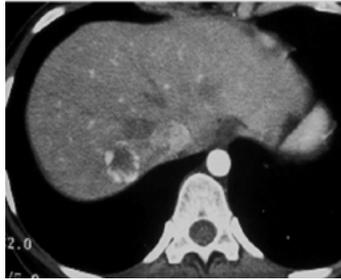


Figura 17.2 – Na tomografia computadorizada apresenta-se usualmente como uma lesão hipodensa, com realce pelo contraste de aspecto nodulariforme periférico na fase arterial, de evolução centrípeta.



Figura 17.3 – Na ressonância magnética apresenta tipicamente um marcado hipersinal na sequência pesada em T2.

Os hemangiomas não tendem a crescer de tamanho, não têm potencial de malignidade e deste modo, principalmente os menores, que são em grande maioria, não necessitam de exames periódicos. Raramente os hemangiomas maiores de 10 cm podem ter indicação cirúrgica quando por sua localização possam provocar compressões vasculares ou sintomas de dificuldade de esvaziamento gástrico por compressão. Ainda assim muitos destes sintomas são aliviados com medicamentos, tornando a cirurgia dispensável. Uma rara manifestação associada a grandes hemangiomas ou hemangiomatose múltipla é a síndrome de Kasabach-Merritt, que consiste em coagulopatia de consumo e plaquetopenia, podendo ser corrigida pela hepatectomia do(s) segmento(s) acometido(s). Uma complicação extremamente rara é a hemangiomatose múltipla acometendo todo o fígado, levando a um extremo aumento do fígado e aumento do volume abdominal com desconforto acentuado. Estes casos não são passíveis de correção por hepatectomia devido ao acometimento bilateral, e nestas

situações o único tratamento possível é o transplante hepático (Figuras 17.4 e 17.5).



Figura 17.4 – Abaulamento abdominal direito devido à massa hepática.



Figura 17.5 – Visão laparoscópica de nodulação hepática.

b) Adenoma hepatocelular

É uma neoplasia benigna do fígado, pouco frequente, que se origina de um fígado normal. As células que compõem a lesão parecem hepatócitos normais, frequentemente com gordura ou glicogênio, e são dispostas em placas regulares com 3 células em espessura. É mais comum em mulheres entre 15 e 45 anos e principalmente naquelas com história de uso de contraceptivos ou esteroides anabólicos. Uma série de casos está associada à glicogenose hepática onde geralmente são múltiplos ou à síndrome metabólica e obesidade. Quando existem múltiplos adenomas (> 10), a condição é chamada adenomatose hepática, que é ligada à presença de glicogenose, mas que pode ocorrer também em pacientes normais com alterações genéticas específicas. Os adenomas apresentam como uma das complicações a degeneração hemorrágica que pode ocasionar dor abdominal, hipotensão arterial e até mesmo choque. Isto geral-

mente ocorre em adenomas com mais de 5 cm. Transformação maligna é rara e mais comum também em adenomas maiores que 5 cm. Ocorre também em homens independentemente do tamanho e está associada a desarranjo molecular, com mutações da betacatenina, formação histológica pseudoglandular e atipias celulares. Corresponde a apenas 5%-10% dos adenomas. A maioria dos adenomas não apresenta inflamação nem alterações citológicas, mas eles podem estar associados à esteatose marcante e exibir mutação de fator nuclear do hepatócito 1 α (HNF 1 α). Os adenomas são um conjunto de tumores heterogêneos e que apresentam mutações moleculares específicas bem como expressão imuno-histoquímica diferente e alterações radiológicas específicas de cada tipo tumoral (Tabela 17.1).

Estes tipos tumorais estão associados a determinadas características. Por exemplo, os adenomas com mutação HNF1 α raramente malignizam e estão associados à presen-

Tabela 17.1 – Classificação molecular dos adenomas hepáticos.

Subtipo		Frequência	Achados moleculares
HA-H (HA-s)	Adenoma hepatocelular com mutação HNF1 α	35%	Mutações somáticas do gene TCF1 (HNF1 α), mutações na linha germinativa heterozigótica (<5%) do gene CYP1B1
HA-B	Adenoma hepatocelular com mutação betacatenina	10%	Mutações ativadoras do gene da betacatenina (mutações no Exon 3 vs Exon 7-8)
HA-I	Adenoma hepatocelular inflamatório	35%	Mutações no ganho de função do gene IL6ST: 10% com mutações no gene da betacatenina coexistentes
HA-sh	Adenoma hepatocelular <i>sonic hedgehog</i>	5%	Ativação da via Sonic Hedgehog via fusão do promotor de INHBE com GLI1
HA-U	Adenoma hepatocelular não especificado em outras partes	<7%	Sem mutações específicas

ça de esteatose bem visível à ressonância magnética. Aqueles que expressam betacatenina têm maior risco de malignização e os adenomas com mutação da proteína *sonic hedgehog* sangram com mais facilidade. No entanto, independente do tipo molecular, adenomas com mais de 5 cm têm maior risco de complicações.

Nos exames de imagem com contraste, os adenomas apresentam intensa impregnação na fase arterial com decaimento do sinal nas fases subsequentes (semelhante ao carcinoma hepatocelular e à hiperplasia modular focal). À RM aparecem em T1 com sinal diminuído ou levemente aumentado, com T2 com sinal moderadamente elevado. O sinal pode ser heterogêneo e misto em T1 e T2 por presença de hemorragia. Queda do sinal em T1FF (fora da fase) pode ocorrer devido à presença de gordura (Figura 17.6). Quando este teor é elevado, a impregnação é menos marcante na fase arterial.

Ressecção está indicada em caso de grandes adenomas (especialmente aqueles maiores que 5 cm) que têm maior risco de hemorragia e degeneração maligna ou

quando apresenta crescimento rápido ou alterações das características radiológicas. Outra indicação aceita é a ressecção de adenomas em homens independente do tamanho. Terapia hormonal deve ser suspensa e um período de observação deve ser feito de 6 a 12 meses antes da indicação de uma cirurgia pelo tamanho dos adenomas porque pode ocorrer redução de tamanho em 30% a 40% após suspensão dos hormônios, principalmente anticoncepcionais e anabólicos.

c) Hiperplasia nodular focal (HNF)

É uma lesão nodular do fígado de etiologia desconhecida, ocorrendo em fígados saudáveis. É considerada uma resposta hiperplásica do fígado a uma malformação ou injúria vascular. Há uma proliferação de elementos anormais do fígado dispostos de uma forma desorganizada. Contém hepatócitos e células de Kupfer, porém não possui ou tem mal formadas veias centrais, tríade portal ou radicais biliares. A maioria das HNF é suprida por uma única artéria, que é tipicamente alargada.

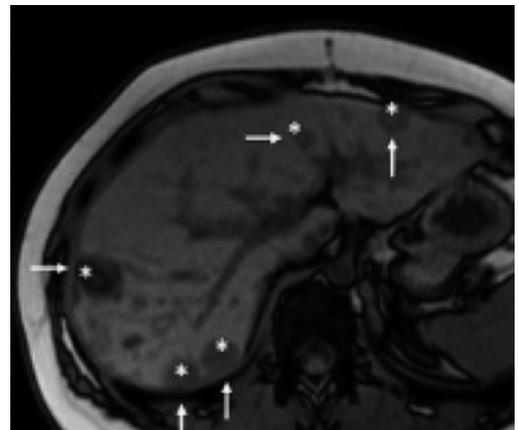
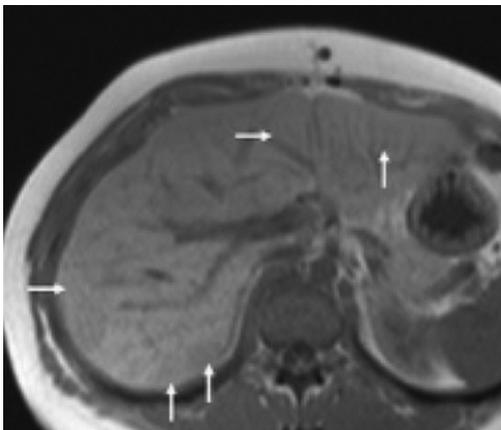


Figura 17.6 – A presença de gordura nos adenomas pode ser caracterizada pela queda de sinal na sequência pesada em T1 fora de fase (b) em relação à sequência T1 em fase (a).

Caracteristicamente é um nódulo ou uma massa dura com uma cicatriz estrelada central, densa e septos fibrosos que dividem a lesão em lóbulos de vários tamanhos. A cicatriz é vista macroscopicamente em 50% dos casos. Os septos fibrosos apresentam, à microscopia, numerosos ductos biliares e vasos sanguíneos bem como células inflamatórias.

É o segundo tumor benigno mais frequente e sua incidência varia entre 0,3% e 0,6% da população, sendo mais comum nas mulheres (8:1). A lesão é única em 70% – 80% dos casos e o tamanho é variável. No entanto, em mais de 2/3 dos casos é menor que 5 cm. Na maioria dos casos é assintomático. A gama-GT pode estar elevada e pode haver associação com hemangiomas em até 20% dos casos. Do ponto de vista diagnóstico, a HNF tem baixo contraste lesão-fígado, e deste modo muitas vezes é de difícil visualização na ultrassonografia. A lesão tem intensa e homogênea impregnação pelo contraste na fase arterial (Figura 17.7), com decaimento do sinal do contraste nas fases seguintes, tendendo à homogeneização em relação ao restante do parênquima. A cicatriz central é vista em 10% a 50% das vezes, apresentando realce apenas tardio de contraste.

Novamente, a RM tem duas vantagens, pois evidencia melhor a cicatriz que apresenta hipossinal em T1 e hipersinal em T2. A cicatriz, quando vista, apresenta realce do contraste na fase tardia (Figura 17.8).

Esta lesão pode ser confundida com o carcinoma fibrolamelar, que pode apresentar cicatriz em até 30% dos casos. A diferença pode ser mostrada pelo exame de RM onde a cicatriz central é hipointensa em T2.

Devido ao caráter benigno da lesão, a ressecção não é recomendável, devendo ser seguido com acompanhamento ultrassonográfico para verificação da estabilidade da lesão.

d) Esteatose focal

É uma lesão localizada, ou seja, uma área de esteatose que pode ser mal interpretada como uma área neoplásica. Ela pode ser única ou múltipla. Quando múltipla pode ser confundida com doença metastática. Pode estar associada a alcoolismo, obesidade, diabetes mellitus, AIDS, uso de corticosteroides etc.



Figura 17.7 – Tomografia computadorizada demonstrando o intenso realce pelo contraste da hiperplasia nodular focal, exceto na cicatriz central.

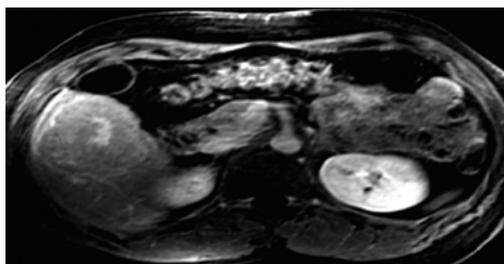


Figura 17.8 – Ressonância magnética demonstrando o realce tardio pelo contraste na cicatriz central da hiperplasia nodular focal.

Pode haver uma situação inversa, onde em um fígado com esteatose existe uma área focal poupada, geralmente ao redor do ligamento falciforme, onde pode existir uma área com vascularização por um sistema venoso adjacente.

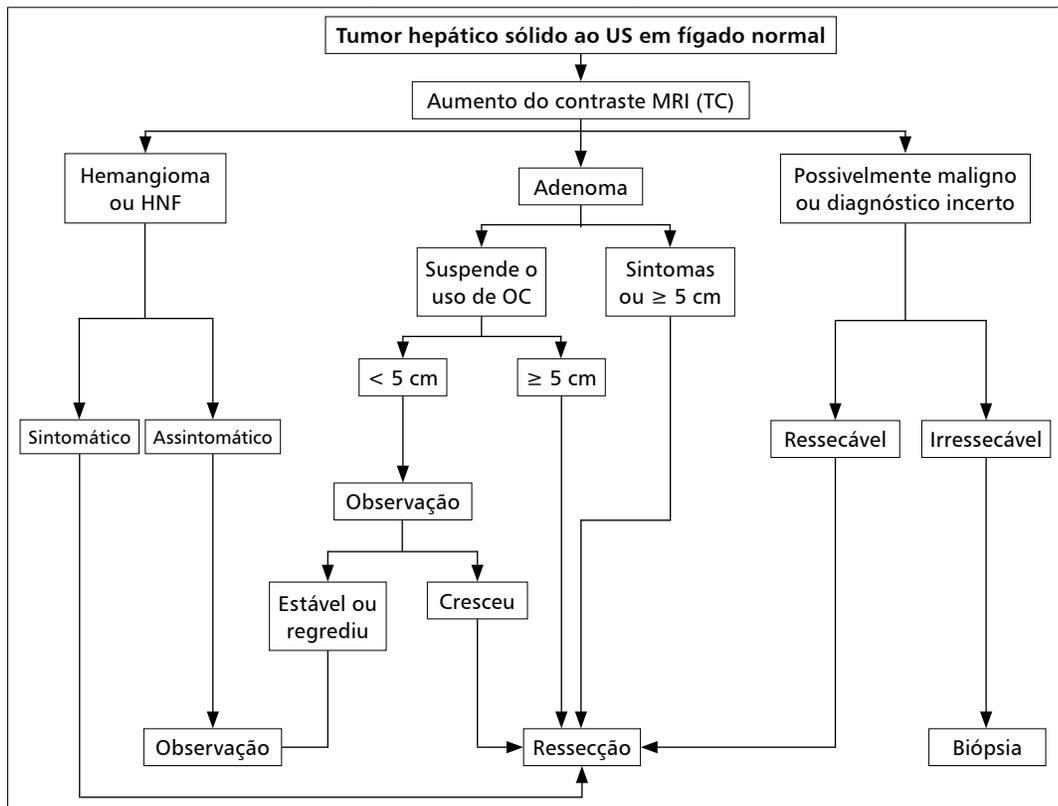
Os critérios diagnósticos para esteatose são a diminuição da densidade hepática comparativa com o baço na TC e o aumento difuso da ecogenicidade do fígado ao US com dificuldade de visualização das bordas dos vasos e do diafragma.

A sequência pesada em T1 em fase e fora de fase à RM permite observar uma queda de sinal >5% na aquisição exame fora de fase, permitindo o diagnóstico da presença de gordura, facilitando a caracte-

rização da lesão. Nas lesões focais à TC, a demonstração de vasos de calibre normal, não distorcidos, cursando através da lesão hipodensa pode ajudar no diagnóstico diferencial com lesões neoplásicas. A lesão focal esteatótica, como representa hepatócitos normais com depósito de gordura, deve ser diferenciada de lesões verdadeiras com gordura, principalmente o adenoma, e, menos comumente, a hiperplasia nodular focal e o carcinoma hepatocelular.

Em relação às lesões benignas do fígado podemos sugerir uma conduta diagnóstica a partir do diagnóstico ultrassonográfico de lesão focal (o que ocorre em mais de 90% dos casos) – adaptado de Verslype & Libbrecht (Figura 17.9).

Figura 17.9 – Conduta diagnóstica



2. NÓDULO MALIGNO EM FÍGADO NÃO CIRRÓTICO

Apesar de ser o sexto câncer mais comum, é a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer. O carcinoma hepatocelular (CHC) geralmente surge em fígados com cirrose, no entanto cerca de 20% dos casos podem se desenvolver em um fígado não cirrótico. Este subgrupo em particular geralmente apresenta-se em um estágio avançado, pois a vigilância não é realizada. O CHC em pacientes não cirróticos é clinicamente silencioso em seus estágios iniciais por falta de sintomas e imagens de vigilância; e pela maior reserva hepática nessa população. Curiosamente, fibrose F3 em esteato-hepatite não alcoólica (principalmente em obesos e diabéticos com mais de 45 anos), doenças hepáticas crônicas como a hemocromatose ou a deficiência da alfa-1 antitripsina, infecções pelo vírus da hepatite B e vírus da hepatite C estão associadas a maior risco de desenvolver CHC.

A idade mediana desses pacientes é de 69 anos, no entanto a variante fibrolamelar geralmente ocorre em adolescentes e adultos jovens, variando de 10 a 35 anos na apresentação. Infelizmente, esses tumores são frequentemente encontrados em estágios avançados com aproximadamente 25% dos CHC não cirróticos apresentando metástase extra-hepática.

Quando sintomas ocorrem, eles surgem devido a grandes cargas tumorais de insidiosa progressão. O sintoma de apresentação mais comum é dor abdominal (52%). Outros sintomas incluem distensão abdominal, perda de peso, mal-estar, anorexia, fadiga, diarreia crônica, icterícia, dor no peito e febre de origem desconhecida. A aparência radiológica do nódulo sugestivo de CHC em

pacientes cirróticos e não cirróticos é muito semelhante, exceto pelo fato de que o CHC em fígados não cirróticos, frequentemente, se apresentam como uma massa solitária com ou sem lesões satélites, com maiores medidas no tamanho do tumor e, algumas vezes, podem ser observadas cicatriz ou necrose central.

a) Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é um teste não invasivo que permite determinação do tamanho, localização, morfologia e envolvimento vascular da lesão. A aparência do CHC na US é variável e inespecífica, variando entre hipo ou lesões hiperecoicas, com ou sem heterogeneidade ou áreas necróticas. A modalidade é limitada na detecção de tumores < 2 cm e tumores em fígados heterogêneos com padrão nodular difuso. Isto obriga a realização de um novo método de imagem para diagnóstico diferencial, que deve ser prioritariamente a ressonância magnética com estudo contrastado.

b) Ressonância magnética (RM)

É superior à tomografia computadorizada para o diagnóstico de CHC. Sua aparência nas sequências T1 varia de acordo com o grau de fibrose, necrose e gordura, mas mais comumente se apresenta como uma lesão hipointensa. Seu aspecto no T2 também é variável, mas geralmente é uma lesão hiperintensa e heterogênea (Figura 17.10). O acúmulo de gordura intracelular que está presente em 10% -17% do CHC não cirrótico e 36% do CHC bem diferenciado é mais fácil de detectar na RM em comparação à TC / US.

A injeção do contraste de gadolínio mostra um padrão semelhante na RM como

descrito em contraste com TC com captação do contraste na fase arterial com rápida lavagem (*washout*) nas fases seguintes (Figura 17.11) e em muitos casos formação tardia de cápsula. Cerca de 50% dos CHC não cirróticos têm uma cicatriz detectável pela ressonância magnética.

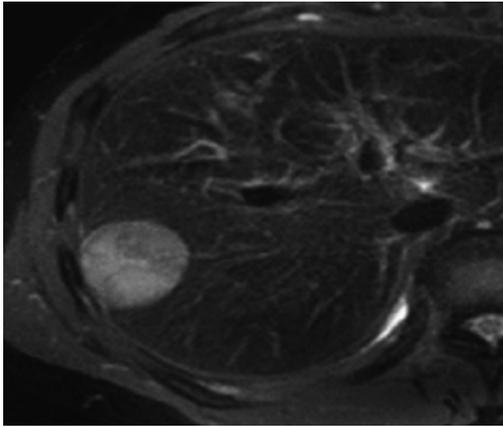


Figura 17.10 – O CHC na ressonância magnética usualmente apresenta sinal hiperintenso e heterogêneo na sequência pesada em T2.

A variante fibrolamelar é hipointensa em T1, hiperintensa em T2 e heterogênea após injeção de gadolínio. A cicatriz central, frequentemente vista neste subtipo, é tipicamente hipointensa na sequência T2 (Figura 17.12), auxiliando no diagnóstico diferencial com a hiperplasia nodular focal, na qual a cicatriz se apresenta hiperintensa nesta sequência.

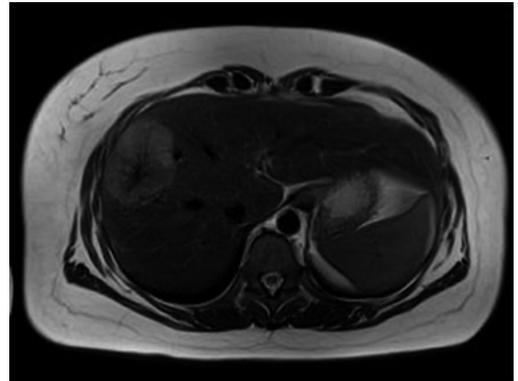


Figura 17.12 – Aspecto típico do CHC fibrolamelar na RM, com cicatriz central hipointensa na sequência pesada em T2.

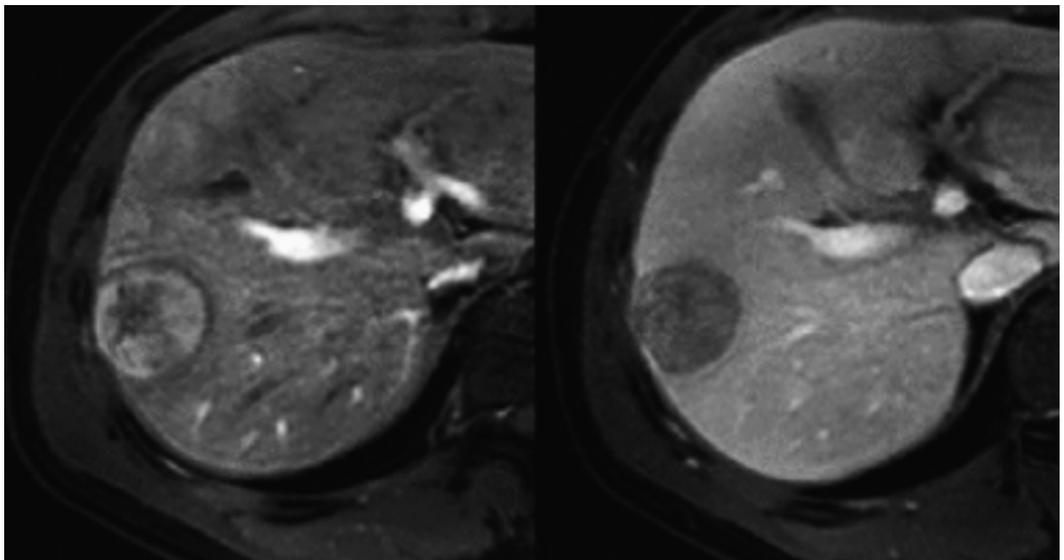


Figura 17.11 – No estudo dinâmico após contraste o CHC apresenta-se tipicamente hipervascular na fase arterial (a), com lavagem precoce ("washout") na fase portal (b).

A diferenciação entre CHC e outras lesões hepáticas benignas (hiperplasia nodular focal e adenoma hepatocelular) na ressonância magnética tem sido um desafio em um fígado não cirrótico recentemente superado com o advento do contraste hepato-específico, sendo disponível apenas um tipo no Brasil (gadoxetato dissódico - *Primovist*[®]).

Biópsia hepática é raramente realizada no paciente com nódulo hepático suspeito de CHC em fígado cirrótico, mas em fígados não cirróticos às vezes é necessária a biópsia para diferenciar de outras lesões hiper-vasculares do fígado. No entanto, muitos pacientes com estes nódulos vascularizados vão direto para ressecção após tentativa de diferenciação pela radiologia.

Embora tenham sido feitos progressos consideráveis na administração desta entidade, há uma necessidade extrema de implementação de estratégias de vigilância na população de pacientes em risco, para diminuir a gravidade da doença na

apresentação e melhorar o prognóstico desses pacientes.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular Adenomas: Morphology and Genomics. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017 Jun;46(2):253-272.

Bioulac-Sage P, Sempoux C, Frulio N et al. Snapshot summary of diagnosis and management of hepatocellular adenoma subtypes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019 Feb;43(1):12-19.

European Association for Study of Liver Diseases. EASL clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*, 2016; 65:386-98.

Jansen MJA, Kuijf HJ, Veldhuis WB et al. Automatic classification of focal liver lesions based on MRI and risk factors. *PLoS One*. 2019 May 16;14(5):e0217053.

Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *American College of Gastroenterology; Am J Gastroenterol*, 2014 Sep;109(9):1328-47.

Torbenson M. Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus. *Surg Pathol Clin*, 2018 Jun;11(2):351-366.

Doença hepática gordurosa não alcoólica: o futuro do tratamento

Andrea Benevides Leite, Francisco Sérgio Rangel de Paula Pessoa, Glauber Lima da Cunha Junior, Rebeca Mont'alverne Barreto de Paula Pessoa

INTRODUÇÃO

O aumento na incidência da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) coincide com a epidemia mundial de obesidade que se observa nos últimos anos, e o Brasil acompanha essa tendência. A DHGNA (em inglês NASCH) é considerada o “braço hepático” da síndrome metabólica e, portanto, o tratamento atual se baseia na perda de peso, através de dieta e exercício físico, e no controle dos demais fatores de risco, ou seja, da hipertensão, da dislipidemia e da resistência insulínica/diabetes mellitus.

É preciso abordar o doente integralmente, e todo tratamento que envolve mudanças *ad eternum* no estilo de vida é de difícil aderência.

Para o tratamento da NASH, recomenda-se, atualmente, o uso da pioglitazona e da vitamina E, drogas que se consagraram após o estudo PIVENS. No entanto, considerando-se a fisiopatogenia da doença, compreende-se por que nenhuma droga, isoladamente, foi aprovada como primeira linha de tratamento.

Novas drogas estão sendo estudadas, e algumas já foram lançadas no mercado, para se somar ao arsenal contra a NASH.

O FUTURO DO TRATAMENTO

Mesmo no futuro, acredita-se que a base do tratamento continuará calcada na perda de peso e atividade física regular.

A dieta do Mediterrâneo se apresenta como uma excelente opção para os pacientes com síndrome metabólica e esteatose hepática. É importante evitar dietas ricas em gorduras saturadas e frutose. Refeições noturnas e o hábito de comer rapidamente também são prejudiciais.

O uso de drogas direcionadas à perda de peso, como sibutramina e orlistate, parece ser seguro e se reflete em melhora dos níveis de transaminases, da resistência insulínica e do grau de esteatose à US.

O protocolo de exercício necessário para obter-se benefício na DHGNA ainda não foi precisamente estabelecido. Mas o trabalho de Kistler e col. afirma que a atividade física moderada não foi estatisticamente diferente do sedentarismo, enquanto que praticantes

de atividade intensa tinham uma chance menor que os demais de ter NASH.

Na prática, indicamos atividade física tanto aeróbica quanto treinos de resistência, durante pelo menos 50 minutos, três vezes por semana, de forma sustentada por toda a vida.

A cirurgia bariátrica deverá se consolidar como opção terapêutica, pois traz benefícios, notadamente, a obesos mórbidos. Já há relatos favoráveis na literatura, inclusive com redução do grau de fibrose, porém os limites de indicação ainda são duvidosos, mas deverão ser mais bem definidos em breve.

Para que novas drogas sejam recomendadas como tratamento para NASH, é preciso que apresentem melhora histológica da esteato-hepatite (com redução do escore de balonização e de inflamação – não apenas redução da esteatose em si) e que não piores a fibrose hepática. Outro objetivo é reduzir o grau de fibrose, reduzindo a hipertensão portal, sem que haja piora da NASH. As novas drogas atuam em diversas vias fisiopatológicas como anti-inflamatórias, antifibróticas, na síntese de ácidos graxos, na resistência à insulina e na síntese de ácidos biliares.

Um estudo brasileiro envolvendo 53 pacientes com DHGNA, comprovada por biópsia, propôs analisar a evolução de parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos após 48 semanas em uso de N-acetilcisteína associada à metformina e/ou ao ácido ursodesoxicólico. Após a realização de novos exames bioquímicos e biópsia ao fim do período pré-estabelecido foi notado que apenas o grupo que utilizou a combinação de N-acetilcisteína com metformina apresentou melhora à biópsia do grau de esteatose ($p=0,014$), balonização ($p=0,027$) e também evolução

positiva no NAFLD active score ($p=0,005$) e níveis de alanina aminotransferase (ALT). Porém, não foram vistas modificações no grau de fibrose hepática e nos parâmetros clínicos. Nesse estudo, foi visto que ocorre melhora da atividade da doença hepática em pacientes com DHGNA com o uso simultâneo de N-acetilcisteína e metformina, no entanto mais estudos são necessários.

A utilização de probióticos no tratamento da DHGNA surge como uma opção terapêutica promissora, tendo em vista o seu baixo custo e a ausência de efeitos colaterais severos. Os probióticos supostamente são capazes de retardar a progressão da doença e de prevenir complicações através da modulação da flora intestinal, da permeabilidade intestinal e da resposta inflamatória. Acredita-se que, ao suplementar um paciente com probióticos, permite-se a restauração da flora intestinal e consequentemente reduz-se a inflamação hepática, considerando a relação anatômica e funcional do eixo intestino-fígado. Apesar das evidências científicas apontarem que há uma associação entre disbiose intestinal e DHGNA, ainda é preciso que mais estudos sejam elaborados para estabelecer sua eficácia.

As principais drogas em fase 2 dos ensaios clínicos são os análogos de GLP-1, que reduzem o apetite, aumentam a sensibilidade à insulina e diminuem a esteatose hepática:

- Liraglutida – O estudo LEAN, com 52 pacientes, mostrou melhora da NASH em 39% *versus* 9% dos pacientes que receberam placebo.
- Semaglutida – Mostrou 46% de pacientes com normalização da transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) após 1 ano de

tratamento com 0,4 mg/d comparado a 18% no grupo placebo.

Existe uma série de outras drogas em estudos de fase 2, tais como: Saroglitazar, IVA-337, MSDC-0602K, Aramchol, Emricasan, Pegbelfermin, NGM-282, Resmetirom, Tropifexor, GR-MD-02, Firsocostat, Cilofexor e Ácido nor-ursodesoxicólico. Na Bibliografia Recomendada, o leitor poderá encontrar uma referência sobre cada uma dessas drogas em estudo.

Também estão sendo conduzidos estudos combinando a ação de diferentes drogas, alguns já com resultados interessantes.

As principais drogas em estudos de fase 3 são:

- Cenicriviroc – antagonista CCR2/CCR5: reduz fibrose hepática evitando ativação das células estreladas. No estudo CENTAUR, os 289 pacientes com NASH realizaram biópsia hepática no início do estudo, ao final do 1º ano e ao final do 2º ano. O Cenicriviroc mostrou melhora significativa no estágio de fibrose comparado ao placebo e foi bem tolerado. O estudo AURORA ainda não dispõe de resultados.
- Elafibranor – agonista PPAR- α e - δ : objetiva resolução das alterações histológicas da NASH, e melhora o perfil lipídico. O GOLDEN 505 Trial não apresentou diferenças estatisticamente significativas na análise *intention-to-treat*. No entanto, no grupo que recebeu 120 mg de elafibranor, houve resolução da NASH em 19% dos pacientes (*versus* 12% no grupo placebo). Nestes que responderam, também houve alguma melhora no grau de fibrose. Ao se

retirar o grupo com doença mais leve (NAS=3), a análise mostra superioridade do elafibranor em relação ao placebo. O RESOLVE-IT Trial está sendo aguardado para dezembro de 2021.

- Ácido obeticólico – agonista do receptor farnesoide: diminui lipogênese, neoglicogênese e síntese de ácidos biliares, aumenta a oxidação dos ácidos graxos; no entanto, aumenta o LDL e causa prurido. No FLINT Trial, mostrou-se melhora de parâmetros histológicos de NASH. No REGENERATE, que ainda está em curso, será avaliada a resposta à fibrose em 2400 pacientes, com grau inicial de fibrose de F1 a F3. Na análise interina, com 931 pacientes, a resposta foi promissora: o ácido obeticólico já mostrou ter atingido o *end-point* de redução ≥ 1 do grau de fibrose, sem piora da NASH. O estudo REVERSE irá mostrar a resposta do ácido obeticólico em pacientes com cirrose compensada ainda em 2020.

CONCLUSÃO

Atualmente, o foco do tratamento é a mudança do estilo de vida, associado ou não à vitamina E e pioglitazona. Felizmente, drogas que atuam em diversas vias fisiopatogênicas estão sendo estudadas e lançadas no mercado. Enquanto o futuro não chega, tratemos o doente, e não a doença.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Armstrong MJ et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679–90.
- Cazzo E et al. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *São Paulo Medical Journal*. 2017; 135: 277-295.

- Chalasan N. A multicenter, randomized, double-blind, PLB-controlled trial of Galectin-3 inhibitor (GR-MD-02) in patients with NASH cirrhosis and portal hypertension. The International Liver Congress 2018 Abstract Book. 2018; 68 (Supplement 1): S100-S101. (LBO-001).
- Diehl AM et al. JKB-121 in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A phase 2 double blind randomized placebo control study. *Journal of Hepatology*. 2018; 68: S103.
- Francque S. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Dose-range, Proof-of-concept, 24-week Treatment Study of IVA337 in Adult Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03008070>>. Acessado em 14 de janeiro de 2020.
- Friedman S et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR phase 2b study design. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 356–65.
- Giri S et al. Efficacy of Saroglitazar, a Novel PPAR α / γ Agonist in a Mouse Model of Non-Alcoholic Steatohepatitis. Keystone Symposium—Liver Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Canada, 2015.
- Harrison SA et al. Insulin sensitizer MSDC-0602K in non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *J Hepatol*. 2019; Nov 4. pii: S0168-8278(19)30650-6. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.023>>
- Harrison SA et al. NGM282, a novel variant of FGF19, significantly reduces hepatic steatosis and key biomarkers of NASH: results of a Phase 2, multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled trial in biopsy-confirmed NASH patients. *Journal of Hepatology*. 2017; 1, Supplement, Pages S92–S93.
- Harrison SA et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019; 394: P2012-2024.
- Harrison S et al. The nonsteroidal FXR agonist GS-9674 leads to significant reductions in hepatic steatosis, serum bile acids, and liver biochemistry in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial of patients with NASH. *Hepatology*. 2018; 68: 1460A–1461A.
- Klebanoff MJ et al. Cost-effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis. *JAMA Network Open*. 2019; 2(2): e190047.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149:377-388.
- Lavekar AS et al. Role of Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol*. 2017; 7: 130-137.
- Loomba R et al. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018; 155:1463-1473.
- Mazhar K. The Future of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treatment. *Med Clin N Am*. 2019; 103:57–69.
- Mitchell Shiffman et al. Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49: 64–73.
- Neuschwander-Tetri, BA et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 956–965.
- Oliveira CP, Cotrim HP, Stefano JT, Siqueira ACG, Salgado ALA, Parise ER. N-acetylcysteine and/or ursodeoxycholic acid associated with metformin in non-alcoholic steatohepatitis: an open-label multicenter randomized controlled trial. *Arq Gastroenterol*. 2019; 56:184-190.
- Ratziu V et al (ARREST investigator study group). One-year results of the Global Phase 2b randomized placebo-controlled ARREST Trial of Aramchol, a Stearoyl CoA Desaturasemodulator in NASH

- patients. Disponível em: <http://galmedpharma.investorroom.com/download/Aramchol_Late-Breaking_liver_meeting+AASLD_2018.pdf> Acessado em 15 de janeiro de 2020.
- Ratziu V et al. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Contemp Clin Trials*. 2019; 84:105803.
- Ratziu V et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator – Activated Receptor - α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1147–1159.
- Safadi R et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2085–91.
- Sanyal AJ et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet*. 2019; 392: 2705-2717.
- Sanyal AJ et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–85.
- Sanyal AJ et al. Tropifexor, a farnesoid X receptor agonist for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis – Interim results based on baseline body mass index from first two parts of Phase 2b study FLIGHT-FXR. Poster presented at EASL-ILC 2019. SAT 357.
- Tobira. AURORA: Phase 3 Study for the Efficacy and Safety of CVC for the Treatment of Liver Fibrosis in Adults With NASH. 2017. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740>>. Acessado em 14 de janeiro de 2020.
- Traussnigg S et al. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. *The Lancet – Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 4:781-793.
- Younossi ZM et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84.

19

O que há de novo no FibroScan®?

Ana Carolina Cardoso
Claudio de Figueiredo Mendes

Para a avaliação dos pacientes com doenças do fígado, faz-se necessário, além da abordagem clínica, que se solicite exames laboratoriais, de imagem e, eventualmente, histopatológicos. A biópsia hepática pode fazer parte da investigação, entretanto, as complicações inerentes ao método sempre foram um fator limitante para sua utilização^{1,2}. Tal fato motivou a busca por novas tecnologias que permitissem a complementação diagnóstica de forma não invasiva e, conseqüentemente, com menos riscos para os pacientes. Há aproximadamente 15 anos, a elastografia hepática transitória (EHT) através do aparelho de FibroScan® foi desenvolvida, tornando-se uma ferramenta de grande importância³⁻⁷.

A elastografia hepática combina duas ondas emitidas pela mesma sonda, sendo uma delas um pulso de ultrassom e a outra uma onda mecânica de baixa frequência. A onda mecânica percorre o parênquima hepático e tem sua velocidade medida por um pulso ultrassonográfico, que a acompanha. A velocidade de propagação permite a definição dos diferentes graus de fibrose, e dessa forma quanto mais rápida

a propagação através do parênquima hepático maior o grau de fibrose, sendo válido o oposto para velocidades mais baixas. As medidas resultantes são expressas em kiloPascal (kPa)³.

A elastografia foi inicialmente utilizada e validada em pacientes com hepatite crônica pelo vírus C (VHC)^{4,8}, se transformando rapidamente em ferramenta essencial para avaliação pré-tratamento dos portadores. Posteriormente, outras indicações foram identificadas, sendo a mais importante, atualmente, devido a sua elevada prevalência, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)⁷. A hepatite B também se tornou uma indicação para a elastografia hepática⁶. Entretanto, devido a eventuais oscilações de transaminases, o momento para a realização do exame deve ser cuidadosamente definido, pois é sabido que enzimas hepáticas muito elevadas podem interferir no resultado⁹. Atualmente, com base em estudos, é possível a utilização segura do exame em portadores do vírus B. Outras doenças hepáticas têm sido rapidamente agregadas ao rol de indicações da elastografia, como: hepatite autoimune, colangite biliar primária

ria, colangite esclerosante primária, doença hepática alcoólica, entre outras.

Recentemente, com a introdução das novas terapias para VHC, um grande número de pacientes tem alcançado resposta virológica sustentada (RVS), muitos desses com doença hepática avançada ou até mesmo cirrose hepática. Dessa forma, o acompanhamento desses pacientes, agora curados da infecção e não da lesão hepática diagnosticada no período pré-tratamento, deve ser mantido, não apenas para prognóstico, mas também para definir a relação custo-benefício de programas de vigilância de complicações relacionadas ao fígado. Isso é particularmente importante em pacientes com cirrose, os quais ainda podem desenvolver complicações apesar da erradicação viral. Um dos temas mais discutidos atualmente refere-se a esse grupo de pacientes e à melhor forma de segui-los. Sabe-se que os valores da elastografia diminuem após a terapia antiviral¹⁰. Entretanto, a sua correlação com o grau de fibrose e os novos pontos de corte nos respondedores ainda precisam ser definidos. O principal fator limitante dessa questão é a realização da biópsia em pacientes curados da infecção viral.

Estudo com 84 portadores do vírus da hepatite C submetidos a tratamento com antivirais de ação direta – DAA (Direct-Acting Antivirals), sendo 56 com cirrose hepática e 28 com fibrose avançada (F3 de METAVIR), evidenciou queda nos valores da elastografia hepática e regressão da fibrose

na biópsia hepática naqueles que alcançaram RVS¹¹. Contudo, os resultados desse estudo devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de pacientes avaliados através de biópsia hepática no período pós-tratamento (n = 15). Os autores, também devido ao pequeno número de pacientes avaliados pós-RVS, não definiram novos pontos de corte. Em outro estudo, realizado no Hospital Universitário da UFRJ, com 406 portadores crônicos do vírus da hepatite C, incluindo indivíduos virgens de tratamento (n = 183), não respondedores a tratamento prévio (n = 204) ou com RVS (n = 19), foram avaliados em relação à evolução da rigidez hepática por EHT e foram descritos os fatores relacionados à progressão ou regressão desta, com seguimento mínimo de 6 meses¹². Durante o período do estudo 190 pacientes foram tratados, dos quais 174 atingiram RVS. Ao final do estudo, 193 pacientes eram respondedores (47%) e 96 pacientes não respondedores ao tratamento antiviral (24%), 117 permaneceram sem tratamento (29%). Os valores das taxas de variação das medidas seriadas da rigidez hepática em pacientes com RVS e nos não respondedores estão descritos na Tabela 19.1. Os fatores associados à taxa de variação na regressão linear múltipla são o diabetes (p=0,05) e a ausência de resposta virológica sustentada (p=0,002). Estes resultados mostram a importância do seguimento dos pacientes após a cura, principalmente diabéticos.

Tabela 19.1 – Taxas de variação das medidas seriadas da rigidez

Pacientes	Não diabéticos	Diabéticos
Não respondedores	+0,028 kPa/mês	+0,044 kPa/mês
RVS	- 0,047 kPa/mês	+0,037 kPa/mês

Como dito anteriormente, além da avaliação pós-tratamento da hepatite C, a elastografia vem sendo utilizada com frequência em portadores de DHGNA. Nesse grupo de pacientes, avanços recentes, como a disponibilização da sonda XL e do *software* CAP (*Controlled Attenuation Parameter*)®, contribuíram sobremaneira para o sucesso do exame e para o acompanhamento da doença. A definição do grau de fibrose hepática em portadores de DHGNA tem elevado valor prognóstico, já que a fibrose é o maior preditor de mortalidade nesses pacientes. Em estudo publicado em 2015, que avaliou pacientes com DHGNA com seguimento de até 33 anos, os autores verificaram que a fibrose avançada estava associada a uma mortalidade maior que a do grupo controle ($p < 0,001$)¹³. Apesar da necessidade da determinação do grau de fibrose, a sonda M nem sempre permitia que o exame alcançasse o sucesso desejado. Muitos pacientes, devido ao elevado IMC, não eram avaliáveis com a sonda M, a única disponível à época. A introdução do uso da sonda XL se associou a um aumento significativo na taxa de sucesso em pacientes com IMC acima de 30, os quais têm maior incidência de DHGNA e fibrose. Em estudo de Wong e colaboradores¹⁴, realizado em uma população majoritariamente formada por pacientes com sobrepeso ou obesidade (93%), verificou-se que a taxa de falhas com a sonda XL era menor que a encontrada com a sonda M (2% *versus* 10%). Atualmente, apesar do uso frequente da sonda XL, poucos estudos abordaram se o desempenho da sonda XL era semelhante ao da sonda M. Estudo publicado por nosso grupo com 81 pacientes avaliou o desempenho das sondas M e XL para o diagnóstico de fibrose

significativa ($F \geq 2$) e para o diagnóstico de esteatose moderada/acentuada e acentuada em comparação com a avaliação histopatológica¹⁵. A quantificação do depósito de gordura no fígado somente foi possível através da análise do *software* específico denominado CAP®. Os autores concluíram que ambas as sondas apresentaram desempenho semelhante para os diagnósticos de fibrose significativa ($p = 0,66$), esteatose moderada/acentuada ($p = 0,95$) e esteatose acentuada ($p = 0,73$).

Diabetes tipo II (DM2) é um fator de risco importante para DHGNA e fibrose avançada. O uso da EHT para acompanhamento desses pacientes ainda não está bem definido. Estudo publicado em janeiro de 2020 no *Hepatology* avaliou 611 portadores de DM2, que foram submetidos a duas elastografias com intervalo de 3 a 4 anos¹⁶. A análise dos dados permitiu concluir que poucos pacientes tiveram progressão para fibrose avançada no período de seguimento do estudo. Os fatores independentemente associados com o aumento no resultado da elastografia sugestivo de fibrose avançada foram IMC e ALT. Os autores destacam a necessidade de estudos por tempo mais prolongado para definir, em portadores de DM2, como deve ser feito o monitoramento.

Apesar dos ganhos obtidos com a introdução da sonda XL e do CAP, a EHT não é capaz de diagnosticar a presença de esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Com o objetivo de identificar dentre os portadores de DHGNA aqueles com maior risco de progressão para cirrose, foi desenvolvido um escore denominado FAST® (*Echosens, Paris*). Este escore consegue identificar pacientes com NASH, elevado NAFLD *activity score* ($NAS \geq 4$) e fibrose significativa ($F \geq 2$ de

METAVIR) combinando os resultados da EHT e do CAP com o da dosagem de AST. Os resultados obtidos no estudo atingiram bons valores preditivos positivos e negativos¹⁷. Em estudo multicêntrico brasileiro, ainda em andamento, resultados preliminares mostraram-se promissores¹⁸.

Além dos usos até então definidos para a EHT através do FibroScan®, outras formas de aplicação do aparelho têm sido estudadas. A elastografia do baço tem sido empregada em diferentes estudos com resultados robustos na avaliação da hipertensão portal e suas consequências, como a hemorragia digestiva por rompimento de varizes esofágicas. O Consenso de Baveno VI sugere a utilização da elastografia esplênica para complementação diagnóstica e avaliação da presença de varizes esofágicas com alto risco de sangramento¹⁹. Todavia, ressaltamos que a utilização da endoscopia digestiva alta na avaliação da presença de varizes esofágicas deve ser mantida.

As novas indicações e formas de utilização da EHT através do FibroScan®, como apresentado nesse texto, são muito variadas, o que levará, nos próximos anos, a um significativo aumento no uso desta importante ferramenta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct; 97(10):2614-8.
2. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Nata ML, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:481-486.
3. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
4. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50.
5. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
6. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):242-7.
7. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
8. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54.
9. Arena U, Vizzutti F, Corti G et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):380-4.
10. Chekuri S, Nickerson J, Bichoupan K. Liver Stiffness Decreases Rapidly in Response to Successful Hepatitis C Treatment and Then Plateaus. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159413.
11. Pan JJ, Bao F, Du E, Skillin C et al. Morphometry Confirms Fibrosis Regression From Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C. *Hepatol Commun*. 2018 Sep 21;2(11):1320-1330.
12. Pontual DM, Luiz RR, Cardoso AC, et al. Avaliação seriada da rigidez hepática por elastografia hepática transitória em pacientes com hepatite C crônica virgens de tratamento e experimentados. *HEPATO 2019 – Comunicação oral – resumo*.

13. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54.
14. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Dec; 107(12):1862-71.
15. Cardoso AC, Cravo C, Calçado FL, et al. The performance of M and XL probes of FibroScan for the diagnosis of steatosis and fibrosis on a Brazilian nonalcoholic fatty liver disease cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;32(2):231-238.
16. Lee HW, Wong GL, Kwok R et al. Serial transient elastography examinations to monitor patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Hepatology*. 2020 Jan 28.
17. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb 3. pii: S2468-1253(19)30383-8.
18. Cardoso AC, Tovo CV, Calçado FL, et al. FAST® - Um novo escore para identificar pacientes com NASH novo escore para identificar pacientes com NASH e fibrose significativa – avaliação de desempenho em uma população brasileira. HEPATO 2019 – poster – resumo.
19. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):308-317.

| Intestinos

Maria do Carmo Friche Passos

1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana exerce um papel importante tanto na saúde quanto na doença e uma alteração da sua composição ou da função da microbiota (disbiose) pode alterar a função de barreira e a resposta imunológica, promovendo, dessa forma, um estado pró-inflamatório³⁻⁵. Para uma adequada modulação da microbiota tem sido indicada a adoção de uma dieta saudável, uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, além do transplante de microbiota fecal.

Na última década proliferou de forma extraordinária o número de publicações acerca dos probióticos, prebióticos e simbióticos, seus mecanismos de ação e suas possíveis aplicações clínicas em medicina, destacando-se os ensaios clínicos que demonstram o seu potencial terapêutico no tratamento das doenças gastrointestinais (infecciosas, funcionais, inflamatórias, neoplásicas), embora ainda existam muitas controvérsias neste sentido¹. As cepas probióticas podem ser empregadas com finalidades preventivas e terapêuticas, pois ao competirem pela colonização da mucosa intestinal e produzem

substâncias bacteriostáticas estimulam a proliferação de microrganismos benéficos em detrimento de outros, potencialmente prejudiciais ao hospedeiro, reforçando os seus mecanismos de defesa². Neste capítulo faremos uma sucinta revisão sobre a microbiota intestinal, disbiose e sua possível modulação com probióticos e simbióticos nas doenças intestinais.

2. MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal humana consiste em um ecossistema complexo, constituído por centenas de milhares de microrganismos (bactérias, fungos, arqueobactérias e vírus) que colonizam o tubo digestivo, de fundamental importância para a manutenção da saúde humana³. A microbiota é capaz de estabelecer uma relação dinâmica com o organismo humano, de benefícios mútuos, da qual resulta a regularidade das funções imunológicas, metabólicas, motoras e a correta digestão e absorção de nutrientes^{3,4}.

Uma microbiota saudável tem também uma importante função de barreira, uma vez que os microrganismos que recobrem a superfície do tubo digestivo competem

com os patógenos por nutrientes e sítios de ligação, além de produzirem substâncias inibidoras⁴. A imensa população de microrganismos que habita o tubo digestivo codifica milhões de genes, aproximadamente 150 vezes mais do que os genes codificados pelo ser humano³⁻⁵. O genoma microbiano possibilita aos microrganismos realizar diversas atividades metabólicas que não são codificadas pelo genoma humano, e imprescindíveis para o hospedeiro^{3,5}.

A microbiota intestinal dos adultos é dominada por três filos, Firmicutes e Bacteroidetes e em menor proporção *Proteobacterias*. Os outros filos principais incluem Actinobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia⁴. Cada um de nós apresenta um padrão próprio de distribuição e composição da sua microbiota que, em parte, é determinado pelo genótipo do hospedeiro e pela colonização inicial após o nascimento. Vários outros fatores, dentre eles tipo de parto e de aleitamento, estilo de vida, dieta, condições higiênicas e ambientais, uso de antibióticos e vacinação, podem determinar alterações significativas no padrão da microbiota⁶.

Um crescente número de evidências tem demonstrado que uma alteração permanente da composição ou da função da microbiota (disbiose) pode alterar a sensibilidade visceral, a motilidade e a permeabilidade intestinal, assim como alterar a resposta imunológica, promovendo, dessa forma, um estado pró-inflamatório³⁻⁵. Todas estas alterações, sobretudo nas funções imunes e metabólicas do hospedeiro, podem originar ou favorecer o aparecimento de diversas doenças como diabetes, obesidade, neoplasias, síndrome do intestino irritável, dentre tantas outras³⁻⁴. Algumas estratégias

terapêuticas, como adoção de uma dieta saudável, uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, além do transplante de microbiota fecal, têm sido consideradas capazes de reverter/reduzir a disbiose favorecendo o reequilíbrio da microbiota intestinal³⁻⁶.

3. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS – CONCEITOS E MECANISMOS DE AÇÃO

O amplo consumo e o potencial terapêutico dos probióticos têm uma longa história sustentada por dados científicos muito interessantes. O cientista russo Elie Metchnikoff propôs, após os revolucionários ensinamentos microbiológicos de Louis Pasteur, que determinadas bactérias produtoras de ácido láctico, presentes no leite fermentado, eram capazes de determinar diversos benefícios à saúde, inclusive a maior longevidade¹.

Em 1917 o pesquisador Alfred Nissle, da Alemanha, isolou uma cepa não patogênica de *Escherichia coli* das fezes de um soldado da Primeira Guerra Mundial que não apresentou quadro de enterocolite durante um surto grave de shigellose. Essa cepa é conhecida como *Escherichia coli* Nissle 1917, um exemplo de probiótico não BAL (bactéria ácido-láctica)¹. No Japão, o professor Minoru Shirota isolou a cepa *Shirota* de *Lactobacillus casei* para enfrentar os surtos de diarreia naquele país e probióticos contendo esta mesma cepa são comercializado desde 1935¹. Cientistas do Instituto Pasteur isolaram pela primeira vez uma *Bifidobacterium* de um lactente em amamentação materna e administraram em lactentes com quadro de diarreia aguda¹. Estes estudos marcaram o início dos nossos conhecimentos sobre esse tema, agora motivo de centenas de investi-

gações científicas em todo o mundo. Atualmente, uma busca no Pubmed por ensaios clínicos utilizando probióticos em humanos resulta em mais de 2.100 trabalhos.

Derivado do grego e significando *pró-vida*, o termo probiótico foi proposto por Lilley em 1965 para se referir a qualquer organismo ou substância produzida por um microrganismo com um efeito positivo para a microbiota intestinal². De acordo com a Organização Mundial de Saúde os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriadas, conferem benefícios à saúde do indivíduo, contribuindo para o equilíbrio da microbiota intestinal¹ (Quadro 20.1).

Os probióticos podem ser encontrados em alimentos e suplementos alimentares, constituindo uma nova classe terapêutica que tem ganhado importância no tratamento de diversas doenças, interferindo diretamente na homeostase^{2,7}. O seu mecanismo de ação é complexo e ainda bastante especulativo. Os probióticos parecem capazes de modular a imunidade gastrointestinal através da mudança das citocinas do meio celular, que passam de um estado pró-inflamatório a um estado anti-inflamatório^{1,6}. Dessa forma, inibem a colonização e aderência de bactérias patogênicas aos enterócitos, aumentam a secreção de defensas pelas células de Paneth e diminuem a síntese de citocinas pró-inflamatórias como IL-10 e IL-12⁶. Os probióticos atuam também convertendo carboidratos não digeridos em ácidos graxos de cadeia curta, os quais atuam como nutrientes para as células colônicas^{1,2}. Alguns estudos demonstram também a sua ação no sistema nervoso entérico, modulando, desse modo, a motilidade e a sensibilidade visceral⁷.

Importante ressaltar que o probiótico ideal deve ser de origem humana e ser resistente ao ácido, pepsina e sais biliares, para que consiga chegar ao cólon^{1,2,6}. Além disso, precisa aderir ao epitélio intestinal e ser capaz de colonizar o trato gastrointestinal. Sabe-se que a colonização definitiva e multiplicação de cepas probióticas no intestino não é possível, sendo necessária a suplementação contínua dos probióticos nos casos de doenças crônicas. Os probióticos mais utilizados na prática clínica são os Lactobacilos, Bifidobactérias, Estreptococos e Saccharomyces^{1,2,6-8}. Importante destacar que estas cepas probióticas têm demonstrado um perfil de segurança muito favorável, praticamente sem efeitos adversos^{1,7-8}.

Gibson e Roberfroid, em 1995, propuseram o conceito de prebióticos: substâncias alimentares seletivamente fermentadas que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro¹ (Quadro 20.1). Os prebióticos são ingredientes alimentares compostos basicamente por polissacarídeos não amido e oligossacarídeos. Alguns exemplos de prebióticos são: oligofrutose, inulina, galacto-oligossacarídeos, oligossacarídeos, lactulose e pectina¹. A oligofrutose prebiótica está presente naturalmente em muitos alimentos como trigo, cebolas, bananas, mel, alho, chicória e alho-poró. A oligofrutose também pode ser sintetizada por via enzimática a partir da sacarose. Teoricamente, a fermentação de oligofrutose no colón resulta em vários efeitos fisiológicos como o aumento do número de bifidobactérias e do peso fecal, melhora da absorção de cálcio e redução do tempo do trânsito intestinal. Além disto, os prebióticos, ao instigar a proliferação ou atividade de bactérias

benéficas, aumentam a produção de ácidos graxos de cadeia curta como o butirato, o acetato e o propionato, que estimulam o crescimento de bactérias anti-inflamatórias^{1,6}.

Os simbióticos são combinações apropriadas de probióticos e prebióticos¹ (Quadro 20.1). Essa combinação deve possibilitar a sobrevivência da bactéria probiótica no alimento e nas condições do meio ácido do estômago, possibilitando sua ação no cólon¹. Teoricamente os efeitos desses ingredientes podem ser adicionados ou sinérgicos. Os simbióticos, portanto, proporcionam a ação conjunta de probióticos e prebióticos, podendo ser classificado como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante sua

passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para a fermentação⁶.

4. PROBIÓTICOS: CEPAS, GÊNERO, ESPÉCIES

As cepas probióticas são identificadas segundo seu gênero, espécie, subespécie (se corresponder) e uma denominação alfanumérica que identifica uma cepa específica¹. De acordo com as diretrizes da OMS/FAO (<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), os fabricantes de probióticos devem registrar suas cepas com uma depositária internacional que outorgará uma denominação adicional às cepas¹. O Quadro 20.2 apresenta alguns exemplos da denominação correta dos probióticos.

Quadro 20.1 – Definições

Nome	Definição
Probióticos	Microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro.
Prebióticos	Ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro
Simbióticos	Produtos que contêm tanto probióticos como prebióticos, que conferem benefícios à saúde
Bactérias ácido-lácticas (BAL)	Classificação funcional de bactérias fermentativas gram-positivas, não patogênicas não toxigênicas, associadas à produção de ácido láctico a partir de carboidratos, e podendo ser usadas na fermentação de alimentos.

Adaptado de Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics¹.

www.worldgastroenterology.org/guidelines

Quadro 20.2 – Terminologia dos microrganismos probióticos

Gênero	Espécie	Subespécie	Denominação de Cepas	Nome da Cepas
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Nenhuma	GG	LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	Lactis	DN-173 010	<i>Bifidus regularis</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	Longum	35624	Bifantis

Adaptado de Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics¹.

www.worldgastroenterology.org/guidelines

5. VALOR DOS PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NAS DOENÇAS INTESTINAIS

Inúmeros estudos recentes demonstraram que os probióticos são eficazes no tratamento de várias doenças intestinais, agudas e crônicas, embora ainda seja necessário que as pesquisas determinem as cepas ideais a serem empregadas para cada situação clínica^{2,7}. No intestino, os probióticos começam seu efeito benéfico deslocando patógenos, consumindo nutrientes, fermentando fibras solúveis e, sobretudo, modulando a imunidade do hospedeiro^{1,7}. Sabe-se, também, que os probióticos são capazes de manter a integridade da mucosa (produz muco, defensinas e IgA) e a permeabilidade intestinal (eficácia dos *tight junctions*) intactas².

Várias metanálises de ensaios clínicos foram publicadas mostrando resultados consistentes, os quais sugerem que os probióticos são seguros e eficazes para a prevenção e tratamento da diarreia aguda infecciosa, diarreia associada aos antibióticos e supercrescimento bacteriano do intestino delgado⁷⁻⁹. Estes estudos mostraram que os probióticos são benéficos ao reduzir a gravidade e a duração da diarreia, sobretudo em casos de diarreia infecciosa na população pediátrica⁸⁻⁹. Uma revisão *Cochrane* selecionou cerca de 60 trabalhos, incluindo mais de 8 mil pacientes, comprovando a eficácia dos probióticos no tratamento da diarreia aguda com redução de aproximadamente 25 horas de fezes diarreicas, quando comparado ao placebo¹⁰. As diretrizes da Organização Mundial de Gastroenterologia reforçam esta indicação¹.

Diversos estudos, nos últimos anos, demonstraram também o efeito favorável dos

prebióticos, empregados isoladamente ou associados aos probióticos (simbióticos) nos pacientes com doenças intestinais. Entretanto, o número destes estudos ainda é bastante pequeno na literatura.

Resultados promissores também têm sido demonstrados com o emprego dos probióticos nas doenças intestinais de evolução crônica, como será exposto a seguir.

a) Síndrome do intestino irritável (SII)

Vários ensaios clínicos controlados compararam o efeito de probióticos *versus* placebo no tratamento de pacientes com SII, demonstrado melhora significativa dos sintomas, especialmente da diarreia e da flatulência, no grupo que recebeu a terapia probiótica^{2,6,9}. É importante salientar, contudo, a grande heterogeneidade entre estes estudos, especialmente no que se refere às cepas probióticas empregadas, subgrupo de pacientes avaliados (SII com diarreia e/ou constipação), período de acompanhamento e interpretação da resposta terapêutica⁸. Dois estudos demonstraram melhora significativa da dor e da distensão abdominal com o emprego de probióticos contendo *Bifidobacterium infantis* 35624¹¹. Foi também observado que a suplementação com *Lactobacilos* associa-se com diminuição de sintomas relacionados à produção de gases em pacientes com SII. Em uma recente revisão que incluiu 54 ensaios clínicos controlados e randomizados (n=5448) os autores concluíram que, no geral, os probióticos foram estaticamente superiores ao placebo no alívio dos sintomas da SII (RR 0,81; p<0,00001; NNT 7)¹². As subanálises, de acordo com o tipo de probiótico, demonstraram efeitos significativos apenas para cepas probióticas combinadas, *Escherichia*

e Estreptococos. Estes autores observaram que, no geral, os probióticos apresentaram um efeito estatisticamente significativo na redução dos escores de dor abdominal e sintomas gerais, distensão abdominal e flatulência¹². As pesquisas agora deverão avaliar o efeito de cepas probióticas específicas, utilizadas por um período mais prolongado. Somente desta forma poderemos, de fato, reconhecer quais as cepas probióticas são eficazes e quais os subgrupos de pacientes com SII que realmente se beneficiarão com esta suplementação.

b) Doenças inflamatórias intestinais (DII)

Os probióticos parecem ser capazes de aliviar os sintomas em parcela de pacientes com DII^{1,2}. Alguns autores evidenciaram que cepas probióticas de VSL#3 (contendo diferentes tipos de lactobacilos, bifidobactérias e estreptococos) são capazes de induzir remissão clínica em pacientes com retocolite ulcerativa⁸. Este probiótico também se mostrou eficaz na prevenção da pouchite⁹. Da mesma forma, o probiótico *E. coli* Nissle 1917 se mostrou favorável na remissão da retocolite⁹. Os estudos com probióticos na doença de Crohn apresentam resultados muito limitados. Um recente ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia de uma combinação de cepas probióticas (multicepas) em pacientes com DII¹³. Mais uma vez, os autores observaram resultados positivos em pacientes com retocolite ulcerativa (redução da atividade inflamatória), mas não naqueles com doença de Crohn. Apesar do crescente número de estudos nesta área, ainda existem diversas limitações (tamanho amostral, duração da terapia probiótica, heterogeneidade das preparações e das populações estudadas)

para a recomendação da suplementação de probióticos na DII^{2,9,13}. Novas cepas probióticas, teoricamente capazes de modular a microbiota intestinal, inibir a colonização e aderência de bactérias patogênicas aos enterócitos e diminuir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, são aguardadas e poderão, de fato, participar do arsenal terapêutico das DIIs¹³.

c) Constipação funcional

Embora os probióticos sejam utilizados com muita frequência na constipação crônica existem poucos ensaios clínicos rigorosamente realizados demonstrando que, de fato, eles sejam eficazes e superiores ao placebo, especialmente para os casos moderados a graves^{2,6,9}. Alguns pesquisadores observaram que algumas cepas específicas de Bifidobactérias e Lactobacilos são capazes de acelerar o tempo de trânsito, a frequência e a consistência das fezes, sendo eficazes no alívio da constipação funcional em mulheres jovens⁸. Um estudo duplo-cego e placebo controlado demonstrou que a combinação de *Bifidobacterium latiss* HN019 e *Lactobacillus acidophilus* NCFM, durante 14 dias, determinou maior redução do tempo de trânsito colônico no grupo que recebeu probióticos quando comparado ao grupo controle ($p=0,01$)⁹. Metanálise incluindo 14 trabalhos e 1.182 pacientes demonstrou que a administração de algumas cepas probióticas incrementa em 1.3 a frequência de evacuações ($p=0.00001$), sendo que a cepa de *Bifidobacterium lactis* foi a que demonstrou maior eficácia, tanto na melhora da frequência como da consistência das fezes¹⁴. Revisão sistemática sobre este tema concluiu que pacientes constipados apresentam uma resposta mais favorável

com a terapia probiótica empregando *B. lactis* DN-173010, *Lactobacillus casei Shirota* e *Escherichia coli* Nissle 1917⁹. Novos estudos incluindo um grande número de pacientes e um período de tratamento e de acompanhamento mais prolongado se fazem necessários para definir o real papel dos probióticos no tratamento da constipação intestinal funcional

d) Doença celíaca

Considera-se que a disbiose observada em pacientes celíacos possa provocar uma resposta anormal ao glúten (e a outros fatores ambientais promotores da doença) em indivíduos geneticamente predispostos¹⁵. Foi observado que a dieta isenta de glúten favorece a diminuição de bactérias consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, e o aumento de bactérias gram-negativas como *E. coli* e *Bacteroidetes*¹⁵. Teoricamente, os probióticos representam uma modalidade terapêutica muito interessante para os pacientes celíacos. Além da modulação da microbiota e de seu papel na regulação do sistema imune, os probióticos parecem também capazes de digerir proteínas do glúten em pequenos polipeptídeos não imunogênicos, eliminando e/ou reduzindo o gatilho da doença¹⁵. Entretanto, o número de estudos em humanos ainda é muito pequeno, com resultados controversos na literatura, sendo necessário pesquisas buscando cepas que especificamente possam modular o microbioma intestinal para alterar o curso da doença^{2,9}.

e) Doença diverticular sintomática crônica não complicada

Vários estudos foram realizados com o objetivo de investigar o papel e a eficácia

dos probióticos, administrados de forma isolada ou associados a antibióticos de largo espectro ou aminossalicilato, na manutenção da remissão da doença diverticular e também para aliviar os sintomas dos pacientes com a doença diverticular sintomática crônica não complicada^{1,2,8}. Embora os diversos trabalhos apresentem resultados bastante controversos na literatura, existem muitas evidências da importância da inflamação e das alterações da microbiota intestinal nas diferentes formas de apresentação da doença diverticular⁹. Investigações adicionais são necessárias para se entender melhor quando, como e quais os probióticos que poderão ser de real valia para os pacientes com doença diverticular sintomática crônica.

f) Câncer Colorretal

Análises do microbioma fecal de pacientes com câncer colorretal têm demonstrando aumento das espécies de *Bacteroides*, diminuição de bactérias produtoras de butirato e aumento daquelas potencialmente patogênicas, como espécies de *Fusobacterium*¹⁶. Os probióticos parecem capazes de reduzir os efeitos de citotóxicos e genotóxicos, a concentração de amônia, a atividade da beta-glucuronidase, o estresse oxidativo e a inflamação⁸. Estudos experimentais empregando cepas específicas (*Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophilus* e *Leuconostoc mesenteroides*) têm evidenciado resultados encorajadores, sugerindo que estes probióticos são capazes de inibir a neoplasia ao interferir no sistema imune e apoptose, sendo capaz de modular as bactérias intestinais e seu metabolismo¹⁶.

Alguns autores observaram resultados muito interessantes, como redução da diarreia, da enterocolite e do risco de complicações pós-operatórias nesses pacientes^{8,9}. Foi também demonstrado redução da zonulina sérica e de biomarcadores inflamatórios neste grupo de pacientes. Os probióticos têm sido considerados tanto para prevenção como para terapia coadjuvante para os pacientes com câncer colorretal¹⁶.

6. DOSE MÍNIMA DOS PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Segundo o Regulamento Técnico de 2005 da ANVISA a porção probiótica de um simbiótico deve ter quantidade mínima viável na faixa de 10^8 a 10^9 UFC (unidades formadoras de colônia) na recomendação diária do produto pronto para consumo. A concentração de células viáveis deve ser ajustada na preparação inicial, levando-se em conta a capacidade de sobrevivência de maneira a atingir o mínimo de 10^7 UFC do conteúdo intestinal. Em relação aos prebióticos, demonstrou-se que 10 g/dia de fruto-olegossacarídeo (FOS) constitui dose ideal e bem tolerada, mas que 4 g/dia de FOS ou inulina é o mínimo necessário para promover crescimento de bifidobactérias e, além disso, que o uso de 14 g/dia ou mais de inulina pode causar desconforto intestinal.

Algumas pessoas podem apresentar efeitos colaterais relacionados à ingestão dos probióticos, visto que eles liberam produtos celulares tóxicos ("*die-off reaction*"), mas em geral são bastante seguros e bem tolerados. Da mesma forma, o consumo de prebióticos não se associa a efeitos adversos significativos, parcela dos indivíduos relatam aumento discreto na produção de gases e desconforto abdominal.

CONCLUSÃO

As alterações na composição e na função da microbiota gastrointestinal (disbiose) parecem desempenhar um papel importante na etiopatogenia de várias doenças intestinais, sejam elas funcionais, inflamatórias, imunológicas ou neoplásicas. Os probióticos, assim como os prebióticos e simbióticos, representam uma opção bastante promissora para a manipulação da microbiota de pacientes com diferentes doenças intestinais. Embora os resultados de numerosos estudos sejam bastante favoráveis, novos trabalhos com metodologia mais rigorosa, incluindo um grande número de pacientes e utilizando cepas probióticas específicas, são necessários para que se reconheça, de fato, o valor dos probióticos no tratamento das diversas doenças intestinais. Felizmente, as pesquisas nesta área têm avançado muito e novas cepas probióticas estão sendo testadas em vários centros de investigação. Acreditamos que, em breve, novos probióticos, ainda mais eficazes e específicos, estarão disponíveis para a nossa prática diária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. www.worldgastroenterology.org/guidelines
2. Koretz RL. Probiotics in Gastroenterology: How pro is the evidence in adults? *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1125-36.
3. Dave M, Higgins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2012;160:246-57.
4. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015;73:32-40.

5. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch.* 2018;472:159-72.
6. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:255-62.
7. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, et al. Recommendations for probiotic use—2015 update: Proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49: S69-73.
8. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1054-70.
9. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82:156-78.
10. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (11):CD003048.
11. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Res.* 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev-1029.
12. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11.
13. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Assimakopoulos SF, Triantos C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2019;137:103774.
14. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *AmJ Clin Nutr.* 2014;100:1075-84.
15. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019; 11.
16. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Hemati M, Nejad ZR, Arabkari V, Namdar A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *Cell Physiol.* 2019; 234:17127-17143.

Flávio Antonio Quilici
Lisandra Carolina Marques Quilici

INTRODUÇÃO

Os divertículos que acometem os cólons são classificados de acordo com sua origem em congênitos e adquiridos. Os congênitos são formados por todas as camadas da parede cólica, por isso chamados de verdadeiros, com baixa incidência e de localização preferencial no cólon direito. Os adquiridos ocorrem pela herniação da mucosa, por pulção, através da camada muscular da parede cólica. São considerados falsos divertículos e responsáveis pela enfermidade denominada doença diverticular dos cólons (DDC) ou diverticulose.

Apesar da etiologia do divertículo adquirido estar relacionada a fatores desencadeantes que incidem sobre a musculatura do cólon (Tabela 21.1), pode coexistir predisposição constitucional, pela ocorrência em alguns doentes, da tríade de Santi caracterizada pela associação de divertículos cólicos com doença do refluxo gastroesofágico (hérnia do hiato) e colelitíase.

DIVERTICULITE AGUDA

A *diverticulite* é definida como uma inflamação, em geral, de um dos divertículos,

geralmente localizada no cólon sigmoide, e pode afetar até 10% dos pacientes com a DDC. Quando há um flegmão localizado, é usado o termo *diverticulite não complicada*. A *diverticulite complicada* refere-se aos pacientes que evoluem com abscesso peridiverticular, perfuração livre do divertículo na cavidade abdominal (peritonite), fístula ou obstrução intestinal.

DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com diverticulite aguda apresenta sinais e sintomas suficientes para justificar o diagnóstico clínico e até sua terapia, mas pode haver uma alta taxa de erro (34%). Portanto, devem ser utilizados exames complementares para confirmar o diagnóstico de diverticulite aguda, em especial, se uma intervenção invasiva for indicada.

Tabela 21.1 – Fatores etiopatogênicos da DDC

- idade do doente (envelhecimento)
- alterações do colágeno e da elastina na submucosa colônica
- aumento da pressão intracolônica
- modificação da motilidade dos cólons

Exames laboratoriais devem também ser realizados porque confirmam a presença e a intensidade do processo inflamatório. São, em geral, leucograma e dosagens plasmáticas da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa. Além destes, poderão ser solicitados exames para avaliação do estado geral do paciente e comorbidades.

Radiografias simples

As radiografias de tórax, juntamente com as do abdome, horizontal e em decúbito dorsal, devem ser realizadas em pacientes com dor abdominal intensa. A radiografia de tórax tem o duplo objetivo de detectar o pneumoperitônio, presente em até 11% dos pacientes com diverticulite aguda e para avaliar o estado cardiopulmonar nos idosos. As radiografias abdominais simples estão alteradas entre 30% a 50% dos pacientes com diverticulite aguda, com achados que incluem distensão intestinal por obstrução, íleo adinâmico e/ou presença de coleções sugerindo um abscesso.

Enema com contraste

Foi o padrão de diagnóstico para diverticulite e suas complicações durante muitos anos. No entanto, eles podem ser imprecisos, pois a diverticulite é principalmente uma doença extraluminal. O uso de bário para o diagnóstico da perfuração diverticular acarreta o risco de seu extravasamento para a cavidade abdominal, piorando a peritonite, e por isso somente enemas de contraste solúvel em água podem ser usados para esse fim, podendo demonstrar material de contraste extravasado, com ou sem o delineamento de um abscesso ou uma fístula. O enema contrastado tem

sensibilidade de 62% a 94%, para detecção de diverticulite aguda, com resultados falso-negativos de 2% a 15%. Os exames com contraste sob pressão, como o enema opaco, são contraindicados.

Tomografia computadorizada (TC)

É considerada o procedimento diagnóstico de escolha para a diverticulite aguda e capaz de produzir imagem da doença mural e extraluminal.

A varredura abdominal e pélvica ideal é realizada com contraste solúvel em água, tanto por via oral quanto por via retal, e com o contraste intravenoso, quando possível. Os critérios diagnósticos da diverticulite aguda pela TC incluem a presença de divertículos com infiltração pericólica do tecido adiposo, espessamento da parede do cólon e/ou formação de abscessos.

Sua eficácia no diagnóstico da diverticulite aguda é até 98% para detecção de inflamação na gordura pericólica, de 84% para identificar o aumento da parede cólica e em 70% para a presença de abscesso. Sua sensibilidade é de 93% a 98% e especificidade de 75% a 100%, significativamente mais precisas do que o enema com contraste, além de ser altamente sensível e específica no diagnóstico da diverticulite do lado direito do cólon.

Ultrassonografia (US)

Baseado no seu baixo custo e na sua natureza não invasiva, a US abdominal é vista como uma modalidade de diagnóstico, potencialmente útil na diverticulite aguda. Permite identificar características de inflamação ativa que incluem o espessamento da parede intestinal, a presença de divertí-

culos ou abscessos e a hiperecogenicidade da parede intestinal. Tem sensibilidade de 84% a 98% e especificidade de 80% a 93% para identificar inflamação. Apesar destes dados, a US permanece, altamente, operador dependente.

Ressonância magnética (RM)

Tem as mesmas vantagens da tomografia computadorizada, acrescida de ser de menor risco ao paciente por não ter radiação ionizante. Por isso, é também utilizada para orientar o tratamento de abscessos pela via percutânea, postergando a cirurgia de urgência para eletiva.

Videocolonoscopia

Devido ao risco de perfuração do divertículo inflamado pelo próprio aparelho ou pela insuflação de ar, a endoscopia é contraindicada nos pacientes com suspeita de diverticulite aguda. Após seu término, a videocolonoscopia poderá ser realizada para excluir diagnósticos concomitantes, especialmente a neoplasia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias doenças podem simular o quadro clínico da diverticulite aguda e seu diagnóstico diferencial pode apresentar considerável dificuldade com as afecções listadas na Tabela 21.2.

Tabela 21.2 – Diverticulite aguda: diagnóstico diferencial

- Apendicite aguda
- Doenças inflamatórias intestinais
- Enfermidades inflamatórias pélvicas
- Colite isquêmica

DIVERTICULITE AGUDA COMPLICADA

Abscesso

A capacidade dos tecidos pericólicos controlarem a disseminação do processo inflamatório diverticular determinará o curso clínico subsequente da doença e o seu tratamento. Um flegmão localizado se desenvolve, inicialmente, com disseminação limitada. A propagação dessa disseminação leva à formação de abscessos maiores, locais ou à distância (estágios Hinchey I e II, respectivamente). Quando o conteúdo do abscesso se espalha, difusamente, na cavidade abdominal, ocasiona uma peritonite purulenta ou fecal (estágios Hinchey III e IV, respectivamente). Esses estágios III e IV levam à sepse e, com frequência, à morte, caso o enfermo não seja submetido à cirurgia de urgência.

Os sinais clínicos sugestivos da formação de abscesso incluem dor abdominal e, às vezes, tumoração palpável, febre persistente e leucocitose. Quando há suspeita de abscesso, a avaliação pela TC ou RM é importante para confirmar o diagnóstico e seguir sua evolução.

Pequenos abscessos pericólicos (estágio Hinchey I) podem ser tratados com antibióticos de amplo espectro e repouso intestinal, desde que apresentem melhora inequívoca do seu estado geral (dor abdominal, febre e leucocitose) nos primeiros dias de terapia. Numa série de pacientes com diverticulite aguda, mais de 70% com abscessos pericólicos Hinchey I responderam com sucesso ao tratamento conservador.

A drenagem percutânea de abscessos abdominais (Hinchey II) guiados por TC ou RM assumiu um importante papel complementar à cirurgia de urgência. Suas

taxas de sucesso variam de 74% a 80% e sua vantagem imediata é o rápido controle da sepse e a estabilização do paciente. A drenagem paliativa temporária permite a cirurgia eletiva em tempo único, em geral três a quatro semanas após realizada. As cirurgias de urgência são necessárias em aproximadamente 20% dos pacientes, em geral naqueles com abscesso multilobulado, anatomicamente inacessível à TC ou que não resolve com a drenagem percutânea.

A abordagem cirúrgica evoluiu nos últimos anos com a possibilidade de realizar-se pela videolaparoscopia. Duas opções técnicas são as mais realizadas: a) cirurgia em dois tempos, com ressecção primária do intestino acometido e colostomia proximal com sutura do coto distal (cirurgia de Hartmann), seguido, em geral, após três meses pelo fechamento da colostomia e reanastomose intestinal; b) cirurgia em tempo único com ressecção do intestino e anastomose primária. Essa conduta de tempo único está se tornando o padrão para o tratamento eletivo da diverticulite não complicada e, também, em pacientes selecionados com diverticulite complicada.

Quando não há perfuração livre do divertículo na cavidade abdominal, o preparo intestinal deve ser realizado antes da operação. No caso da cirurgia de urgência, quando a perfuração livre é uma preocupação, a lavagem intestinal poderá ser realizada durante o ato cirúrgico, permitindo, assim, a anastomose primária em tempo único. Não há consenso sobre qual ressecção, se primária ou secundária, é mais benéfica para peritonite na diverticulite.

Independentemente do tipo da abordagem, a cirurgia da diverticulite complicada tem se tornado um procedimento relati-

vamente seguro, com baixa morbidade e mortalidade.

Perfuração Livre

A peritonite (estágios Hinchey III ou IV) é uma emergência cirúrgica. Mesmo na era dos antibióticos de amplo espectro por via intravenosa, os quais devem ser administrados de imediato, a taxa relatada de mortalidade por peritonite associada à diverticulite aguda tem sido entre 12% e 26%. Para a sua diminuição é fundamental sua identificação precoce, e para tal a TC pode confirmar os casos ambíguos; a radiografia simples de abdome identificando ar livre intraperitoneal é suficiente para justificar a exploração cirúrgica.

Fístula

Quando um abscesso ou um flegmão diverticular rompe num órgão adjacente, o resultado será uma fístula, sendo a mais frequente a colovesical. Acredita-se que elas se desenvolvem em menos de 5% dos pacientes com diverticulite, mas estão presentes em cerca de 20% daqueles que necessitam de cirurgia. Há predomínio do sexo masculino de 2:1, atribuído à proteção da bexiga pelo útero em mulheres. A pneumatúria está presente em 57% e fecalúria, em 42%, ambas patognomônicas de fístula colovesical. A cistoscopia, a cistografia e o enema de bário podem ser úteis no diagnóstico, embora a demonstração do real trajeto da fístula, muitas vezes, seja difícil. A ressecção em tempo único do segmento cólico com anastomose primária e o fechamento do orifício vesical da fístula é a conduta cirúrgica de escolha.

Nas fístulas colovaginais a passagem de fezes ou flatos pela vagina é patognomônica,

além das frequentes infecções vaginais e/ou corrimento abundante ou fétido. Seu tratamento é a ressecção cirúrgica do segmento cólico com o reparo da vagina, geralmente, realizado em um único procedimento.

As fistulas coloentéricas, colouterinas e colorretais ocorrem com menor frequência e as colocutâneas são raras.

Embora a doença diverticular seja causa mais comum de fístula do cólon para os órgãos adjacentes, outras condições, como doença inflamatória intestinal, pancreatite, enterite actínica e tumores, também devem ser considerados na presença dessa fístula.

Obstrução

A obstrução intestinal ou a suboclusão podem acompanhar a diverticulite aguda (a obstrução completa da luz é incomum). Pode ocorrer o estreitamento luminal pela inflamação pericólica ou pela compressão de um abscesso. A TC com contraste oral e retal permite seu diagnóstico. Essa suboclusão, em geral, tem tratamento conservador.

SITUAÇÕES ESPECIAIS DA DIVERTICULITE AGUDA

Diverticulite aguda recorrente

Nos pacientes que respondem bem à terapia conservadora, surgem as questões de risco de recorrência e a possibilidade da ressecção profilática cirúrgica eletiva. O risco de recorrência dos sintomas após a crise de diverticulite aguda é de 7% a 25%, com metade das segundas crises ocorrendo em até um ano. Imaginando que a diverticulite fosse uma doença progressiva, essa ressecção eletiva era recomendada após duas crises de diverticulite. Esta abordagem hoje é contestada, pois vários trabalhos mostraram que o risco de piores resultados

não é maior com a diverticulite recorrente (mais de duas crises) do que com a primeira ou segunda crises. Além disso, há algumas abordagens conservadoras para pacientes com diverticulite aguda que podem diminuir a probabilidade de novas crises, tais como os doentes tratados com mesalazina, rifaximina, probióticos e suas combinações.

Recente análise identificou que a realização de colectomia eletiva após a quarta crise de diverticulite, e não após a segunda, resultou em custo-benefício superior, com menor morbidade, sendo a indicação das diretrizes atuais. Quando a cirurgia eletiva é feita, a maioria dos pacientes relata um bom resultado funcional e baixa morbidade e mortalidade. As variáveis, ao se considerar a ressecção eletiva para a diverticulite aguda, incluem sua gravidade, a saúde geral do paciente, o risco de uma nova crise e o da ressecção em si.

Até 10% dos pacientes têm diverticulite aguda recorrente sintomática mesmo após a ressecção cirúrgica e a reoperação pode ser necessária em 2% a 3% destes. Esse fato ocorre quando o cólon sigmoide é usado como margem de ressecção distal, em vez do reto. Por isso, recomenda-se ressecar todo o cólon esquerdo, sempre que possível, fazendo a anastomose distal com o reto proximal e a proximal com o cólon transversal.

Paciente jovem

A diverticulite aguda é rara nos pacientes com idade inferior a 40 anos (2% a 5%). Nestes o diagnóstico da diverticulite, em geral, é confundido com apendicite aguda ou DII.

Semelhante à diverticulite aguda dos pacientes com mais de 40 anos, a doença está localizada principalmente no cólon

sigmoide. Há predominância do sexo masculino nessa faixa etária e as crises muitas vezes são mais graves. Entre 40% a 80% deles necessitam de cirurgia de urgência durante a crise inicial e as taxas de recorrência e complicações também são maiores do que nos pacientes idosos. As novas diretrizes defendem uma abordagem individualizada para a indicação da cirurgia eletiva.

O paciente idoso

Como a doença diverticular é mais prevalente nas populações mais velhas, a diverticulite no idoso merece atenção especial. A diverticulite aguda pode se manifestar com sintomas e sinais mais sutis nos idosos, tornando o diagnóstico mais difícil. Distinguir neles a diverticulite do câncer colorretal é questão muito importante porque sua incidência aumenta com a idade. Como suas complicações subsequentes são incomuns e sendo a crise inicial de leve intensidade, raramente a cirurgia é indicada pela sua maior morbidade e mortalidade nos idosos.

O paciente imunodeprimido

A diverticulite aguda pode se manifestar com sintomas e sinais mais sutis nos pacientes imunodeprimidos e representa um desafio maior para o diagnóstico. Apesar dela não ser comum nesses pacientes, no entanto, tem consequências mais graves. Os imunodeprimidos têm uma maior taxa de perfuração livre (43% a 14%), necessidade de cirurgia (58% a 33%) e mortalidade pós-operatória (39% a 2%) quando comparada aos não imunocomprometidos. Em populações de transplantados de órgãos sólidos (coração, pulmão, rim etc.), a mortalidade por diverticulite aguda foi muito

elevada, entre 25% a 90%. Por isso, muitos protocolos defendem a ressecção eletiva já no primeiro episódio de diverticulite aguda no paciente imunodeprimido.

Diverticulite do lado direito

Nos países ocidentais, a diverticulite do cólon ascendente e ceco é incomum. No entanto, a diverticulite do lado direito deve fazer parte do diagnóstico diferencial para qualquer paciente com sintomas dessa região abdominal. Na Ásia, ela é a forma predominante da doença.

Em pacientes mais jovens, o diagnóstico de diverticulite do lado direito é mais difícil do que o da doença do lado esquerdo e, muitas vezes, difícil de distinguir, clinicamente, da apendicite aguda. Os fatores clínicos que podem ser úteis para seu diagnóstico diferencial com a apendicite aguda são: os pacientes tendem a ser mais velhos e têm menor frequência de náusea e vômitos do que aqueles com a apendicite; a progressão característica dos sintomas observados na apendicite está, em geral, ausente.

Radiologicamente, a diverticulite do lado direito e a apendicite também são facilmente confundidas, especialmente quando um abscesso local está presente. Há uma estimativa de taxa de erros de diagnóstico pré-operatório em condições inflamatórias do lado direito do cólon entre 40% a 92%. Mesmo com a tomografia computadorizada, o diagnóstico de diverticulite do lado direito, muitas vezes, é feito somente na laparotomia.

Quando o diagnóstico correto é feito no pré-operatório, o tratamento da doença do lado direito é o mesmo que o para a diverticulite do lado esquerdo.

Prevenção da diverticulite

Há vários estudos mostrando a prevenção da recidiva da diverticulite aguda, por meio de antibióticos, anti-inflamatórios e probióticos. Na atualidade o antibiótico mais efetivo é a rifaximina, ainda não disponível no Brasil, devendo ser utilizada por via oral, durante 7 a 15 dias, em ciclos bimestrais. O agente anti-inflamatório para a sua prevenção é a mesalazina, oral, na dose de 1,2g/dia, por 6 a 12 meses. Sua eficácia ainda é controversa, o mesmo ocorrendo com os probióticos.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Ambrosetti P. Value of CT for acute diverticulitis. *Dig Dis*, 2012;30:51-55.
- Bafutto M, Oliveira EC. Doença Diverticular dos Cólon. São Paulo, Office 3ª ed, 2016.
- Bar-Meir S, Lahat A, Melzer E. Role of endoscopy in patients with Diverticular Disease. *Dig Dis*, 2012;30:60-63.
- Fox JM, Stollman NH, Kageyama ERO. Diverticular Disease. In: Feldman-Sleisenger & Fordtran. *Gastroenterology and Liver Diseases*. Elsevier ed, London, 2012.
- Floch MH, White JA. Management of diverticular disease is changing. *World J Gastroenterol*. 2006 May 28;12(20):3225-8.
- Quilici FA. Doença Diverticular dos Cólon. In: Quilici FA. *Atualização em Coloproctologia*. São Paulo, Lemos, 2000.
- Quilici FA. Moléstia Diverticular dos Cólon. In: Mincis M. *Gastroenterologia e hepatologia: diagnóstico e tratamento*. 4ª ed, São Paulo: Casa Leitura Médica, 2008; 545-563.
- Quilici FA, Quilici LCM. Investigação e tratamento. In: Bafutto M, Oliveira E. *Doença Diverticular dos Cólon*. Office, 2º ed, 2013.
- Quilici FA, Quilici LCM. Doença Diverticular dos Cólon. In: Borges DR. *Atualização Terapêutica*. Artes médicas, 25º ed, 2015.
- Reissfelder C, Buhr HJ, Ritz JP. What is the optimal time of surgical interventions after an acute attack of sigmoid diverticulitis: early or late elective laparoscopic resection? *Dis Colon Rectum*. 2006 Dec;49(12):1842-8.
- Sociedade Brasileira de Coloproctologia. *Diagnóstico e Tratamento da Diverticulite*. In: *Protocolos AMB*. Rio de Janeiro 2017. (www.sbcpr.org.br)
- Stollman JMF, Kageyama ERO. Doença Diverticular dos Cólon. In: Feldman, *Gastroenterology*. Elsevier ed, 2014.

Carlos Frederico Porto Alegre
Helio Rzetelna

INTRODUÇÃO

Os exames complementares ganharam maior importância no diagnóstico e acompanhamento das doenças intestinais inflamatórias (DII), e por isso o roteiro de avaliação e monitoramento da doença se tornou objeto de maiores estudos e, com isso, de *guidelines* de organizações mundiais. O ECCO e o ESGAR condensaram em uma nova diretriz de consenso diagnóstico – que consiste em avaliação no diagnóstico inicial, acompanhamento do tratamento e detecção de complicações – os sistemas de pontuação disponíveis e considerações gerais sobre as diferentes ferramentas de diagnóstico.

Dividimos em: avaliação no diagnóstico inicial, diagnóstico para monitorar o tratamento em pacientes com DII conhecida e diagnóstico para detecção de complicações.

Importante frisar que falaremos dos exames sanguíneos, fecais e radiológicos, inclusive resultados histológicos, já que o endoscópico será objeto de outro capítulo.

DIAGNÓSTICO INICIAL

Não existe um padrão de referência único, mas sim uma combinação de fatores

clínicos, bioquímicos, investigações endoscópicas e histológicas. Quando houver suspeita de doença de Crohn (DC), pode ser necessário visualizar radiologicamente o intestino delgado. A exclusão de colite infecciosa, incluindo *Clostridium difficile* e Citomegalovírus (CMV), deve ser feita.

Avaliação bioquímica deve abranger hemograma completo, marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, PC-R), eletrólitos, enzimas hepáticas e uma amostra de fezes para análise microbiológica, incluindo *C. difficile*.

O hemograma completo pode revelar trombocitose, anemia ferropriva ou macrocitose, além de leucocitose. A presença de marcadores inflamatórios elevados (PC-R) correlaciona-se amplamente com a gravidade clínica na DC, exceto na retocolite ulcerativa (RCU), exceto no caso de colite aguda grave. No entanto, marcadores laboratoriais de inflamação crônica podem ser normais em ambos. Como a PC-R aumentada, a leucocitose ou ambas não são específicas da doença intestinal inflamatória (DII), sua presença não pode diferenciar DII de infecciosa (ou outras causas de colite). Além de

evidências bioquímicas de desnutrição, a hipoalbuminemia pode refletir inflamação grave; no entanto, isso não é superior à PC-R.

A calprotectina fecal (CF), uma proteína derivada de neutrófilos, parece ser o marcador mais sensível da inflamação intestinal na DII. Outras proteínas derivadas de neutrófilos são a elastase, lisozima e lactoferrina, porém não usadas no nosso meio. Os valores de calprotectina fecal se correlacionam bem com os índices endoscópicos, atividade da doença e, portanto, são importantes em vários contextos clínicos, incluindo diagnóstico inicial, diagnóstico de recidiva e resposta ao tratamento.

Não existe um valor exato de corte que faça distinção entre DII e doenças intestinais funcionais, no entanto, uma boa precisão diagnóstica pode potencialmente ser obtida a valor de corte de 150 $\mu\text{g/g}$, conforme sugerido recentemente em uma metanálise. A calprotectina fecal carece da especificidade de discriminar entre IBD e outras causas de inflamação intestinal, e durante o processo diagnóstico da DII, infecções gastrointestinais devem sempre ser excluídas. A diarreia pastosa por mais de 06 semanas geralmente discrimina a colite associada à DII na maioria dos casos de diarreia infecciosa; as amostras de fezes devem ser obtidas para excluir patógenos comuns e especificamente testados para a toxina *C. difficile*. Testes adicionais podem ser adaptados de acordo com a história médica, como para aqueles que viajaram para o exterior. Isso pode incluir avaliação para cistos e parasitas (exame parasitológico de fezes - EPF).

Marcadores sorológicos podem ser usados no diagnóstico, embora a precisão dos melhores testes disponíveis (pANCA e

ASCA) seja bastante limitada e, portanto, ineficaz na diferenciação da DC colônica da RCU. Da mesma forma, o valor diagnóstico adicional do antígeno e anticorpos antimicrobianos, como anti-OmpC e CBir1, é pequeno. Embora existam mais de 250 suscetibilidades associadas à DII, polimorfismos de nucleotídeos foram identificados; testes genéticos para variantes comuns não permite o diagnóstico de DII.

Uma das complicações mais frequentes da DII é a anemia (hemoglobina <13 g/dL para homens e <12 g/dL para mulheres), que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes e, portanto, deve ser avaliada no diagnóstico inicial. Nos casos de anemia documentada, a investigação deve começar com a avaliação do volume corpuscular médio (VCM). Anemia microcítica é geralmente o tipo mais comum de anemia na DII, que geralmente indica anemia ferropriva; a macrocitose pode indicar deficiência de vitamina B12 ou folato e comumente observada durante a terapia com tiopurina, enquanto a normocitose pode sugerir anemia por doença crônica. A distinção entre as anemias é importante, pois o tratamento é diferente entre essas condições. O diagnóstico de deficiência de ferro depende do nível de inflamação. Em pacientes sem evidência clínica, endoscópica ou bioquímica de doença ativa, o diagnóstico é preciso quando a ferritina sérica é <30 $\mu\text{g/L}$. Na presença de inflamação, a ferritina sérica até 100 $\mu\text{g/L}$ ainda pode ser compatível com a deficiência de ferro. Outros marcadores sugestivos de anemia por deficiência de ferro são o volume corpuscular médio (VCM) e eritrócitos aumentados (RDW), baixo teor de ferro sérico, elevada capacidade total de ligação de ferro e saturação de transferrina $<16\%$.

A avaliação histológica do tecido faz parte dos exames complementares com biópsias; a distinção entre colite infecciosa e DII é geralmente caracterizada pela arquitetura preservada das criptas e inflamação aguda. No entanto, nas doenças muito precoces, a arquitetura pode ser preservada. Granulomas e anormalidades arquitetônicas da cripta focal, em conjunto com a inflamação crônica focal ou irregular (definida pela presença de linfócitos e células plasmáticas) ou preservação da mucina em locais ativos, são características histológicas relacionadas à DC.

A natureza irregular da inflamação é apenas diagnóstico em pacientes adultos não tratados. Nas amostras cirúrgicas, um diagnóstico de DC deve ser feito quando pelo menos três características histológicas sugestivas de DC (anormalidades arquitetônicas da cripta segmentar e depleção de mucina, preservação de mucina em locais ativos e inflamação crônica focal sem atrofia da cripta) estão presentes na ausência de granulomas ou quando um granuloma epitelióide está presente com outra característica. A plasmocitose basal focal ou difusa tem sido reconhecida como a característica mais antiga com o maior valor preditivo para o diagnóstico de RCU. Isso pode ser identificado em 38% dos pacientes dentro de 2 semanas após a apresentação dos sintomas. Durante esse período, o padrão de distribuição de plasmocitose basal é focal, mas pode eventualmente se transformar em padrão ao longo do curso da doença. Apenas cerca de 20% dos pacientes mostra distorção da cripta dentro de 2 semanas após os primeiros sintomas da colite. A distinção de colite infecciosa é, portanto, uma grande preocupação; pois a distorção arquitetônica

generalizada da mucosa ou cripta, atrofia da mucosa e superfície mucosa irregular ou vilosa aparecem mais tarde, pelo menos 4 semanas após a apresentação.

Nem todas as características microscópicas encontradas na RCU são observadas no início da doença. Um diagnóstico correto de RCU é atingido em aproximadamente 75% dos casos em que duas ou três características estão presentes. No entanto, o número exato de recursos necessários para o diagnóstico da RCU ainda não foi estabelecido.

Nem sempre o US intestinal (USI) ou/ou a enterografia por RM (ERM) do intestino delgado normais excluem o diagnóstico de DC, necessitando de exames endoscópicos como a cápsula endoscópica para tal. Em pacientes com sinais clínicos suspeitos de DC do intestino delgado e calprotectina fecal (CF) elevada e / ou anemia inexplicável por deficiência de ferro essas condições devem ser investigadas. Avaliação radiológica deve ser reservada apenas para pacientes com DC e sintomas gastrintestinais superiores nos quais a avaliação endoscópica falhou ou é incompleta. A avaliação radiológica do trato GI superior não deve fazer parte da rotina de diagnóstico. A região ileocecal é geralmente visualizada adequadamente endoscopicamente. O íleo proximal e o jejuno podem ser mais difíceis de avaliar.

Um estudo de Samuel et al. avaliou pacientes com DC com enterografia por tomografia computadorizada (ETC) e ileo-colonosopia. No grupo de pacientes com resultados normais da ileoscopia, 53,7% apresentaram DC ativo do intestino delgado. O exame ileoscópico pode, portanto, falhar no íleo terminal, pois a doença pode pular o íleo distal ou pode ser confinada à porção intramural da parede intestinal e

mesentérico. A TC e a RM são usadas para avaliar o intestino delgado. Ambas as técnicas podem estabelecer a extensão e a atividade da doença com base na espessura da parede e aumento do contraste intravenoso; uma comparação direta de TC e RM para o diagnóstico de uma variedade das lesões do intestino delgado demonstra alta sensibilidade e especificidade, semelhante para ambas as técnicas. Devido à ausência de radiação, a RM deve ser preferida à tomografia computadorizada, principalmente em pacientes jovens.

Um estudo de Messaris et al. demonstrou que o uso rotineiro de enterografia por RM pode alterar o manejo de pacientes com doença ileal ou DC ileocolônica. Neste estudo, 53% dos pacientes apresentaram tratamento médico para inflamação ativa e 16% foram submetidos a uma operação para DC complicada ou intratabilidade médica. Os achados intraoperatórios foram consistentes com o diagnóstico de RM em todos os pacientes tratados cirurgicamente. Da mesma forma, Mendoza et al. demonstraram de que a RM influenciou uma mudança no tratamento (médico ou cirúrgico) em 55,3% pacientes. A mudança na administração afetou inclusive aqueles pacientes que já foram diagnosticados com DC ileal ou ileocolônico. Uma comparação direta de ultrassom intestinal (USI) e ressonância magnética realizada em 234 pacientes consecutivos com suspeita de DC mostrou precisão diagnóstica na detecção de DC do intestino delgado. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) para o diagnóstico de DC foram 94%, 97%, 97% e 94% para USI e 96%, 94%, 94% e 96% para enterografia por RM, respectivamente. O USI foi menos preciso que a enterografia

por RM na definição da extensão da DC ($r = 0,69$), enquanto a concordância em termos da localização da DC entre os dois procedimentos foi alta ($k = 0,81$). A enterografia por RM (ERM) também mostrou concordância com a USI em relação a estenoses ($\kappa = 0,82$) e abscessos ($\kappa = 0,88$), com melhor detecção de fístulas enteroentéricas ($\kappa = 0,67$). Um estudo multicêntrico do Reino Unido de 284 recém-diagnosticados ou suspeitos de pacientes com DC recidivada mostrou que a ERM teve maior sensibilidade para a extensão da doença do intestino delgado (presença e localização) em comparação com o USI (80% x 70%, respectivamente). A enterografia por RM também teve uma especificidade significativamente maior do que o US intestinal (95% x 81%, respectivamente). Para detectar a presença de doença do intestino delgado, independentemente da localização, a sensibilidade do USI foi de 92%, em comparação com 97% para ERM. A sensibilidade para a doença ativa do intestino delgado foi significativamente maior para a ERM do que para o USI (96% x 90%).

Uma revisão de Calabrese et al. relatou que o USI apresentava sensibilidade de 79,7% e especificidade de 96,7% para o diagnóstico de suspeita de DC, e sensibilidade de 89% e especificidade de 94,3% na avaliação dos pacientes com DC conhecido com menor precisão para a detecção de pequenas lesões intestinais proximais. A administração de um agente de contraste oral melhorou a sensibilidade e especificidade na determinação de lesões de DC.

Uma variedade de fatores, incluindo disponibilidade e conhecimento local, determina a escolha da modalidade de imagem do intestino delgado, inclusive operador dependente do método a ser empregado.

As manifestações perianais resultam em formação de fístula e abscesso perianal em 21% a 54% dos pacientes com DC, e mais frequentemente (até 41%) em pacientes com envolvimento colônico isolado em comparação com ileal (12%). Um exame clínico de base completo da área perianal deve ser realizado em todos os recém-diagnosticados pacientes em ileocoloscopia, pois os sintomas podem ser inicialmente muito leves. O diagnóstico e a classificação da doença perianal são geralmente alcançados através de uma combinação de achados clínicos e de imagem. As fístulas podem ser consideradas "simples" se forem baixas (de superficiais ou baixas de origem interesfincteriana ou de origem transesfincteriana baixa), possuem uma única abertura e falta de evidência de abscessos, fístulas retovaginais ou estenoses anorretais. As fístulas "complexas" são altas (de alto nível interesfincteriano ou origem transesfincteriana ou extraesfincteriana ou supraesfincteriana alta), podem ter várias aberturas externas e podem estar associadas à presença de abscessos, fístulas retovaginais ou estenose anorretal. Um abscesso perianal pode ser a primeira apresentação de DC em um paciente com fístula inexplicável e suspeita de DC e o paciente deve, portanto, ser submetido a ileocoloscopia para avaliar a mucosa, sendo que uma inflamação no íleo ou cólon podem indicar DC.

DIAGNÓSTICO PARA MONITORAÇÃO DA DII CONHECIDA

A) Monitoração de sucesso terapêutico

Os estudos demonstram que os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) ainda são mais eficazes para monitorar cicatrização da mucosa.

Porém, existe uma necessidade crescente de substituir o diagnóstico invasivo por marcadores substitutos não invasivos. Os parâmetros sanguíneos são convenientes, contudo a proteína C-reativa (PC-R) apresenta baixa sensibilidade na determinação da atividade mucosa na RCU, com níveis séricos frequentemente dentro da normalidade até mesmo na doença ativa. A exceção é em pacientes com níveis elevados de PC-R durante o surto da doença, para os quais a PC-R pode ser usada como acompanhamento adequado. Um marcador substituto mais preciso da cicatrização da mucosa é a calprotectina fecal (CF). Existe uma forte correlação entre inflamação endoscópica e CF na RCU. Em um estudo com 52 pacientes, a CF foi correlacionada com o escore clínico de Mayo ($r = 0,63$; $p < 0,0001$). Essa correlação foi reforçada pela adição do subescore endoscópico ($r = 0,90$; $p < 0,0001$). O subescore endoscópico também se correlacionou independentemente com CF ($r = 0,96$; $p < 0,0001$). O uso do CF como marcador substituto para melhora de atividade da doença foi demonstrado em vários estudos. Outra alternativa não invasiva em potencial para o monitoramento ativo é o USI. Em quatro estudos que avaliaram a precisão diagnóstica do USI em um total de 74 pacientes, sensibilidade variou de 48% a 100% e as especificidades variaram de 82% a 90%. As evidências atuais indicam que a precisão diagnóstica do USI na RCU também está relacionada ao local da doença, pois a sensibilidade é alta para a doença colônica descendente (atingindo 97%) , mas baixa para doença retal.

A utilidade do USI para avaliar a atividade foi pesquisada em um estudo que incluiu 38 pacientes com DII (12 RCU) e seis controles. A espessura média da parede do

cólon foi de 3,2 mm na DC e RCU, sendo maior em intestinos moderadamente ($n = 46$; $p < 0,001$) ou severamente inflamados ($n = 20$; $p < 0,001$) quando comparado com o normal segmentos ($n = 58$). Existem poucos estudos que abordam o uso de USI para acompanhamento de pacientes com RCU ativa em tratamento. Em um estudo recente de 83 pacientes com RCU moderada a grave, doença endoscópica e gravidade do USI, foram classificados de 0 a 3 na avaliação; dos pacientes recrutados, 74 pacientes clinicamente responsivos aos esteroides foram seguidos com colonoscopia repetida. Foram realizados USI aos 3, 9 e 15 meses após o recrutamento. Uma concordância alta e consistente foi demonstrada entre doença endoscópica e USI. Assim, o USI pode ser uma alternativa em potencial à colonoscopia para avaliar a resposta ao tratamento da RCU grave. Como o USI possui limitações significativas na detecção de doença retal, a proctite não pode ser avaliada, levando como uma alternativa à retossigmoidoscopia.

Considerando que a CF demonstrou ser útil no acompanhamento da proctite durante o tratamento com supositórios de mesalamina em 8 semanas após tratamento, os níveis absolutos de CF na proctite ulcerosa são baixos. Estudos de endossonografia transretal mostram que a espessura da mucosa correlaciona-se com a atividade da doença endoscópica, e um declínio na espessura da parede intestinal pode ser determinado em algumas semanas após o tratamento em pacientes com RCU ativa. Nenhum estudo comparou a combinação de diferentes parâmetros como USI mais CF em RCU ativa, mesmo que seja concebível que combinações possam melhorar a sensibilidade.

A ressonância magnética pode fornecer informações úteis sobre espessamento da parede, edema, pólipos e complicações extraluminais, e especialmente quando implementada com sequências ponderadas por difusão possui alto diagnóstico e precisão na detecção de inflamação ativa. Oussalah et al. investigaram 35 pacientes com RCU e relataram sensibilidade e especificidade de 89,47% e 86,67%, respectivamente. Além disso, a precisão de hiperintensidade de imagem ponderada por difusão para a detecção de cólon, em que a inflamação foi maior na RCU do que na DC ($p = 0,004$), também foi demonstrada.

Cicatrização da mucosa

O grau de inflamação da mucosa pode diferir entre os segmentos do trato digestivo, permanecendo a necessidade de avaliação da cicatrização. Numa análise retrospectiva do ensaio SONIC, a pontuação do CDAI e valores de PC-R na linha de base e na semana 26 foram analisados em 188 pacientes com DC que tiveram ileocolonoscopia avaliável, com evidência de ulceração da mucosa na linha de base. Metade dos pacientes tratados com azatioprina ou infliximabe (ou ambos) na remissão clínica apresentaram evidência endoscópica ou de PC-R (ou ambos) de DC ativa residual, enquanto outros pacientes com normalização endoscópica e PC-R tiveram sintomas clínicos persistentes.

Em um estudo retrospectivo de 201 pacientes com DC, os preditores de eficácia clínica em médio prazo e cicatrização da mucosa durante o tratamento com adalimumabe foram avaliados. Eficácia clínica e normalizada, a PC-R na semana 12 esteve associada à eficácia clínica a médio prazo na cicatrização da mucosa durante a terapia

com adalimumabe, enquanto a necessidade de imunossupressão combinada na indução e tabagismo foram preditores de não resposta. Assim, a correlação entre PC-R e cicatrização da mucosa é variável. Vários estudos indicam que a CF se correlaciona bem com inflamação colônica na DC e, portanto, pode ser usada como um marcador substituto.

É importante ressaltar que, embora estudos iniciais tenham sugerido que a CF pode ser menos sensível na doença isolada do intestino delgado, uma metanálise recente demonstrou que o rendimento diagnóstico da CF é significativo para detecção de doença ativa no intestino delgado, com valor preditivo negativo (VPN) de 90% para o valor de corte de 50 $\mu\text{g/mL}$.

Cicatrização transmural (papel da RM, TC e USI)

Não existe um padrão de referência para a atividade da DC e nenhum tipo de modalidade de diagnóstico (incluindo endoscopia, ressonância magnética, parâmetros laboratoriais, ou USI) pode ser usado como um marcador substituto nessa situação. A DC é um processo transmural; portanto, a cura ou a remodelação intestinal com espessura total podem ser pontos finais importantes. Vários estudos avaliaram o valor da imagem transversal com técnicas de monitoramento terapêutico na DC que afetam o intestino delgado e intestino grosso. Esses estudos avaliaram USI, TC, ou RM; o papel do USI como modalidade de imagem não invasiva e barata na determinação da resposta ao tratamento da inflamação transmural na DC foi avaliado em diferentes estudos.

A utilidade dos USI para avaliar a atividade e a resposta aos medicamentos foi

comparada com colonoscopia, com alta concordância (κ ponderada entre 0,76 e 0,90). Por exemplo, um estudo prospectivo realizado em 24 pacientes consecutivos com DC usaram USI para avaliar as alterações induzidas por terapia anti-TNF e sua relação com a resposta clínica e biológica. Os parâmetros foram medidos uma semana antes da terapia de indução de tratamento e duas semanas depois. A terapia anti-TNF levou a uma redução significativa na espessura da parede intestinal ($p = 0,005$) e no fluxo Doppler ($p = 0,02$), levando ao desaparecimento de alterações de USI em 50% dos pacientes. Entretanto, a normalidade ultrassonográfica foi alcançada apenas em cinco dos 17 pacientes (29%) com resposta clínica e biológica, e não conseguiu diferenciar entre aqueles com e sem resposta clínica e biológica ($p = 0,27$).

Uma perspectiva prospectiva mais recente de um estudo avaliou características do USI em pacientes com DC após o tratamento com produtos biológicos, usando a ileocolonosopia como padrão de referência. Neste estudo, a normalização dos parâmetros do USI pôde ser observada em 62,8% dos pacientes, com correlação significativa em comparação com ileocolonosopia ($\kappa = 0,76$; $p < 0,001$). Alguns autores sugerem que o ultrassom com contraste pode ser útil para determinar resultado do tratamento logo após o início do tratamento com produtos biológicos. Em um estudo com 133 pacientes com DC, a cura transmural pôde ser observada em aproximadamente 25% dos pacientes. A maioria dos pacientes recebeu terapia anti-TNF. Em um estudo pediátrico com DC, 32 pacientes foram incluídos e acompanhados por USI e ileocolonosopia 9 a 12 meses após o início do tratamen-

to. Pacientes com cicatrização de mucosa apresentaram diminuição significativa da espessura da parede intestinal e extensão da doença. Em um estudo longitudinal multicêntrico prospectivo de 51 pacientes com DC ativa, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica e exame ultrassonográfico no início do estudo, 12 semanas após o início do tratamento, e após um ano de tratamento. A melhora em 52 semanas foi mais frequente em pacientes com melhora no final da indução (12 semanas) em comparação com pacientes que não melhoraram (85% a 28%; $p < 0,00010$). Os autores concluíram que a resposta ultrassonográfica após 12 semanas de terapia prediz resposta sonográfica de um ano.

Um grande estudo multicêntrico incluindo 243 pacientes de 50 centros foi recentemente conduzido para determinar o papel do USI para monitorar a resposta ao tratamento. Neste estudo, pacientes com DC com um surto de doença aguda recebeu tratamento anti-inflamatório. Quase todos os parâmetros ultrassonográficos determinados durante o USI (incluindo espessura da parede intestinal, parâmetros de vascularização, proliferação fibro-gordurosa) mostraram uma diminuição altamente significativa ($p < 0,001$ em todos os grupos) em diferentes locais. Curiosamente, a redução da espessura da parede intestinal foi mais pronunciada no cólon em comparação com o íleo. Foi observado melhoria de parâmetros de ultrassom correlacionados com parâmetros laboratoriais como PCR-T. Com base nos estudos atuais, o USI parece ser um método valioso para determinar a cicatrização transmural em DC, com espessura da parede intestinal e vascularização aparentando serem os parâmetros mais relevantes.

O valor da TC foi avaliado, em uma retrospectiva norte-americana, em 63 pacientes tratados com infliximabe com DC. De 105 lesões, 21 (20%) eram colônicas. Foi encontrada correlação ruim entre as características de resposta da enterografia por TC e melhora dos sintomas clínicos (κ 0,26), aparência endoscópica aprimorada (κ 0,07) e redução da PCR-T (κ 0,30). Ao comparar os respondedores (completo e parcial) com não respondedores, apenas a presença do “sinal de pente” e o índice de enterografia por TC foi preditivo de resposta radiológica ($p = 0,024$). Embora a TC em princípio possa ser um método adequado para determinar a atividade da doença na DC, deve-se notar que a TC, devido a radiação, normalmente não deve ser usada para monitorar atividade de doença se RM ou USI estiver disponível.

Em termos de capacidade de resposta e confiabilidade, diferentes estudos têm demonstrado que a ressonância magnética tem alta precisão no monitoramento de resposta usando a endoscopia como padrão de referência. Em recente estudo, 48 pacientes com DC ileocolônica foram avaliados prospectivamente com enterografia por RM em comparação à ileocoloscopia. A enterografia por RM determinou a cicatrização da úlcera com precisão de 90% e remissão endoscópica com 83% de precisão. No índice de Ressonância Magnética de Atividade, as pontuações (MaRIA) mudaram significativamente na semana 12 em segmentos com cicatrização da úlcera, MaRIA ($18,86 \pm 9,50$ na linha de base x $8,73 \pm 5,88$ em 12 semanas; $p < 0,001$). Os autores concluíram que o escore MaRIA é válido, responsivo e índice confiável que avalia a resposta à terapia em pacientes com DC.

Em um estudo retrospectivo com 50 pacientes, os escores de inflamação por ressonância magnética durante a terapia anti-TNF melhoraram em 29 de 64 lesões (45,3%), permaneceram inalterado em 18 das 64 lesões (28,1%) ou se deterioraram 17 de 64 lesões (26,6%) ao longo do tempo. No grupo de resposta anti-TNF, o escore médio de inflamação intestinal de todas as lesões melhorou 5,19 a 3,12 ($p < 0,0001$). Os escores médios de inflamação nas lesões estenóticas nos respondentes anti-TNF também melhoraram significativamente, 6,33 a 4,58 ($p = 0,01$). Por outro lado, os escores médios de inflamação não mudou significativamente (5,55-5,92; $p = 0,49$) em não respondedores. A precisão diagnóstica da resposta anti-TNF na ressonância magnética foi de 68%. Os autores concluem que a RM pode ser usada para orientar o uso ideal de anti-TNF na prática clínica diária. Em um estudo prospectivo e único com 27 pacientes tratados com anti-TNF (infliximabe ou adalimumabe), os escores médios de SES-CD e MaRIA significativamente alterado na semana 26 (SES-CD: $14,7 \pm 8,9$ na linha de base *versus* $4,4 \pm 4,6$ às 26 semanas; $p < 0,001$; MaRIA: $41,1 \pm 14,8$ na linha de base *versus* $32,8 \pm 11,7$ em 26 semanas; $p < 0,001$). O MaRIA geral correlacionou com escore endoscópico e com atividade clínica (CDAI) tanto no início quanto na semana 26 ($p < 0,05$). Os autores concluem que o MaRIA tem uma boa correlação com o SES-CD, uma alta precisão para predição de cicatrização endoscópica da mucosa e é um indicador confiável para monitorar a uso de antagonistas do TNF em pacientes com DC.

Em uma revisão e análise sistemática para identificar variáveis de enterografia por RM, usada para descrever a inflamação

e verificar a melhoria da parede intestinal, as lesões na mucosa e hiperintensidade do T2 na parede foram as avaliações mais consistentemente úteis para a inflamação (sensibilidade $> 80\%$ e especificidade $> 90\%$). Além disso, em uma análise retrospectiva de 150 pacientes com DC, foi feito um exame radiológico por enterografia por TC ou RM, pré e pós-terapia; a resposta à terapia médica foi associada a reduções significativas no risco a longo prazo de hospitalização, cirurgia ou corticosteroide entre pacientes com DC do intestino delgado.

Foram propostas classificações de ressonância magnética da gravidade da fístula, como o sistema publicado por Van Assche et al. Até agora, este sistema é de uso limitado fora de ensaios clínicos. A ressonância magnética é cada vez mais usada para avaliar a cicatrização da fístula, particularmente durante terapias médicas. As classificações foram propostas, incluindo o Van Assche Score, que considera o número de fístulas, localização, extensões, T2 hiperintensidade, abscessos e envolvimento retal. Avaliação de aprimoramento dinâmico do contraste também foi proposto como um meio para monitorar a atividade da fístula. Foi demonstrado que as fístulas podem reabrir após a interrupção da terapia, e estudos usando os achados da ressonância magnética como mais um ponto final rigoroso da cicatrização profunda da fístula sugerem que a RM e o ultrassom endoanal podem ser úteis para a identificação de fístulas que mostram fechamento externo, mas mantêm um trato interno da fístula. Isso sugere que a avaliação por imagem da cura profunda é superior à avaliação clínica simples.

Como a enterografia por RM e o USI parecem ter valor semelhante para monitorar

a cicatrização transmural na DC durante o tratamento, a modalidade de imagem a ser usada depende da disponibilidade e do conhecimento local; no nosso meio há uma maior disponibilidade e prática médica no exame de RM; o USI ainda vai necessitar de profissionais habilitados para tal.

Avaliação de nível sérico e anticorpos

Não resposta primária e perda secundária de resposta são problemas comuns durante a terapia anti-TNF. Foi demonstrado que a perda de resposta ao anti-TNF é de 20% a 40% após o primeiro ano de tratamento e cerca de 10% nos anos seguintes.

Em um estudo recente em 247 pacientes, foi demonstrado que o monitoramento terapêutico de medicamentos pela medição dos níveis mínimos de anti-TNF e anticorpos antidrogas em pacientes com DII com perda de resposta secundária pode levar a alterações terapêuticas em mais de 70% dos pacientes. Vários estudos demonstraram que baixos níveis mínimos e anticorpos detectáveis estão associados a perda de resposta. Em uma recente metanálise de 22 estudos com 3.483 pacientes, foi demonstrado que o nível de infliximabe alto e anticorpo com nível mínimo se correlacionam com boa resposta clínica e baixos níveis de PC-R.

Mesmo que o desfecho primário do estudo TAXIT (orientação do tratamento via medições da concentração do nível mínimo de infliximab) não tenha sido alcançado, foi demonstrado que pacientes com níveis subterapêuticos melhoraram a resposta clínica.

A concentração ideal no nível mínimo neste estudo foi definida como 3-7 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Uma coorte de 60 pacientes com DC tratados com adalimumabe for investigada retrospectivamente. Níveis mais altos de

adalimumabe associaram-se significativamente à cicatrização de mucosa (mediana de 14,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ naqueles com cicatrização x 3,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ naqueles sem; $p < 0,001$). Este estudo sugere que atingir cicatrização isoladamente ou um resultado combinado de remissão endoscópica é mais provável naqueles pacientes que atingem um nível mínimo de adalimumabe de pelo menos 8,14 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Avaliar os níveis das drogas biológicas e dosagem de anticorpos ajuda no tratamento dos pacientes, e muitas vezes isso possibilita observar que a troca de tratamento se torna necessária.

B) Monitoração de pacientes clinicamente assintomáticos

Verificar com exames uma via simplificada da progressão da doença na DII de fatores de risco para fibrose intestinal irreversível leva à praticidade de testes no monitoramento da doença, para verificação também de resistência ao tratamento convencional ou padrão, de modo não invasivo, simples de conduzir e facilmente interpretável, numa otimização proativa do tratamento.

Calprotectina fecal

Em um dos estudos publicados mais recentemente, pacientes com RCU e DC forneceram amostras fecais a cada três meses e foram prospectivamente seguidos até a primeira recidiva clínica. O estudo revelou que os níveis de CF começam a subir aproximadamente 3 meses antes de uma recidiva se tornar clinicamente aparente e confirmar a observação da revisão sistemática acima mencionada. Estes achados apoiam a implausibilidade biológica de que uma única

medida de CF basal pode prever o curso clínico durante um período de 12 meses, como sugerido em metanálise.

Atualmente, não há consenso sobre o ponto de corte ideal para monitoramento da CF, e em ensaios clínicos em que a resposta a um novo tratamento é monitorado, um ponto de corte baixo (p. ex., 100 $\mu\text{g/g}$) é frequentemente usado para demarcar o limite superior da faixa normal da CF. Por outro lado, em estudos da vida real, é recomendado um ponto de corte mais alto (p. ex., 250 $\mu\text{g/g}$) como um limiar de ação para ajustar o tratamento.

É natural que se faça monitoramento em quatro fases na DII, para rastrear longitudinalmente as alterações na condição de um paciente ao longo do tempo. Na fase I, suspeita-se de DII, mas não é confirmada nem tratada endoscopicamente; na fase II, a terapia de indução é introduzida para alcançar o controle da doença, resultando na resposta do paciente. A fase III começa com a doença em remissão com continuação da terapia de manutenção. O objetivo do monitoramento nesta fase é detectar desvios da faixa alvo, indicando o início da fase IV. Na fase IV, a terapia é ajustada para restabelecer o controle da doença e trazer os níveis de CF de volta ao intervalo alvo. Quando a concentração de CF está na faixa alvo, o paciente é tranquilizado e aconselhado a testar novamente em 3 meses. Quando a concentração de CF está na faixa de ação, o plano de tratamento é ajustado e retestado, é aconselhável refazer o teste no próximo mês.

Proteína C-Reativa

A PC-R sérica é um reagente de fase aguda que tem sido utilizado na prática clínica

há muitos anos como uma medida geral de inflamação. Dentro de uma metanálise de estudos de coorte e caso-controle que compararam a precisão diagnóstica da PC-R (teste de índice) com endoscopia (referência-padrão) em pacientes com DII sintomática, uma concentração de PC-R de ≥ 5 mg/L pareceu ter uma alta especificidade para a detecção endoscópica de atividade da doença.

No entanto, a sensibilidade foi muito baixa e um teste negativo não exclui a presença de um surto. Quase dois terços dos pacientes assintomáticos com PC-R normalizada ainda apresentavam endoscopia normal e, conseqüentemente, uma queda isolada na PC-R, garantia insuficiente da remissão endoscópica.

A PC-R medida na detecção de recorrência pós-operatória precoce da DC ou no seguimento de DC do intestino delgado é inferior às medições repetidas de CF.

Enterografia por RM

A enterografia por RM não é uma técnica adequada para o reconhecimento precoce da recorrência da doença, uma vez que as ulcerações aftoides não podem ser avaliadas. À medida que a gravidade da doença progride, as manifestações da enterografia por RM se tornam mais aparentes. Vários estudos avaliaram a capacidade da enterografia por RM para quantificar a resposta terapêutica à terapia imunossupressora, especialmente em crianças.

C) Monitoração de pacientes clinicamente sintomáticos

A infecção bacteriana e o *Clostridium difficile* devem ser excluídos em todos os pacientes. A análise diagnóstica é recomendada de acordo com a disponibilidade do

teste e a prática local. Os testes disponíveis incluem antígenos da glutamato desidrogenase e imunoenaios da enzima toxina A / B, culturas bacterianas, ensaio de citotoxicidade e testes de tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos. Isso é particularmente importante em pacientes com doença do cólon em que o rendimento diagnóstico é maior; em uma série de pediatria, pacientes com RCU (n = 354 exames de fezes), 1,8% dos exames foram positivos para *Salmonella* sorotipo *typhi* e 13,6% foram positivos para a toxina *C. difficile*.

Pacientes com DC apresentam taxas comparativamente mais baixas de infecção por *C. difficile*. Na RCU, *C. difficile* está associado a pior resultado, incluindo aumento das taxas de colectomia e aumento das complicações pós-operatórias; a detecção é, portanto, de relevância clínica direta. Avaliação das fezes com reação em cadeia da polimerase (PCR) deve ser feita rotineiramente, pois existe uma alta taxa de detecção de bactérias que pode não ter significado clínico, mesmo em controles.

Infecções parasitárias são encontradas em cerca de 12% dos pacientes com RCU residentes em áreas endêmicas. Se o histórico de viagens for sugestivo, exame de cistos e parasitas de óvulos e sorologia de *Strongyloides* deve ser realizado antes do escalonamento da terapia. Mais orientações sobre o manejo da infecção oportunista podem ser encontradas.

Uma metanálise recente revelou que o citomegalovírus (CMV) na DII pode estar associado a maior duração da doença, eficácia reduzida da terapia com corticosteroides e aumento da colectomia. A exposição ao corticosteroide e a tiopurina é associada à reativação do CMV latente. Entretanto,

danos teciduais após a exposição a imunomoduladores são raros. Os agentes anti-TNF e a ciclosporina também não parecem estar associados com resultados adversos em pacientes positivos para CMV. Portanto, a orientação da ECCO sobre infecções oportunistas recomenda que o teste para CMV deve ser reservado para doenças resistentes a esteroides. A doença por CMV é mais comumente avaliada mediante a detecção de CMV DNA através de PC-R ou imunohistoquímica de biópsias de tecidos e sangue.

Enterografia por RM do cólon, endoscopia em cápsula e USI também podem ser considerados para avaliação da extensão da doença e fenótipo em indivíduos relutantes em se submeter à avaliação endoscópica. Em um estudo multicêntrico no Reino Unido, o USI apresentou sensibilidade superior à ERM (Enterografia por Ressonância Magnética) para a presença de doença colônica em pacientes recém-diagnosticados (67% x 47%, respectivamente).

A enterografia por TC de baixa radiação pode ser uma alternativa quando os recursos locais impedem alternativas ou em pacientes idosos, nos quais a exposição à radiação é menos preocupante. Ao considerar a eficácia da TC, o rendimento diagnóstico da enterografia por TC é semelhante ao da enterografia por RM. De fato, vários estudos comentam que a TC produz imagens com maior resolução espacial e que há maior concordância entre os radiologistas na interpretação da TC.

A TC apresenta alta taxa de detecção de complicações, incluindo perfuração, estenoses e abscessos. Estudos de topografia de emissão de pósitrons (PET) são limitados. Atualmente, a PET não parece detectar significativamente mais lesões do que a ente-

rografia por tomografia computadorizada ou a enterografia por RM isolada.

A cintilografia com leucócitos marcados detecta lesões inflamatórias que não eram mostradas antes da laparotomia. No entanto, não há evidências suficientes para incluir rotineiramente esse teste na prática clínica.

A avaliação não invasiva da DII sintomática inclui mensuração de marcadores inflamatórios do sangue e das fezes e medição de parâmetros indicativos de má-absorção. O uso de marcadores não invasivos para avaliar a atividade da doença é amplamente coberto em outros lugares. Em resumo, a CF é o marcador mais sensível da atividade da doença que a hemoglobina, PC-R ou albumina. Na doença sintomática, a CF pode ser usada para avaliar a atividade do cólon ao intestino delgado. Estudos têm mostrado boa correlação ($r > 0,8$) com a atividade endoscópica da doença tanto na DC quanto na RCU.

A anemia é comum e deve ser rastreada em todos os pacientes com DII, de 3 em 3 meses. Triagem inicial deve incluir hemograma completo, ferritina e PC-R. Não há evidência de intervalos de triagem ideais para qualquer um dos parâmetros usados para má-absorção. Em pacientes com ressecção prévia deve-se medir a vitamina B12 e ácido fólico a cada 3 a 6 meses. Cuidado criterioso deve ser tomado quando interpretar os resultados da ferritina em pacientes sintomáticos; a diretriz de anemia da ECCO recomenda que valores de ferritina de até 100 $\mu\text{g/L}$ ainda possam ser consistentes com a deficiência de ferro na doença ativa, especialmente com uma saturação de transferrina $< 20\%$. Se houver confirmação de baixa hemoglobina, um exame mais extenso deve ser realizado conforme a anemia.

A baixa albumina é comum na DII ativa, pois é uma proteína de fase aguda. A própria DII ativa pode levar à má-absorção, e a baixa albumina na DII pode se correlacionar com o estado nutricional. Como tal, a albumina não é um teste apropriado para má-absorção e ECCO não recomenda medições de albumina por esse motivo.

Foi observado baixo nível de vitamina D entre 16% e 95% dos pacientes com DII, dependendo do estudo. A deficiência está associada a doença ativa, sexo feminino e etnia não caucasiana, com um estudo recente sugerindo maior prevalência em DC. A ECCO sugere verificar a vitamina D em pacientes sintomáticos e, em seguida, reavaliar após o tratamento para constatar se os níveis estão repletos. Outras deficiências de micronutrientes a serem consideradas em pacientes com DII incluem vitamina K, selênio, vitamina A, vitamina C, zinco, vitamina B6 e vitamina B1. Todos os pacientes com DII sintomática não requerem rotineiramente a avaliação de todos esses itens. No entanto, o teste deve ser considerado em pacientes com DC do intestino delgado, naqueles submetidos a ressecção e naqueles que recebem suplementação nutricional (em particular nutrição parenteral) ou se o cenário clínico específico suspeita de uma deficiência (como má cicatrização de feridas).

DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE COMPLICAÇÕES

Devido à exposição à radiação com TC, os métodos preferidos são ressonância magnética e/ou ultrassom intestinal (USI). Atualmente, nenhuma técnica de imagem é capaz de determinar o grau de fibrose, na avaliação de estenoses. Qualquer estenose colônica deve ser cuidadosamente examina-

da devido a risco de carcinoma; a cirurgia deve ser considerada principalmente em lesões muito extensas.

Na detecção de fístulas e abscessos, as imagens transversais (RM, TC e USI) podem detectar doença penetrante interna e intra-abdominal, além de abscessos com precisão variável. RM é preferível ao ultrassom para fístulas profundas ou abscessos ou fístulas pélvicas. A ressonância magnética é a modalidade de imagem mais precisa para o diagnóstico e classificação da DC perianal e é o recomendado como padrão ouro. A ultrassonografia transretal é superior ao exame clínico e é uma alternativa à RM. Combinando qualquer modalidade de RM, o exame sob anestesia ou US endoanal melhora a precisão.

Detecção de complicações na bolsa (pouchite), imagens transversais já citadas (RM), é um método complementar para avaliar suspeitas de complicações estruturais após anastomose anal da bolsa ileal. A pouchografia pode ser usada adicionalmente para avaliar distúrbios funcionais e outras complicações (pouco usada como método complementar na pouchite).

Na colite aguda grave, a radiografia abdominal simples é um primeiro estudo aceitável para detectar megacólon tóxico. Dentro de casos selecionados, a TC pode ser indicada como método inicial para rastrear complicações. Se houver suspeita de perfuração, a TC deve ser realizada em todos os pacientes com dor abdominal aguda e estabelecida de diagnóstico de DII. Complicações pós-operatórias agudas (principalmente drenagens e abscessos anastomóticos) devem ser inicialmente investigadas pela TC. O ultrassom pode ser uma investigação alternativa de primeira

linha, mas deve ser seguida por TC imediata, se negativa ou ambígua.

Gravidez

USI e RM sem gadolínio intravenoso são as técnicas mais seguras para examinar mulheres grávidas conhecidas ou suspeitas de DII, independentemente do trimestre.

DIAGNÓSTICO DE MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais BILIARES DA DII

O ultrassom é o procedimento de imagem não invasivo de primeira linha na investigação de enzimas hepáticas elevadas, colestase, ou ambos. A colangiopancreatografia por ressonância magnética deve ser considerada se o ultrassom e a sorologia são inconclusivos. Se a colangiografia de ressonância magnética de alta qualidade for normal em um paciente com DII porém com suspeita de colangite esclerosante primária (CEP), uma biópsia hepática guiada por ultrassom deve ser considerada para diagnosticar CEP de pequenos ductos. Não existe um regime de acompanhamento baseado em evidências comprovado para detectar neoplasia biliar anteriormente na CEP. Recomenda-se ultrassonografia anual para detectar lesões em área da vesícula biliar. Imagens adicionais (RM / MRC, TC ou colangiografia retrógrada endoscópica) devem ser realizadas sem demora se houver suspeita de colangiocarcinoma.

BIBLIOGRAFIA

Banerjee D et al. High frequency of parasitic and viral stool pathogens in patients with active ulcerative colitis: report from a tropical country. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:325–31.

Calabrese E et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with

- recommendations of an international panel of experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1168–83.
- Colombel JF et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414–22.e5.
- Colombel JF et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
- Deepak P et al. Radiological response is associated with better long-term outcomes and is a potential treatment target in patients with small bowel Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:997–1006.
- Dignass AU et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211–22.
- Du L, et al. Within-stool and within-day sample variability of fecal calprotectin in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:235–40.
- Fiorino G et al et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1073–80.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al.; ECCO. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
- Heida A et al. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:894–902.
- Kopylov U et al. Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1316–23.
- Kucharzik T et al, TRUST study group. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:535–42.e2.
- Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15.
- Magro F et al European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2013;7:827–51.2008;40:656–63.
- Magro F, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–70.
- Menees SB et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444–54.
- Moore C et al. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:619–25.
- Ordás I et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:374–82.e1.
- Oussalah A et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010;59:1056–65.
- Panes J et al et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7:556–85.
- Panés J et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125–45.
- Patel A et al. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1600–4.

Rahier JF et al et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.

Reese GE et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2410–22.

Ripollés T et al. Ultrasonographic changes at 12 weeks of anti-TNF drugs predict 1-year sonographic response and clinical outcome in Crohn's disease: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2465–73.

Roy A et al. Clostridium difficile infection: a rarity in patients receiving chronic antibiotic treatment for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:648–53.

Sandborn WJ et al American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508–30.

Schoepfer AM et al. Faecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease [SES-CD] than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162–9.

Schoepfer AM et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851–8.

Siddiqui MR et al. A diagnostic accuracy metaanalysis of endoanal ultrasound and MRI for perianal fistula assessment. *Dis Colon Rectum* 2012;55:576–85.

Stoppino LP et al Magnetic resonance enterography changes after antibody to tumor necrosis factor

[anti-TNF] alpha therapy in Crohn's disease: correlation with SES-CD and clinical-biological markers. *BMC Med Imaging* 2016;16:37.

Taylor AS et al.; METRIC study investigators. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease [METRIC]: a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:548–58.

Van Assche G et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332–9.

Vande Casteele N et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015;64:1539–45.

Vermeire S et al. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:580–6.

Yamamoto T et al. Consecutive monitoring of faecal calprotectin during mesalazine suppository therapy for active rectal inflammation in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:549–58.

Zhulina Y et al. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:495–504.

Zittan E et al. Higher adalimumab drug levels are associated with mucosal healing in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:510–5.

Zubin G et al. Predicting endoscopic Crohn's disease activity before and after induction therapy in children: a comprehensive assessment of PCDAI, CRP, and fecal calprotectin. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1386–91.

Zullov S et al. Risk factors for vitamin D deficiency and impact of repletion in a tertiary care inflammatory bowel disease population. *Dig Dis Sci* 2017;62:2072–8.

O papel da endoscopia nas doenças inflamatórias intestinais (DII)

Cesar Amorim

1. INTRODUÇÃO

A endoscopia desempenha papel fundamental no diagnóstico e no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII). O exame endoscópico é essencial em várias etapas do atendimento ao paciente com DII, fornecendo dados diagnósticos e prognósticos, orientando a terapia clínica e cirúrgica, avaliando e tratando as complicações relacionadas à doença e auxiliando na detecção precoce de displasia e na prevenção do câncer colorretal¹.

A colonoscopia, a retossigmoidoscopia flexível e a esofagogastroduodenoscopia (EDA) são os principais e mais antigos métodos utilizados no manejo dos pacientes com DII. À medida que as tecnologias endoscópicas progrediram, ferramentas como o ultrassom endoscópico, a videoendoscopia por cápsula e a enteroscopia com balão aumentaram o papel da endoscopia na DII².

2. DIAGNÓSTICO

2.A) ILEOCOLONOSCOPIA

A ileocolonoscopia é um método seguro com baixo risco de eventos adversos, sendo

reconhecida como a melhor ferramenta diagnóstica para pacientes com suspeita de DII, pois ela permite a visualização direta da mucosa do reto, cólon e íleo terminal, associada à coleta de material através de biópsia para estudo histopatológico.

Portanto, todos os pacientes com quadro clínico suspeito de DII, na ausência de contraindicação (colite aguda grave e megacólon tóxico), devem ser submetidos à colonoscopia com intubação cecal e biópsias³. Estas biópsias devem conter pelo menos dois fragmentos dos seis segmentos avaliados (íleo terminal, cólons ascendente, transversos, descendente, sigmoide e reto), mesmo que macroscopicamente normais, com os fragmentos acondicionados em frascos separados e identificados^{3,4,5}.

Em casos de contraindicação à colonoscopia, a retossigmoidoscopia flexível se torna a alternativa viável para análise do cólon distal e reto^{3,5}.

Apesar de não haver achado endoscópico patognomônico de DC ou RCU, algumas características sugerem cada um dos diagnósticos.

Os achados endoscópicos descritos na RCU incluem o acometimento contínuo e difuso da mucosa colônica a partir do reto com eritema, edema, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões, ulcerações, perda das haustrações, com uma transição abrupta e bem marcada para mucosa normal^{3,6}. É importante observar que os pacientes com RCU em tratamento podem apresentar inflamação irregular, poupando a mucosa retal⁷.

Enquanto muitos dos achados clássicos da RCU descritos anteriormente também possam ser vistos na DC, alguns aspectos endoscópicos bastante sugestivos de DC são: presença de úlceras aftosas, úlceras profundas, úlceras serpinginosas, aspecto de “pedra de calçamento”, fístulas, estenoses, doença perianal e lesões descontínuas ou salteadas (áreas de mucosa normal – histologicamente e endoscopicamente, intercaladas por segmentos com atividade inflamatória)³.

Embora o envolvimento isolado do íleo terminal seja altamente sugestivo de DC, a ileíte por refluxo também pode ocorrer em até 25%³ dos casos de RCU, no contexto da pancolite, caracteristicamente marcada por sua extensão limitada a poucos centímetros da válvula ileocecal e nunca com úlceras profundas³.

A ileocolonoscopia, em associação com outros exames complementares, auxilia na diferenciação de DC e RCU em aproximadamente 90% dos casos.³ Quando o diagnóstico permanece duvidoso, é recomendável repetir a avaliação endoscópica e histológica⁵. Em cerca de 80% dos pacientes com colite indiferenciada na apresentação, um diagnóstico de DC ou RCU é realizado dentro de 8 anos após o acompanhamento e reavaliação⁵.

2.B) ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A esofagogastroduodenoscopia ou endoscopia digestiva alta (EDA) possui papel importante na avaliação dos pacientes com DC. Estima-se que 16% dos pacientes com DC têm comprometimento do trato gastrointestinal (TGI) superior (esôfago, estômago, duodeno)³. Os achados endoscópicos sugestivos de DC são: nodularidade e eritema da mucosa, úlceras aftoides, estenoses, fístulas.

As amostras das biópsias do TGI superior apresentam maior probabilidade de conter granulomas não caseosos (40%-68%) do que as amostras de biópsias do cólon (13,6%-55,6%)³. Dessa forma, na suspeita de DC do TGI superior, pelo menos duas biópsias devem ser realizadas no esôfago, estômago e duodeno durante a EDA.

Existe uma forte correlação entre a DC do TGI superior e a presença de doença no íleo terminal, cólon ou região perianal. Por isso, a EDA de rotina não é recomendada em todos os pacientes adultos com suspeita de DC, devendo apenas ser realizada na presença de sintomas.

Diferentemente da experiência observada em adultos, estudos na população pediátrica mostraram que granulomas isolados do trato GI superior ocorrem em 12% a 28% dos pacientes pediátricos com DC, sem outros achados na colonoscopia com ileoscopia³.

Em resumo, a endoscopia digestiva alta é recomendada apenas na população pediátrica com suspeita de DII ou nos pacientes com DC apresentando sintomas do trato gastrointestinal alto (TGI), como dispepsia, pirose e êmese⁵. Em pacientes com DII não classificada ou colite indiferenciada, o envolvimento do TGI superior pode facilitar o diagnóstico de DC, sendo, portanto, neste contexto, indicada a realização de EDA^{3,5}.

2.C) CÁPSULA ENDOSCÓPICA

O envolvimento exclusivo do delgado ocorre em até 30% dos pacientes com DC e é um desafio diagnóstico. Nestes casos, a videocápsula endoscópica (VCE) desempenha papel importante na investigação diagnóstica, pois permite a visualização direta e minimamente invasiva da mucosa do intestino delgado.

A VCE possui rendimento diagnóstico comparável a outras modalidades como enterografia por ressonância magnética ou ultrassom intestinal, apresentando, em alguns estudos, superioridade na avaliação do intestino delgado proximal⁶. Ela também pode ser particularmente útil na identificação de lesões superficiais não detectadas por exames radiológicos seccionais³.

As principais limitações da VCE na avaliação da DC do intestino delgado são: a falta de critérios uniformes para o diagnóstico de DC; a incapacidade de obter biópsias de tecidos ou realizar intervenções terapêuticas e o risco de retenção do dispositivo³. É importante observar que o achado de injúria da mucosa do intestino delgado não é necessariamente diagnóstico de DC. Uma variedade de patologias podem causar ulcerações da mucosa do intestino delgado, como infecções, isquemia, lesão por radiação e lesão induzida por drogas, principalmente anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)³.

As contraindicações para a VCE incluem obstrução gastrointestinal, estenose e distúrbios da deglutição⁶. O risco de retenção da cápsula em pacientes com suspeita de DC sem sintomas obstrutivos e sem histórico de ressecção do intestino delgado ou estenose conhecida é baixo. Os dados sobre taxas de retenção em pacientes com DC

variam de 2% a 13% em pacientes com DC estabelecida, a aproximadamente 1,5% em pacientes com suspeita de DC⁸.

De acordo com as orientações da ECCO (Organização Europeia de Crohn e Colite), em pacientes com suspeita de DC com ileocolonosopia negativa, a VCE pode ser a modalidade diagnóstica inicial, na ausência de sintomas obstrutivos ou estenose conhecida⁵. Na vigência de sintomas obstrutivos, a VCE deve ser precedida por exame radiológico ou cápsula de patência⁶.

2.D) ENTEROSCOPIA

Devido ao alto rendimento diagnóstico das modalidades menos invasivas, como exames radiológicos seccionais do intestino delgado e VCE, a enteroscopia com balão tem um papel limitado na avaliação inicial dos pacientes com suspeita de DII.

No entanto, quando as anormalidades do intestino delgado são identificadas por estudos menos invasivos, a avaliação endoscópica e, principalmente, histológica é frequentemente necessária. Nestas situações, a enteroscopia anterógrada ou retrógrada com balão pode ser usada para acessar a área de interesse. Além disso, a enteroscopia permite intervenções terapêuticas como hemostasia endoscópica e dilatação de estenose.

2.E) ULTRASSOM ENDOSCÓPICO

O ultrassom endoscópico tem um papel bem estabelecido no diagnóstico da doença perianal relacionada a DC, especialmente na detecção de fístulas e abscessos perianais³. Os estudos comparando o ultrassom endoscópico com a ressonância magnética (RM), nestes casos, possuem resultado bastante heterogêneo.

As diretrizes da ECCO recomendam a RM pélvica como a avaliação inicial de escolha no diagnóstico de fístulas e abscessos perianais no contexto de DII, sendo o USE o método alternativo na indisponibilidade da RM⁶.

3. CLASSIFICAÇÕES – PROGNÓSTICO / GRAVIDADE

No passado, as decisões terapêuticas eram baseadas nos sintomas e focadas em alcançar apenas remissão clínica, geralmente falhando em mudar o curso da DII. Em vista disto, ao longo dos anos, este conceito se modificou. Atualmente, os sistemas de classificação por fenótipos (Montreal) e por pontuação endoscópica para avaliação da atividade de doença (SES-CD/ CDEIS/ Mayo) foram desenvolvidos para determinar a gravidade e o prognóstico da DII, guiando na prática clínica a tomada de decisões em relação à terapêutica e à vigilância deste grupo de pacientes, e objetivando, além da remissão clínica, a remissão endoscópica. Sendo assim, os métodos endoscópicos são fundamentais neste processo.

3.A) FENÓTIPO

RCU

O estabelecimento da extensão da inflamação em um paciente com RCU é importante para o prognóstico, pois a probabilidade de colectomia depende da extensão da doença (Tabela 23.1).

Uma revisão sistemática mostrou que a taxa de colectomia em 10 anos de acompanhamento é de 19% nos pacientes com colite extensa, 8% com colite esquerda e 5% com proctite. Aqueles com colite extensa também apresentam o maior risco de desenvolver câncer colorretal⁹.

A extensão da doença pode mudar após o diagnóstico. Até 50% dos pacientes com proctite ou proctossigmoidite desenvolverão uma doença mais extensa. Dos pacientes com proctite inicialmente, 10% terão colite extensa⁹. No entanto, com o tempo, a extensão da inflamação também pode regredir, mas, apesar disso, a classificação deve permanecer sempre como a extensão máxima.

A aparência endoscópica pode subestimar significativamente a verdadeira extensão, e isso deve ser confirmado pelo mapeamento de biópsias.

DC

A classificação de Montreal para DC inclui, além dos aspectos endoscópicos de extensão da doença (localização) como na RCU, idade no momento do diagnóstico e comportamento da doença (Tabela 23.2).

3.B) ATIVIDADE DE DOENÇA

Os exames endoscópicos permitem a avaliação macroscópica com confirmação histológica (microscópica) da atividade da doença, inferindo a sua gravidade, bem

Tabela 23.1 – Classificação de Montreal (RCU)

Classificação	Definição
E1 – Proctite	Envolvimento limitado ao reto
E2 – Colite esquerda	Envolvimento distal à flexura esplênica
E3 – Colite extensa	Envolvimento proximal à flexura esplênica

Tabela 23.2 – Classificação de Montreal (DC)

Classificação		Definição	
Idade de diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos	
	A2	17-40 anos	
	A3	≥ 40 anos	
Localização (L)	L1	Íleo terminal	L1 + L4
	L2	Cólon	L2 + L4
	L3	Íleo-cólon	L3 + L4
	L4*	Trato gastrointestinal superior	-
Comportamento (B)	B1†‡	Não estenosante não penetrante	B1p §
	B2	Estenosante	B2p
	B3	Penetrante	B3p

* O modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3

†‡ Modificador doença perianal (p), acrescentando a B1-B3, se doença perianal concomitante

§ A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)

como a resposta ao tratamento instituído. Por isso, desempenham um papel fundamental no manejo dos pacientes com DII.

Os ensaios clínicos mostraram que a cicatrização da mucosa (remissão endoscópica), após o início do tratamento, tem sido associada a melhores desfechos, incluindo remissão sustentada, menor índice de hospitalizações e menor necessidade de cirurgia^{2,5}. Portanto, atualmente, o resultado endoscópico é um dos objetivos de tratamento recomendados na prática clínica¹⁰. Sugere-se que a atividade da doença seja reavaliada por endoscopia em 3-6 meses e 6-9 meses após o início do tratamento da RCU e DC, respectivamente¹⁰.

Em consequência do aqui exposto, a avaliação confiável e reprodutível da atividade da doença endoscópica tornou-se uma questão de suma importância. Por

isso, numerosos sistemas de classificação endoscópica foram desenvolvidos para padronizar esta avaliação.

O *Mayo Endoscopic Subscore* para RCU e o *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) para DC são os mais usados tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica e podem ser vistos nas Tabelas 23.3 e 23.4, respectivamente.

RCU

A subclassificação de Mayo avalia uma escala de 0 a 3 pontos. Pontuações de 0 ou 1 são consideradas remissão endoscópica, com pequena probabilidade de colectomia¹⁰.

DC

Na classificação de SES-CD, os seguintes parâmetros endoscópicos são analisados em cada um dos cinco segmentos do TGI: reto,

cólon esquerdo, cólon transverso, cólon direito e íleo terminal¹³:

- Presença de úlceras - tamanho;
- Porcentagem de superfície afetada por ulcerações;
- Porcentagem de superfície acometida pela doença;

A pontuação é feita por segmento e somada, culminando em uma pontuação total que varia de 0 a 60 pontos, em que, quanto maior a pontuação, maior a gravidade da doença¹¹. A remissão endoscópica na DC é definida como SES-CD de 0-2 pontos¹².

Por fim, foi ainda estabelecida uma classificação endoscópica para estimar índice de recidiva após cirurgia com anastomose ileocolônica nos pacientes com DC, denominado classificação de Rutgeerts (Tabela 23.5). O

escore de Rutgeerts maior ou igual a i3 indica o risco de recidiva de 50% a 100% em 5 anos¹⁴. A ileocolonoscopia é recomendada 6 a 12 meses após a cirurgia. Considera-se remissão endoscópica pós-cirúrgica os graus i0 e i1¹².

Hoje em dia, estão disponíveis diversos aplicativos para celular com as classificações endoscópicas descritas neste capítulo, visando acelerar e facilitar os cálculos.

4. RASTREIO DE DISPLASIA/ CCR

Pacientes com DII têm um risco aumentado de desenvolver câncer colorretal (CCR) em comparação com a população em geral. Portanto, a vigilância endoscópica para detectar displasia tem sido recomendada em todos os pacientes com RCU e DC com envolvimento do cólon a partir de oito anos após o início dos sintomas da DII⁶.

Tabela 23.3 – Subclassificação de Mayo

Grau (Atividade de doença)	Achados endoscópicos
Normal = 0	Sem sinais inflamatórios
Leve = 1	Enantema, redução do padrão vascular
Moderado = 2	Enantema acentuado, perda do padrão vascular, friabilidade e erosões
Grave = 3	Sangramento espontâneo e/ou ulcerações

Tabela 23.4 – SES-CD

Variável	0	1	2	3
Presença de úlceras	Nenhuma	Úlceras Aftoides (0,1 a 0,5 cm)	Úlceras largas (0,5 a 2 cm)	Úlceras gigantes (> 2cm)
% superfície ulcerada	Nenhuma	< 10%	10-30%	>30%
% superfície afetada	Nenhuma	< 50%	50-75%	>75%
Presença de estenose	Nenhuma	Única, transponível	Múltiplas, transponíveis	Intransponíveis

Adaptado: Daperno M et al. 2004¹³

Tabela 23.5 – Classificação de Rutgeerts

Grau	Aspecto endoscópico	Índice de recidiva
i0	Sem lesões	< 10% em 10 anos
i1	≤ 5 lesões aftoides	< 10% em 10 anos
i2	>5 lesões aftoides entremeadas por mucosa normal ou lesões confinadas à anastomose ileocólica (< 1 cm de extensão)	20% em 5 anos
i3	Íleite aftosa difusa com mucosa difusamente enatematosa	50% a 100% em 5 anos
i4	Inflamação difusa com úlceras grandes, nódulos ou estenose	50% a 100% em 5 anos

Adaptado: Rutgeerts et al. 1990¹⁴

Quando a atividade da doença é limitada ao reto sem evidência de inflamação endoscópica ou microscópica anterior e/ou atual proximal ao reto, a inclusão destes pacientes em um programa regular de colonoscopia de vigilância não é necessária⁶.

Além disso, a colonoscopia de vigilância é recomendada no momento do diagnóstico, em pacientes com colangite esclerosante primária (CEP) concomitante, devido ao altíssimo risco de CCR nesta população^{2,3,5,6}.

Como não há evidência clara quanto aos intervalos de vigilância, recomenda-se a avaliação individualizada com base na estratificação de risco para desenvolvimento de CCR descrita a seguir:

- Alto risco (estenose ou displasia detectada nos últimos 5 anos, CEP, colite extensa com atividade inflamatória acentuada ou história familiar de CCR em um parente de primeiro grau com menos de 50 anos) ? intervalo 1 / 1 ano⁶
- Risco intermediário (colite extensa com atividade inflamatória leve ou moderada, pólipos pós-inflamatórios ou história familiar de CCR em um parente de primeiro grau com 50 anos ou mais) ? intervalo 2-3 anos⁶

- Ausência de risco intermediário ou alto ? 5/5 anos⁶

Vale ressaltar que a inflamação ativa pode dificultar ou mesmo confundir o diagnóstico de displasia. Por isso, é preciso que os exames de vigilância endoscópica de CCR sejam realizados fora do período de atividade, preferencialmente durante remissão.

Antes do uso dos endoscópios de alta definição, a displasia relacionada a DII era considerada uma entidade endoscopicamente invisível. Portanto, a técnica de biópsias seriadas e aleatórias (quatro fragmentos obtidos dos quatro quadrantes da luz do cólon a cada 10 cm, desde o ceco até o reto, com número mínimo de 32 fragmentos) era recomendada pelas sociedades e tornou-se prática comum. Atualmente, na era dos endoscópios de alta definição e da ampla disponibilidade de cromoendoscopia, acredita-se que a maioria das displasias relacionadas a DII sejam visíveis e identificáveis endoscopicamente. Assim sendo, em vez de biópsias aleatórias, é recomendada preferencialmente, se disponível a tecnologia, a realização de biópsias direcionadas^{6,15}.

5. TERAPÊUTICA

5.A) ESTENOSES

Os avanços no tratamento das DIIs, com destaque para a introdução da terapia biológica com anticorpos monoclonais, melhoraram a história natural destas patologias. Isto é especialmente verdadeiro quando usado antes do desenvolvimento de dano intestinal fibrótico irreversível identificado nos pacientes com DC. Apesar disso, as complicações estenosantes continuam sendo uma causa significativa de cirurgia, incapacidade e qualidade de vida reduzida neste grupo de pacientes.

A endoscopia é essencial no diagnóstico e avaliação das estenoses relacionadas a DII. A investigação radiológica é frequentemente uma etapa inicial quando há suspeita de doença estenosante, fornecendo informações vitais sobre as características (topografia, extensão, natureza: fibrótica x inflamatória) das estenoses relacionadas a DII. No entanto, a endoscopia é indispensável, pois permite a realização de biópsia para excluir malignidade, além de possibilitar realização de terapia, em casos selecionados.

Em pacientes com DC, a dilatação endoscópica por balão (DEB) é cada vez mais usada para evitar cirurgia. Os benefícios sintomáticos do tratamento endoscópico podem ser prolongados. Uma metanálise retrospectiva evidenciou controle dos sintomas após a DEB em 80%, 57% e 52% dos pacientes no período de 1, 3 e 5 anos após o procedimento¹⁶.

Em geral, a DEB é mais bem-sucedida em pacientes com estenose: curta (4 cm ou menos); com predominância fibrótica - mínima inflamação; estenoses únicas e

ângulo reto de estenose (alinhado com o lúmen intestinal)¹⁷.

Além disso, a DEB é considerada segura, com uma taxa de perfuração de apenas 3%¹⁸. A presença de estenose com fístula é classicamente uma contraindicação para a dilatação endoscópica.

A estenostomia com estilete e a colocação de stent metálico autoexpansível também são técnicas descritas na abordagem endoscópica das estenoses relacionadas a DII.

Por fim, deve-se notar que uma estenose colônica na RCU deve ser considerada maligna até que se prove o contrário. Se biópsias adequadas não forem possíveis, ou seus resultados forem inconclusivos, deve ser considerada a realização de cirurgia¹⁹.

5.B) FÍSTULAS

O tratamento endoscópico das fístulas relacionadas a DC, incluindo sutura endoscópica, colocação de clipe – *over the scope* e fistulotomia endoscópica já foi descrito^{20,21}. No entanto, até recentemente o tratamento de fístulas refratárias à terapia medicamentosa é predominantemente cirúrgico.

6. CONCLUSÃO

A endoscopia desempenha um papel essencial no diagnóstico da DII, diferenciando-a entre RCU e DC, monitorando a atividade da doença, avaliando e tratando complicações e para a vigilância do câncer colorretal relacionada. Novas tecnologias e técnicas endoscópicas permitem uma ampliação do papel da endoscopia no manejo dos pacientes com DII, destacando-se o tratamento endoscópico de complicações, como as estenoses, as quais tradicionalmente exigiam cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. L Negreanu, T Voiosu et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: from guidelines to real life. *Ther Adv Gastroenterol* 2019, Vol. 12: 1–10.
2. Spiceland CM et al. Endoscopy in IBD. *World J Gastroenterol* 2018 September 21; 24(35): 4014-4020.
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, Lightdale JR, Bruining DH, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fonkalsrud L, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1101-1121.
4. Linchestein GR et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;1-37.
5. Annesea V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12):982-1018.
6. Maaser C et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assesment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 144-164.
7. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 232-23.
8. Nemeth A, Kopylov U, Koulaouzidis A, et al. Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease. *Endoscopy* 2016;48:373–9.
9. Lamb CA, et al. *Gut* 2019;68:s1–s106.
10. Peyrin-Biroulet L, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324-1338.
11. Buchner AM, Linchestein GR. Editorial: endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment. *The American Journal of Gastroenterol*, 2017;112(10):1593-1595.
12. Vuitton L, Marreau P, Sandborn WJ et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;65:1447-55.
13. Daperno M, D' Haens G, Van Assche G et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(4):505-12.
14. Rutgeerts P, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99:956-63.
15. Soetikno R, Kaltenbach T, McQuaid KR, Subramanian V, Kumar R, Barkun AN, Laine L. Paradigm Shift in the Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease (West). *Dig Endosc* 2016; 28: 266-273.
16. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 151-158.
17. Rieder F, Latella G, Magro F, Yuksel ES, Higgins PD, Di Sabatino A, de Bruyn JR, Rimola J, Brito J, Bettenworth D, van Assche G, Bemelman W, d'Hoore A, Pellino G, Dignass AU. European Crohn' s and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 873-885.
18. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, Shen B. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016; 30: 5434-5443.
19. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53: 1813-1816.
20. Shen B. Exploring endoscopic therapy for the treatment of Crohn' s disease-related fistula and abscess. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1133-1143.
21. Kochhar G, Shen B. Endoscopic fistulotomy in inflammatory bowel disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 87-94.

24

Doença inflamatória intestinal: como avançar nas falhas terapêuticas

Antônio Carlos Moraes
Fernanda Mourão Magalhães

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças de caráter autoimune, crônicas, do trato gastrintestinal, que correspondem, principalmente, à doença de Crohn (DC) e à retocolite ulcerativa (RCU). As formas de apresentação clínica dessas doenças são variadas e os sintomas podem variar desde manifestações intestinais leves até quadros clínicos graves com necessidade de internação hospitalar e cirurgias. A intensidade dos sintomas depende do tipo de DII, da localização e extensão da doença, intensidade da inflamação, presença de manifestações extraintestinais e complicações. A história natural pode variar entre quadros indolentes, progressivos ou graves e costuma evoluir com períodos de remissão intercalados com períodos de exacerbação¹.

As DII possuem um grande impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas e de suas famílias. Elas podem ser mantidas sob controle através do tratamento adequado, associado a um acompanhamento clínico regular e multidisciplinar. No entanto, a prática clínica demonstra que o tratamento dessas doenças representa um verdadeiro desafio médico. Diferenças individuais na

evolução da doença e respostas particularizadas às terapias medicamentosas e cirúrgicas dificultam antever o sucesso de qualquer esquema terapêutico¹. Diante do comportamento incerto das DII, na última década tem-se assistido uma modificação nas estratégias de abordagem e tratamento dessas doenças^{2,3}.

As mudanças na forma de conduzir as DII baseiam-se no melhor entendimento acerca da sua fisiopatologia e história natural, com o reconhecimento do seu caráter progressivo e consequente dano intestinal irreversível³. Associando-se os avanços tecnológicos a esse conhecimento, foi possível o desenvolvimento de fármacos cada vez mais potentes e específicos para o tratamento dessas doenças. Atualmente, tem-se optado pela estratégia conhecida como *treat-to-target*³, em que é realizada monitoração mais frequente da atividade de doença, utilizando exames complementares e marcadores inflamatórios, com subsequente ajuste de medicamentos quando necessário, a fim de alcançar os alvos terapêuticos estabelecidos². Nessa abordagem, faz-se o uso de outros objetivos terapêuticos

além da remissão sintomática, terapia mais agressiva em doentes com mau prognóstico, intervenção precoce para evitar dano intestinal irreversível, além de otimização da terapêutica para alcançar a remissão sustentada e o controle da inflamação^{2,3}.

Anteriormente, o controle dos sintomas era um dos únicos parâmetros disponíveis para avaliação da resposta terapêutica no tratamento das DII². Entretanto, foi visto que nem sempre havia correlação entre a melhora clínica e a remissão da inflamação da mucosa intestinal². A partir dessa constatação, emergiu como propósito mais abrangente o chamado tratamento além dos sintomas, tendo como principal alvo a cicatrização das lesões mucosas^{2,4}. Atualmente, os principais objetivos no tratamento das DII são o controle dos sintomas, normalização dos parâmetros inflamatórios, cicatrização das lesões mucosas e, se possível, remissão histológica da inflamação⁵.

A monitoração da atividade de doença e avaliação da resposta ao tratamento baseiam-se em critérios clínicos, endoscópicos e laboratoriais. A resposta clínica é avaliada durante as consultas de rotina através de anamnese cuidadosa, visando detectar a presença de sintomas intestinais e/ou extraintestinais. São utilizados escores de atividade de doença, como o CDAI para DC e Mayo para RCU, onde são considerados como remissão clínica aqueles com CDAI < 150 e Mayo 0. Contudo, sabe-se que a correlação do CDAI com a inflamação da mucosa na DC é considerada pobre, e pacientes com CDAI baixos podem apresentar inflamações mucosas graves^{2,6}. A resposta endoscópica é avaliada pelos exames de colonoscopia e endoscopia, principalmente, onde é possível visualizar se há ou não inflamação da

mucosa do trato gastrointestinal sugestiva de DII. Outra opção para determinar a presença de atividade inflamatória mucosa, além dos exames endoscópicos, é por exames de imagem, como a enterorressonância, enterotomografia e ultrassonografia. Já a resposta laboratorial é avaliada pela presença de marcadores inflamatórios nas fezes, como a calprotectina fecal, e no sangue, como a proteína C-reativa (PC-R) e a velocidade de hemossedimentação (VHS).

A monitoração regular e cuidadosa da atividade de doença dos doentes portadores de DII é importante a fim de detectar precocemente aqueles com falha ou perda de resposta ao tratamento estabelecido. Diante de qualquer uma dessas situações, é necessária uma revisão da estratégia terapêutica e ajuste dos medicamentos em uso. O intuito disso é manter os pacientes dentro dos alvos terapêuticos com a intenção de minimizar o número de recidivas, evitar complicações, reduzir a necessidade de hospitalização e cirurgias, portanto, melhorando a qualidade de vida dos pacientes⁷.

TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Como a resposta ao tratamento das DII é imprevisível, não existe um esquema que venha a ser igualmente eficaz para todos os doentes. Dessa maneira, torna-se necessário individualizar o esquema terapêutico de cada paciente com a finalidade de alcançar os alvos terapêuticos estabelecidos. Classicamente, existem dois principais formatos de tratamento nas DII, conhecidos como *step up* e *top down*.

O *step up* consiste em um escalonamento progressivo de medicamentos, com o uso inicialmente de drogas menos potentes,

porém mais seguras, e posterior acréscimo de fármacos cada vez mais potentes e com mais efeitos colaterais, conforme resposta insuficiente na etapa anterior. Enquanto isso, o *top down* baseia-se no uso de terapia biológica desde o início do tratamento, a qual apesar de ter mais efeitos colaterais é muito mais potente e pode mudar a história natural da doença.

A escolha da estratégia terapêutica é baseada nas manifestações clínicas, intestinais e extraintestinais, na gravidade da doença, considerando a sua localização, extensão, fenótipo e intensidade de inflamação, além da presença de complicações, comorbidades e marcadores prognósticos. O *step up* costuma ser empregado nas formas leve a moderada da doença, enquanto o *top down* é indicado para aqueles com formas graves e sinais de mau prognóstico. Os principais sinais de mau prognóstico na DC são²: idade jovem no diagnóstico, fenótipo estenosante ou penetrante, inflamação intestinal extensa, acometimento ileal, ileocolônico ou do trato gastrintestinal superior, doença perianal ou retal e tabagismo². Já na RCU os principais fatores são: idade jovem ao diagnóstico, colite extensa e associação com colangite esclerosante primária.

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento das DII é composto por fármacos de diferentes classes, com mecanismos de ação distintos, logo com eficácia e segurança variáveis. Os medicamentos mais utilizados atualmente são os corticoides (prednisona e budesonida), aminossalicilatos (mesalazina e sulfassalazina), imunomoduladores (tiopurinas e metotrexato) e os biológicos (Infliximabe, Adalimumabe, Certulizumabe, Vedolizumabe e Ustequinumabe). Além das drogas mencionadas, a cirurgia também é

uma das formas de tratamento, no entanto são reservadas para complicações e casos refratários ao tratamento.

Na estratégia *step up* da RCU, inicia-se o tratamento com aminossalicilatos como forma de indução e manutenção. Pacientes portadores de proctite ou colite esquerda ainda se beneficiam da associação com formulações tópicas dos aminossalicilatos, como supositório ou enema. Caso não se obtenha resposta, é indicada a associação com corticoides como forma de indução da remissão e com posterior retirada gradativa do mesmo. A ausência de resposta ou dependência de corticoides indica o início de imunomoduladores, e diante de falha terapêutica deles deve-se optar pelo início de biológicos.

Já na estratégia *step up* da DC, normalmente inicia-se o tratamento com corticoide, como forma de indução da remissão, associado a imunomoduladores, como forma de manutenção. Essa associação é feita devido a demora do início de ação dos imunomoduladores, a qual ocorre somente a partir da 12ª semana de uso. Na DC exclusivamente colônica, pode-se tentar utilizar sulfassalazina em monoterapia como forma de manutenção apesar da sua resposta não ser boa, pois raramente essa medicação isolada será capaz de controlar a doença. No entanto, o uso dos aminossalicilatos está indicado como terapia adjuvante no tratamento de DC com acometimento colônico ou ileocolônico, em associação com imunomoduladores². Caso haja falha terapêutica, deve-se optar pelo início de biológicos.

Na estratégia *top down*, tanto na RCU como na DC, o tratamento já se inicia com o uso de terapia biológica. Tendo em vista a maior gravidade desses pacientes, na

maioria das vezes também se faz o uso de corticoide para auxiliar a indução. A escolha de qual biológico será utilizado deve considerar a gravidade da doença, perfil de segurança da droga, vias de aplicação, preferência do doente e custo estimado do tratamento. Os biológicos podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outros fármacos. Tanto na RCU como na DC, os imunomoduladores podem ser utilizados como tratamento adjuvante, e em alguns casos podem reduzir a imunogenicidade e melhorar a resposta ao tratamento. Diante de acometimento colônico, também pode ser feito o uso de aminossalicilatos como forma de auxiliar no tratamento. No entanto, é importante lembrar que a associação de biológicos com tiopurinas pode aumentar o risco de infecções adquiridas ou latentes⁸.

É importante ressaltar também que os corticoides não são tratamento de manutenção, logo, não se discute o conceito de falha terapêutica relacionada a eles. Os pacientes não respondedores a essa droga são considerados como corticorrefratários, e aqueles que não conseguem retirar a medicação, corticodependentes. Os doentes refratários ou dependentes de corticoide também devem iniciar terapia biológica, pois isso representa um sinal de mau prognóstico.

TERAPIA BIOLÓGICA

Os biológicos mostraram-se superiores às demais formas de tratamento, com melhor resposta clínica e maior taxa de cicatrização mucosa, além de serem capazes de influenciar na história natural da doença^{9,10}. Eles são indicados no caso de pacientes com doença grave, sinais de mau prognóstico ou falha do tratamento com as demais opções terapêuticas.

Os anti-TNF são anticorpos monoclonais antagonistas do fator de necrose tumoral, sendo constituídos pelo infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA) e certolizumabe pegol (CZP). Por serem proteínas complexas, possuem alta imunogenicidade, e podem promover o desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento, reduzindo assim a sua eficácia. Isso pode ser mais observado no IFX, já que o ADA, por ser totalmente humano, possui menor poder imunogênico. Estudos mostram que o uso de azatioprina (AZA) associado a anti-TNF é capaz de reduzir a imunogenicidade dos biológicos, e consequentemente a formação de anticorpos contra ele. Além disso, foi observado também que a comboterapia de IFX com AZA aumenta os índices de remissão e de cicatrização da mucosa¹¹, e que a associação de ADA com AZA, apesar de acelerar o processo de cicatrização mucosa, não altera a efetividade da droga¹². O IFX foi a primeira droga a ser utilizada nas DII e até hoje continua sendo uma das mais prescritas^{13,14}. O ADA possui eficácia muito semelhante ao IFX¹⁵ e ainda tem como vantagem menor imunogenicidade¹⁶. O CZP não induz a formação de anticorpos e não atravessa a barreira placentária, logo, possui como vantagem a possibilidade de utilização possivelmente mais segura durante a gravidez¹².

O vedolizumabe (VEDO) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-integrina capaz de bloquear a migração de leucócitos do sangue para o epitélio intestinal¹². Seu mecanismo de ação promove uma ação seletiva no trato gastrintestinal, conferindo uma maior segurança ao medicamento¹⁷. Logo, essa medicação não aumenta o risco de infecções oportunistas e

nem o risco de malignidade. O VEDO mostrou-se eficaz no tratamento de indução e manutenção de pacientes com DC¹⁸, e estudos mostram que nos pacientes com RCU o fármaco foi mais eficaz do que o ADA para induzir remissão, sendo esse efeito mais pronunciado em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF¹⁹.

O ustequinumabe (UTK) é um anticorpo monoclonal humano anti-interleucina IL-12 e IL-23. Esse medicamento mostrou-se eficaz para a indução e manutenção do tratamento de pacientes com DC, sendo a sua resposta superior naqueles virgens de tratamento com anti-TNF¹². Entretanto, estudos para a sua utilização na RCU estão sendo publicados mais recentemente.

Em relação à segurança das opções terapêuticas nas DII, aquelas consideradas mais seguras são o uso de VEDO e UTK, seguidos de anti-TNF em monoterapia, tofacitinibe e tiopurinas, e por último comboterapia de anti-TNF e tiopurinas²⁰. E, na questão de imunogenicidade, todos eles podem produzir anticorpos, no entanto, em ordem decrescente de imunogenicidade temos: IFX, ADA, CTP, VEDO e UTK²⁰.

FALHAS TERAPÊUTICAS

A falha terapêutica é definida pela presença de sintomas ou inflamação mucosa apesar do uso de medicamentos. Ela pode ser primária, ou seja, resposta insuficiente ou ausente a determinada droga que nunca foi usada, ou secundária, também conhecida como perda de resposta, em que um paciente deixa de responder a uma medicação que previamente já foi capaz de controlar a sua doença. O seu diagnóstico é feito através da monitoração adequada da atividade de doença do paciente e consiste

na presença de critérios clínicos, laboratoriais ou endoscópicos.

Infelizmente, apesar da alta eficácia dos biológicos, muitos pacientes são refratários ao tratamento ou apresentam perda de resposta ao longo do tempo. Em pacientes portadores de DC, observa-se que cerca de 10%-40% dos pacientes virgens de tratamento não respondem ao uso de anti-TNF durante a indução do tratamento¹⁰, dentre aqueles que responderam a esse tratamento inicialmente, cerca de 24%-46% evolui com perda de resposta no primeiro ano de tratamento¹⁰ e 10% apresenta reação adversa que leva à suspensão da medicação^{2,10}.

Nos pacientes com RCU, a resposta ao tratamento é ainda pior, onde 50% dos pacientes não respondem ao tratamento com anti-TNF ou perdem resposta ao longo do tempo, sendo que após um ano de tratamento apenas 17%-34% dos pacientes alcançam os alvos terapêuticos²¹. E, apesar dos avanços no tratamento das DII, estudos mostram que as taxas de colectomia na RCU não reduziram no período dos últimos 10 anos, realçando a necessidade de novos tratamentos para a doença²¹.

Diante da falha terapêutica dos biológicos, é indicada a dosagem do nível sérico e de anticorpos contra a droga, como forma de guiar o tratamento após a falha². A pesquisa das concentrações séricas e dos anticorpos devem ser realizadas em sangue periférico, coletado no momento que antecede a nova aplicação (Trough concentration)²², de preferência ao final do esquema de indução ou na fase de manutenção, quando houver suspeita de perda da resposta. Um *guideline* recente sugeriu que a faixa terapêutica mínima para os anti-TNF-alfa são: IFX $\geq 7,5$ $\mu\text{g/mL}$; ADA ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$; CTP ≥ 20 $\mu\text{g/mL}^2$.

Após a realização desses exames, podemos dividir as falhas terapêuticas em três principais cenários: Falha terapêutica não imunomediada, falha terapêutica imunomediada e falha mecânica².

As falhas não imunomediadas são aquelas em que o indivíduo possui níveis séricos da droga abaixo da faixa terapêutica e ausência de anticorpos contra a droga². Esse cenário é consequência de um *clearance* aumentado da droga, classicamente relacionado com um contexto de inflamação exacerbada². Diante disso, deve-se proceder com a otimização do fármaco, através do aumento da dose ou redução do intervalo de aplicação²³, ou então considerar a associação com imunossuppressores, se não estiverem já em uso.

Enquanto isso, as falhas imunomediadas são vistas em pacientes que possuem altos títulos de anticorpos contra as drogas. Nesse caso, deve-se optar pela troca da medicação por outra droga da mesma classe, ou também considerar a associação com imunossuppressores, se não estiverem já em uso.

Já as falhas mecânicas são aquelas relacionadas com a via de ação dos medicamentos, em que os indivíduos apresentam níveis séricos normais da droga e ausência de anticorpos contra a mesma, sendo sugerida a troca da classe do biológico como forma de tratamento².

Na indisponibilidade de realizar a dosagem de nível sérico e anticorpos, deve-se primeiro fazer a otimização e, caso não haja resposta, o biológico deve ser trocado. Sempre deve-se considerar a associação com imunossuppressores, se não estiverem já em uso. A troca entre medicamentos biológicos pode ser feita por drogas da mesma classe

ou de classes diferentes. Quando há perda de resposta em tratamento a longo prazo, pode-se tentar trocar por fármaco da mesma classe, mas diante de falta de resposta primária a um biológico, é preferível trocar por classe diferente.

Para evitar as falhas terapêuticas, primeiramente deve-se fazer a escolha adequada do tratamento, a qual deve ser uma decisão tomada em conjunto entre o médico e o paciente, visando uma boa aderência ao tratamento e o correto acompanhamento da doença. Por se tratar de uma doença crônica, o tratamento deve ser contínuo, e as medicações devem ser feitas de forma correta e nas doses adequadas. Após o início do tratamento, o paciente deve realizar monitoração frequente da atividade de doença, para que se possa identificar rapidamente os casos de refratariedade, possibilitando mudanças nas estratégias terapêuticas para o adequado controle da doença.

Outra forma de tentar reduzir as falhas terapêuticas é através da tentativa de reduzir a imunogenicidade dos biológicos. Uma das maneiras de realizar isso é pela opção de comboterapia, em que o uso de AZA associado a anti-TNF é capaz de reduzir a imunogenicidade dos biológicos e, consequentemente, a formação de anticorpos, minimizando a perda de resposta a longo prazo. Isso é mais evidente no tratamento com o IFX, pois o ADA, por ser totalmente humano, possui menor poder imunogênico. Além disso, um dos fatores que pode aumentar a produção de anticorpos é a administração da droga de maneira episódica sem obedecer ao esquema contínuo recomendado²⁴. Portanto, deve-se evitar interrupções no tratamento com biológicos, a fim de reduzir falhas no tratamento.

Uma das dificuldades no tratamento das DII com os biológicos é a incapacidade de determinar quais pacientes irão ou não responder ao tratamento. No entanto, estamos entrando em uma era em que a medicina está cada vez mais precisa, e estamos começando a decifrar fatores capazes de prever a resposta aos biológicos. Um estudo recente mostrou que a falha de resposta aos anti-TNF está associada a níveis séricos baixos das drogas na 14ª semana, e mostrou que os valores ideais são para o IFX > 7mg/L, e para o ADA 12 mg/L. Além disso, foi visto que esses pacientes com níveis séricos baixos das drogas apresentaram uma maior imunogenicidade posteriormente. Os fatores associados com a baixa concentração sérica da droga foram o desenvolvimento de imunogenicidade, obesidade, tabagismo, hipoalbuminemia e marcadores inflamatórios aumentados antes do início do tratamento¹⁰.

Assim, como o outro fator relacionado com falha terapêutica é o nível sérico inadequado do biológico, a realização da dosagem do nível sérico rotineiramente com o intuito de determinar a dose ideal para o paciente e evitar falhas terapêuticas também é uma opção.

Portanto, as falhas terapêuticas nas DII são frequentes e multifatoriais. Elas estão relacionadas com a alta complexidade da fisiopatologia da doença, a qual dispõe de diversas vias inflamatórias, associadas a fatores intrínsecos dos doentes. Assim, com os avanços tecnológicos e melhor entendimento acerca da sua fisiologia, está sendo possível desenvolver novos fármacos, com mecanismos de ação em diferentes vias, os quais estão mostrando resultados promissores¹⁷. Exemplos deles são o tofacitinibe (inibidor de JAK1 e JAK3), etrolizumabe (an-

ti-integrina), filgotinibe (inibidor de JAK1), apremilast (inibidor de PDE4), ozanimod (modulador do receptor S1P), SHP-647 (anti-MAdCAM-1), e alguns fármacos anti-IL-23, como rilsankizumabe, brazikumabe, mirikizumabe, guselkumabe¹⁷.

Paralelo a isso, há também estudos focando na disbiose da microbiota intestinal desses pacientes atuando como causa da doença e usando transplante de microbiota fecal como tratamento¹⁷. E, além disso, há também estudos visando o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas, como por exemplo o uso de células-tronco como forma de tratamento de doença perianal¹⁷.

CONCLUSÃO

A evolução clínica, assim como a resposta ao tratamento das DII, é incerta e individual, o que torna o seu acompanhamento complexo e desafiador. Isso levou a uma mudança na abordagem desses pacientes nos últimos anos, optando-se pela estratégia conhecida como *treat-to-target*. Essa estratégia é composta por um acompanhamento clínico mais frequente, através da realização de consultas e exames complementares, associado a um tratamento mais agressivo, na tentativa de alcançar os atuais alvos terapêuticos da doença.

Hoje em dia, o objetivo do tratamento não é mais somente o controle dos sintomas dos pacientes, mas sim a cicatrização das lesões da mucosa, tendo em vista que esse fator altera a evolução da doença, influenciando na ocorrência de complicações intestinais, hospitalizações e cirurgias. Dessa maneira, identificar precocemente falhas terapêuticas e saber conduzi-las torna-se essencial, pois permite que as mudanças necessárias ao tratamento sejam efetuadas a tempo.

Apesar dos avanços no tratamento da DII, ainda existe uma grande parcela de pacientes que não responde adequadamente ao atual arsenal de medicações disponíveis. E, infelizmente, ainda não conseguimos determinar quais pacientes irão ou não responder aos biológicos. No entanto, com os avanços da medicina, estamos começando a identificar fatores capazes de prever a resposta aos biológicos. No futuro, a terapia biológica deverá ser usada de forma mais seletiva, baseada em características individuais dos pacientes, aumentando a sua resposta ao tratamento.

Apesar das dificuldades do tratamento na prática clínica, o futuro do tratamento na área de DII parece promissor. Espera-se que as novas estratégias de abordagem do doente com DII, aliadas ao desenvolvimento de novos fármacos, permitam alterar o curso natural da doença, evitando o dano intestinal irreversível e possibilitando a melhoria da qualidade de vida desses doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cosnes J G-RC, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
2. Lichtenstein GR et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterology*. 2018;113(4):481-517.
3. Palmela C TJ, Cravo M et al. New trends in Inflammatory bowel disease. *GE Port Gastroenterol*. 2015;22(3):2341-4545.
4. Sandborn WJ HS, Van Assche G et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):927-35.
5. Peyrin-Biroulet L SW, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
6. Schoepfer AM, Beglinger CSA et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9.
7. Shah SC CJ, Sands BE et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55.
8. Andersen NN JT. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):1601-9.
9. Cholapranee A HG, Kaplan GG et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for introduction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1291-302.
10. Kennedy NA HG, Green HD et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *the lancet*. 2019(19):30012-3.
11. Panaccione RGS, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):391-400.
12. Zaltman C et al. Crohn's disease - treatment with biological medication. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(4):554-67.
13. Hanauer SB FB, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
14. Colombel JF SW, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.

15. Colombel JF SW, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
16. Sandborn WJ cAG, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.
17. Soo-Young Na WMea. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut and Liver*. 2019.
18. Sandborn WJ FB, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
19. Danese S FG, Peyrin-Biroulet L et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):704-11.
20. Queiroz NSF RM, et al. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Inflamm Bowel Disease*. 2019;36.
21. Farrel RJ M. Biologics beyond Anti-TNF Agents for Ulcerative Colitis - Efficacy, Safety, and Cost? *N Engl J Med*. 2019;381(13).
22. Nielsen OH Bjerrum JT S Jea. Biological treatment of Crohn's disease. *Dig Dis*. 2013;3:121-33.
23. Ben-Horin S kU, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun I*. 2014;13(1):24-30.
24. I-Horin S MY, Ynai H et al. The decline of anti-drug antibody titers after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting reinduction outcome in IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):714-22.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) é o distúrbio gastrintestinal funcional crônico mais comum e se apresenta com dor abdominal associada a alteração do hábito intestinal.

De acordo com o novo Consenso de ROMA IV, o termo “funcional” deve, sempre que possível, ser substituído por “distúrbios da interação intestino-cérebro”¹. Evidências emergentes sugerem que mecanismos fisiopatológicos distintos podem explicar os sintomas da SII. A causa é multifatorial e ainda não completamente elucidada, mas estão implicados: anormalidades do trânsito e da sensibilidade intestinais, supercrescimento bacteriano, aumento da concentração intestinal de ácido biliar, inflamação superficial da mucosa, disfunção da barreira epitelial e desregulação neuro-hormonal.

A alta prevalência mundial da SII, entre 10% a 15%, explica a sua presença frequente na prática diária da atenção primária e da gastroenterologia e a importância do seu reconhecimento². Ela representa cerca de 25% a 50% de todos os encaminhamentos

para gastroenterologistas³. A SII é mais comum em jovens do que em maiores de 50 anos e mais comum nas mulheres do que nos homens (2:1)⁴. Até 50% das pessoas atingidas procuram atendimento médico. Estima-se que os pacientes sacrificariam de 10 a 15 anos de expectativa de vida em troca de uma cura instantânea da doença⁵. Apesar do impacto na qualidade de vida do paciente, a SII não afeta a mortalidade.

O diagnóstico da SII é essencial porque permite que o paciente acesse os tratamentos apropriados evitando a realização de exames ou cirurgias desnecessárias. O manejo de pacientes com SII é desafiador. Apesar da abundante literatura, até o momento, nenhum algoritmo terapêutico validado está disponível para a SII. No entanto, nos últimos anos houve um notável interesse de pesquisa nesse campo e novos medicamentos foram aprovados – mesmo que ainda não disponíveis no Brasil. O tratamento da SII deve ser individualizado e um fator significativo continua sendo uma forte relação médico-paciente.

Essa revisão busca resumir noções atuais sobre a fisiopatologia, o diagnóstico

e o tratamento da SII, destacando recomendações, baseadas em evidência, sobre modificações no estilo de vida, mudanças na dieta e farmacoterapia.

2. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SII ainda não está definida, é heterogênea e relacionada a fatores ambientais e do próprio paciente (Tabela 25.1).

Estresse psicossocial. Até 75% dos pacientes com sintomas de SII geralmente apresentam ansiedade ou depressão coexistentes⁶.

Processo inflamatório da mucosa intestinal. Existem estudos que mostram um elevado número de mastócitos e um aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com SII, muito próximos das fibras do nervo entérico, enquanto outros estudos confirmaram a inflamação da mucosa em amostras histológicas^{7,8}. Um trabalho relatou que pacientes com SII têm um aumento de 15%-50% em sua permeabilidade intestinal⁹. Isso pode ocorrer porque os pacientes com SII parecem ter quantidades aumentadas de interleucina 10, interleucina 6, fator de necrose tumoral- α , entre outras citocinas.

Tabela 25.1 – Fisiopatologia da SII

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estresse psicossocial ▪ Processo inflamatório da mucosa intestinal ▪ Infecções entéricas ▪ Aumento da permeabilidade intestinal ▪ Disbiose ▪ Supercrescimento bacteriano ▪ Dieta e intolerância alimentar ▪ Alteração da interação cérebro-intestino ▪ Alteração do metabolismo dos ácidos biliares

Infecções entéricas. Está bem documentado que, após uma gastroenterite infecciosa, mais de 10% dos indivíduos afetados desenvolvem SII pós-infecciosa. O aumento da expressão de mRNA de IL-1 β foi relatado em biópsias realizadas 3 meses após a infecção de pacientes com SII pós-infecciosa. A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória¹⁰. As biópsias retais em série de pacientes que desenvolvem SII pós-infecciosa também revelaram o número de células T e de outras células enteroendócrinas persistentemente aumentado, em comparação com indivíduos que se tornaram assintomáticos¹¹.

Disbiose. Observações de um estudo em 110 pacientes com SII mostram que pacientes com SII têm uma microbiota intestinal diferente, com menor variedade microbiana e menor número de espécies de *Methanobacteriales* e *Prevotella*¹². As espécies *Lactobacillus* e *Bacteroides*, conhecidas bactérias benéficas, também são reduzidas, enquanto o número de bactérias patogênicas, como *Streptococcus* spp, é aumentado¹³. Em um estudo de pacientes com SII com dor abdominal, os pesquisadores observaram que pacientes com dor tinham quantidades cinco vezes menores de bifidobactérias em seus intestinos¹⁴.

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado é prevalente na SII, mas permanece incerto se tem um papel patogênico⁶.

Dieta e intolerância alimentar. Alguns estudos relatam intolerância alimentar em até 89% dos pacientes com SII¹⁵. Em geral, uma categoria de alimentos que contém oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs) é um gatilho conhecido que piora os sintomas da SII devido aos seus efeitos osmóticos e fermentativos¹⁶. Distensão do intestino

delgado foi observada em estudos de ressonância magnética após a administração de frutose em pacientes com SII, como resultado de efeitos osmóticos¹⁷.

Alteração do eixo intestino-cérebro. A SII é um bom exemplo de desregulação do eixo intestino-cérebro. O eixo intestino-cérebro compreende o sistema nervoso central, o eixo hipotálamo-hipofisário, o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso entérico. Os gatilhos vêm do intestino através do nervo vago, dos nervos espinhal e entérico⁶.

Metabolismo do ácido biliar. Estima-se que a diarreia idiopática dos ácidos biliares atinja até 20% dos pacientes com SII-D, enquanto os pacientes com SII-C também apresentam alterações no metabolismo dos ácidos biliares^{18,19}. Se o intestino for exposto a grandes quantidades de ácidos biliares, a diarreia pode ser o resultado. Por outro lado, se houver uma quantidade insuficiente de ácido biliar nas fezes, a constipação pode ocorrer. Observou-se que os ácidos biliares fecais apresentam níveis mais altos na SII-D e níveis mais baixos nos pacientes com SII-C; sua concentração foi associada à frequência e à forma das fezes²⁰.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende basicamente da avaliação clínica. Não há exames com-

plementares confirmatórios, o que reforça a importância da anamnese e do exame físico nesse cenário.

Durante a consulta, o foco excessivo em questões biomédicas pode ter um efeito negativo. O médico deve valorizar a comunicação não verbal: bom contato visual, atenção, distância interpessoal próxima, postura não julgadora e centrada no paciente. Essas são algumas das recomendações para aprimorar a relação médico-paciente e aumentar a adesão ao tratamento¹.

Os critérios de Roma IV, atualizados em 2016, foram elaborados para facilitar o diagnóstico positivo da SII, com base na presença de sintomas característicos. Como não há nenhum biomarcador específico ou teste para confirmar ou descartar o diagnóstico de SII, as diretrizes de Roma IV recomendam uma avaliação clínica atenta, exames limitados e acompanhamento cuidadoso – reconhecendo que nenhuma definição é perfeita.

A presença de dor abdominal recorrente em associação com hábitos intestinais anormais são as características definidoras da SII (Tabela 25.2)²¹. Inchaço abdominal e distensão também estão comumente presentes, mas não são necessários para que se faça o diagnóstico.

Tabela 25.2 – Roma IV – Critérios diagnósticos para Síndrome do Intestino Irritável

Duração	Frequência	Sintomas
≥ 3 meses de sintomas persistentes, com surgimento dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico	≥ 1 dia por semana	Dor abdominal recorrente com pelo menos 2 dos critérios abaixo: 1. Relacionada à defecação 2. Mudança na frequência das fezes 3. Mudança na forma das fezes

A determinação do distúrbio predominante no hábito intestinal faz parte da avaliação clínica inicial do paciente. A Bristol Stool Form Scale pode ser usada para registrar a consistência das fezes nos dias em que os pacientes têm hábitos intestinais anormais (BSFS tipo 1–2 ou 6-7); para uma conclusão precisa a estimativa deve ser realizada quando os pacientes não estiverem em uso de laxantes ou agentes antidiarreicos.

Assim, há 4 subtipos de SII: com constipação (BSFS tipo 1 ou 2) predominante (SII-C); com diarreia (BSFS 6-7) predominante (SII-D); com hábitos intestinais mistos (SII-M); e não classificado (SII-NC). Dessa forma, identificando-se o subtipo da SII apresentada pelo paciente pode-se direcionar o seu manejo terapêutico²².

A dor costuma ser em cólica com intensidade variável e pode estar presente em qualquer parte do abdome, embora seja mais comum no andar inferior. A ausência de dor impede o diagnóstico de SII. Em contraste com os critérios de Roma III, o termo “desconforto” foi eliminado da definição atual, pois tem diferentes significados em diferentes idiomas além de ser ambíguo para muitos pacientes²¹. Há alívio da dor após a evacuação em alguns pacientes e piora da dor durante a evacuação intestinal para outros. Por isso, a frase “melhora com defecação” foi substituída na definição atual por “relacionado à defecação”²¹.

Outra modificação trazida pelo Consenso Roma IV refere-se à frequência da dor abdominal: pelo menos 1 dia por semana durante nos últimos 3 meses – em contraste com os 3 dias por mês dos antigos critérios de Roma III²¹.

Uma variedade de outros sintomas gastrintestinais (p.ex., dispepsia) e não gas-

trintestinais (p.ex., enxaqueca, fibromialgia, cistite intersticial, dispareunia) está frequentemente presente em pacientes com SII e a presença desses sintomas concomitantes dá mais suporte ao diagnóstico. Aproximadamente 50% dos pacientes com síndrome do intestino irritável relatam eliminação de muco com as fezes.

O momento do surgimento dos sintomas pode esclarecer o quadro (p.ex., SII pós-infecciosa, surgida após episódio de gastroenterite). Eventos estressantes podem estar relacionados, como situações de luto familiar ou abuso sexual.

É fundamental perguntar sobre possíveis de sinais de alarme (Tabela 25.3) que indiquem outra patologia de origem orgânica com necessidade de pronta investigação²³.

A história psicossocial pode apontar para uma comorbidade psiquiátrica (p.ex., depressão, ansiedade) e hábitos a serem modificados (p.ex., sedentarismo). Os pacientes devem ser questionados sobre sua dieta, com atenção especial à ingestão de produtos lácteos, trigo, cafeína, frutas, leguminosos, sucos, refrigerantes e chicletes adoçados artificialmente, porque esses podem desencadear ou exacerbar os sintomas da SII.

O exame físico cuidadoso deve ser realizado em todos os pacientes avaliados para SII. Isso tranquiliza o paciente e ajuda a

Tabela 25.3 – Sinais de alarme

- Idade > 50 anos
- Sintomas noturnos, notadamente diarreia
- Sangramento digestivo (melena, hematoquezia)
- Perda de peso não intencional
- Febre
- História familiar de câncer de cólon ou doença inflamatória intestinal

excluir uma etiologia orgânica. Um exame físico bem conduzido tem valor terapêutico.

A presença de palidez, icterícia, massa abdominal, dor / defesa à palpação, ascite, hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias, artrite ou dermatite deve levar a uma investigação apropriada para outras causas de sintomas gastrintestinais.

A anamnese e o exame físico devem direcionar o clínico a realizar, caso necessário, exames complementares selecionados para excluir um diagnóstico alternativo. O hemograma completo deve constar da avaliação inicial dos pacientes com SII. Em nosso meio, o exame parasitológico de fezes deve fazer parte dessa rotina preliminar, acrescido pela pesquisa de antígeno de *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* conforme necessário.

Em pacientes com diarreia, a solicitação de proteína C-reativa (PC-R) e/ou calprotectina fecal auxilia a exclusão da doença inflamatória intestinal (DII). Numa metanálise que incluiu 28 estudos, que avaliaram o desempenho da calprotectina fecal na distinção entre DII e SII em adultos, *cut off* de calprotectina fecal de 50 $\mu\text{g/g}$ apresentou uma sensibilidade e especificidade combinadas de 93% e 94%, respectivamente²⁴. Em outra metanálise, pacientes com sintomas de SII e nível de PC-R <0,5 ou nível de calprotectina <40 $\mu\text{g/g}$, houve uma probabilidade de 1% de DII²⁵. A solicitação dos anticorpos antiendomísio e antitransglutaminase tecidual IgA – acompanhados da dosagem sérica de IgA – é indicada para afastar a suspeita de doença celíaca.

A colonoscopia de triagem é indicada em pacientes com idade ≥ 50 anos e também na presença de sintomas ou sinais de alarme, história familiar de câncer de cólon e diarreia persistente que falhou à terapia

empírica. Biópsias segmentares podem ser necessárias em pacientes com diarreia crônica para descartar colite microscópica. Os testes respiratórios do hidrogênio expirado – para diagnóstico de má-absorção de carboidratos (lactose / frutose) ou supercrescimento bacteriano – podem ser úteis em alguns pacientes com sintomas de SII e diarreia persistente^{21,22}.

4. TRATAMENTO

É importante informar o diagnóstico de forma clara e explicar, em linguagem compreensível para leigos, conceitos da doença, como a relação entre o cérebro e o intestino.

Em pacientes com sintomas leves e intermitentes que não prejudicam a qualidade de vida, inicialmente se recomenda modificações do estilo de vida e da dieta isoladamente, em vez de agentes farmacológicos específicos. Naqueles com sintomas leves a moderados que não respondem ao tratamento inicial e em pacientes com sintomas moderados a graves que afetam a qualidade de vida sugere-se a terapia farmacológica como tratamento adjuvante.

4.1. DIETA / INTERVENÇÕES DE ESTILO DE VIDA

Para muitos pacientes, as modificações dietéticas e de estilo de vida podem proporcionar alívio da SII sem a necessidade de novas intervenções²⁶. Essas medidas incluem o estímulo do aumento da atividade física e o incentivo a hábitos saudáveis, como modificar a ingestão de álcool, cafeína, gordura, alimentos condimentados e alimentos produtores de gás^{27,28}. Pode-se investigar a possibilidade de má-absorção de carboidratos, restringir o leite e produtos lácteos. Não há evidências suficientes para apoiar

testes de alergia alimentar de rotina em pacientes com SII.

Pacientes com intolerância à lactose conhecida devem ser colocados em uma dieta com restrição de lactose. Embora a incidência de má-absorção de lactose não seja maior em pacientes com SII, pacientes com SII e intolerância à lactose têm uma reação exagerada à ingestão de lactose²⁹. Se um histórico alimentar sugerir má-absorção de lactose, um alívio substancial dos sintomas pode ser alcançado com a suplementação da enzima lactase durante as refeições.

Dieta pobre em FODMAP

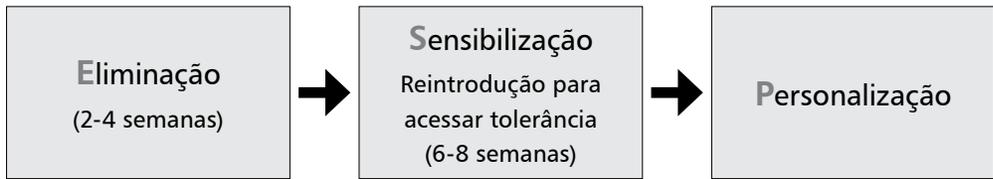
Sugere-se uma dieta baixa em oligo-, di- e monossacarídeos e polióis fermen-

táveis (FODMAPs) em pacientes com SII com distensão e/ou dor abdominal. Esses carboidratos de cadeia curta são pouco absorvidos e são osmoticamente ativos no lúmen intestinal, onde são rapidamente fermentados, resultando em sintomas de distensão abdominal e dor. A dieta pobre em FODMAP (Tabela 25.4) consiste em eliminar inicialmente os FODMAPs da dieta por 6 a 8 semanas e depois, após a resolução dos sintomas, reintroduzir gradualmente os alimentos ricos em carboidratos fermentáveis para determinar a tolerância individual a carboidratos fermentáveis específicos (Figura 25.1)³⁰. Estudos demonstraram uma melhora dos sintomas da SII com a restrição do FODMAP³¹⁻³³.

Tabela 25.4 – Dieta pobre em FODMAP

FODMAP Teor	Grãos	Frutas	Vegetais	Laticínios/ alternativas	Proteínas	Bebidas
Alto	Trigo Centeio Cevada	Maçãs / suco de maçã Damasco Amora Cerejas Mangas Pera Melancia	Cebola Alho Alho-poró Alcachofra Aspargos Couve-flor Cogumelos Ervilhas	Leite Iogurte Sorvete Leite de soja Leite de coco (na caixa), cottage, ricota, creme de leite	Feijões Lentilhas Soja	Bebidas com alto teor de frutose, isomalte, manitol, sorbitol e xilitol Rum Chás de camomila, erva-doce
Baixo	Massas, biscoitos e pães sem glúten Tortilhas / chips de milho Aveia Pipoca Arroz Massa lêveda Quinoa	Banana Uvas Kiwi Limão Laranja Tangerina Mamão Abacaxi	Brócolis Cenoura Cebolinha Pepino Beringela Couve Alface Azeitona Rabanete Espinafre Tomate	Produtos sem lactose Leite de amêndoas Cream cheese, queijos cheddar, parmesão, suíço, brie, feta, mussarela	Carne Frango Ovos Peixe / frutos do mar Carne de porco Peru Tofu	Café, Outros chás Sucos de frutas e vegetais feitos com alimentos de baixo teor (limite de 1/2 xícara por vez)

Figura 25.1 – Três fases da dieta restrita em FODMAP (plano ESP)



No entanto, a segurança dessa modificação de dieta não foi bem estudada. Apesar disso, dados de 2017 indicam que 57,4% dos gastroenterologistas norte-americanos entrevistados ($n = 1.562$) geralmente ou quase sempre recomendam uma dieta pobre em FODMAP para seus pacientes com SII³⁴. Essa dieta altera significativamente a composição da microbiota intestinal, daí que por seus efeitos a longo prazo serem desconhecidos, merecem cautela³⁵. Além disso, a dieta pobre em FODMAP pode aumentar o risco de ingestão inadequada de nutrientes³⁶. Uma análise de dados de um estudo clínico randomizado relatou que os pacientes que seguiram uma dieta pobre em FODMAP por 4 semanas apresentaram uma diminuição significativa do consumo diário de alguns micronutrientes, incluindo retinol, tiamina, riboflavina, cálcio e ácidos graxos trans³⁷. Além disso, essa dieta é onerosa e complexa, podendo afetar adversamente a qualidade de vida dos pacientes^{36,38}.

Dieta sem glúten / trigo

Na ausência de marcadores da doença celíaca, há evidências de que um subgrupo de pacientes com SII pode se beneficiar do uso de dieta sem glúten/trigo. Vários estudos demonstraram melhorias significativas nos sintomas da SII após restrição do glúten/trigo³⁹⁻⁴¹.

Embora os sintomas tradicionalmente sejam atribuídos ao glúten, a sua origem pode ser devida à ingestão de outros componentes relacionados ao trigo, como os frutanos (que são FODMAPs)⁴².

Exercício Físico

O exercício físico deve ser aconselhado em pacientes com SII. Em um estudo randomizado, 102 pacientes com SII foram designados para aumento da atividade física ou manutenção dos níveis de sua atividade habitual. O aumento da atividade física foi composto de 20 a 60 minutos de atividade moderada a vigorosa de 3-5 dias por semana. Os pacientes que exerciam atividade física foram significativamente menos propensos a ter piora de seus sintomas gastrintestinais, em comparação com os controles (8 *versus* 23%)⁴³.

Fibras

O papel da fibra em pacientes com SII é controverso, mas devido aos benefícios potenciais e à ausência de efeitos colaterais sérios, o uso do psyllium deve ser considerado em pacientes com SII-C⁴⁴⁻⁴⁶. Como alguns pacientes podem apresentar queixa de inchaço e gases, sugere-se uma dose inicial de psyllium de uma colher de sopa por dia. A dose deve então ser titulada lentamente com base na resposta ao tratamento.

Uma revisão sistemática que incluiu 12 estudos não encontrou efeito benéfico do uso de fibras sobre o placebo na melhora da dor abdominal, avaliação global ou escores de sintomas. Nas análises de subgrupos, não houve benefício significativo com fibra solúvel ou insolúvel⁴⁷. No entanto, outra metanálise demonstrou que em 6 ensaios, o psyllium foi associado a uma pequena melhora nos sintomas em comparação com placebo⁴⁶. O farelo não foi significativamente melhor que o placebo na melhora dos sintomas da SII⁴⁷.

4.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As terapias farmacológicas para o manejo da SII devem ser direcionadas para a predominância de sintomas do paciente, seu hábito intestinal anormal dominante (constipação ou diarreia) ou dor abdominal.

SII com predomínio de constipação (SII-C)

▪ Laxativo osmótico

O laxativo osmótico, polietilenoglicol, é uma opção terapêutica por melhorar a frequência e a consistência das fezes, mas não demonstrou um efeito significativo na dor ou na sensação de inchaço⁴⁸.

▪ Secretagogos intestinais

Agentes que visam múltiplos sintomas em pacientes com SII-C incluem os secretagogos linaclotide, lubiprostone, plecetanida e tenapanor – ainda não disponíveis no nosso meio (Tabela 25.5).

O linaclotide é um peptídeo sintético que se liga ao receptor C da guanilato ciclase, presente na superfície luminal das células epiteliais intestinais, gerando um aumento de secreção de cloreto e bicarbonato no

Tabela 25.5 – Drogas recentemente aprovadas para uso na SII (ainda não disponíveis no Brasil)

Nome	Mecanismo de ação	Indicação	Dose	Efeitos colaterais
Linaclotide	Agonista do guanilato ciclase - C	SII-C	290 µg 1x/dia	Diarreia, dor abdominal
Lubiprostone	Ativador do canal de cloro	SII-C	8µg 2x/dia	Cefaleia, náusea, diarreia
Plecanatide	Agonista do guanilato ciclase - C	SII-C	3mg 1x/dia	Diarreia, distensão abdominal
Tenapanor	Inibidor do trocador de Na ⁺ /H ⁺ NHE3	SII-C	50mg 2 x/dia	Diarreia, distensão abdominal
Rifaximina	Antimicrobiano	SII-D	550mg 3x/dia	Náusea, dor abdominal
Alosetron	Antagonista do receptor 5-HT ₃	SII-D	1mg 2x/dia	Constipação, colite isquêmica
Eluxadoline	Agonista do receptor opioide mu	SII-D	75-100mg 2x/dia	Náusea, constipação

lúmen intestinal, e melhora na motilidade. Observou-se também redução da dor visceral e sensação de inchaço^{49,50}.

O lubiproston é um ativador do canal de cloreto que demonstrou proporcionar alívio significativo da dor abdominal, da constipação e do inchaço⁵¹.

A plecanatida é um análogo da uroguanilina e se liga ao fluido de ativação do receptor da guanilato ciclase-C atuando no lúmen do intestino delgado para estimular a secreção de fluidos com absorção sistêmica desprezível. O fármaco foi aprovado pelo FDA em 2017 como seguro e eficaz para as indicações de constipação crônica idiopática e SII-C (3 mg ou 6 mg/dia)⁵².

O Tenapanor é um inibidor do trocador de Na⁺/H⁺ NHE3 recentemente aprovado pelo FDA (setembro/2019) para SII-C na dose 50 mg duas vezes ao dia. A inibição do NHE3 na superfície apical dos enterócitos reduz a absorção de sódio do intestino e do cólon, levando ao aumento da secreção de água no lúmen intestinal e ao aceleração do tempo de trânsito intestinal, resultando em melhora da consistência das fezes e da frequência intestinal. A diarreia foi o evento adverso mais comumente relatado, resultando na descontinuação do medicamento em 6,5% e 0,7% dos pacientes que receberam tenapanor e placebo, respectivamente, durante o período de tratamento de 12 semanas⁵³.

No que diz respeito à eficácia específica desses secretagogos, uma recente metanálise mostrou que todos os medicamentos acima têm resultados superiores ao placebo. Além disso, com base nos parâmetros primários recomendados pelo FDA (dor abdominal, evacuações espontâneas com-

pletas), o linaclotide teve a classificação mais alta. O tenapanor obteve a primeira pontuação por diminuir o inchaço e o plecanatido por segurança⁵⁴.

▪ Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os antidepressivos também são amplamente utilizados para o tratamento da SII devido aos seus efeitos observados na percepção da dor, humor e motilidade. O benefício sintomático dos antidepressivos na SII parece não estar relacionado à presença ou melhora da depressão coexistente. No caso da SII-C os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são uma alternativa mais apropriada, devido aos efeitos procinéticos dessas drogas. Os ISRSs tendem a ser prescritos em dosagens-padrão para o tratamento de transtornos mentais, portanto também podem ser mais adequados para pacientes com comorbidades psicológicas.

Uma metanálise de 7 estudos clínicos randomizados e controlados (n = 356) demonstrou a eficácia dos ISRSs no tratamento da SII, com 45,5% dos pacientes recebendo ISRS *versus* 67,2% dos pacientes que receberam placebo sem melhora nos sintomas após o tratamento⁵⁵. No entanto, outra metanálise avaliou 5 ensaios clínicos (n = 799) e não mostrou melhora significativa nos sintomas globais da SII em comparação com placebo⁵⁶. Essa segunda metanálise relatou riscos de quatro efeitos colaterais: cefaleia, distúrbio do sono, ansiedade e náusea. Um relatório da equipe de trabalho da Fundação de Roma recomendou os ISRSs em pacientes com SII com ansiedade que não apresentavam dor abdominal e diarreia como sintomas predominantes⁵⁷.

▪ Prucaloprida

O agente procinético prucaloprida também pode ser considerado como uma opção de tratamento da constipação, embora não haja maiores dados sobre a eficácia ou segurança para esse medicamento no tratamento da SII-C⁵⁸.

SII com predomínio de diarreia (SII-D)

▪ Agonistas e antagonistas do receptor opioide

A loperamida é um agonista do receptor m-opioide que melhora a diarreia ao diminuir o peristaltismo, prolongando o tempo de trânsito GI e reduzindo a secreção de líquido no lúmen intestinal. A dose inicial recomendada para adultos para loperamida é 4 mg, seguidos por 2 mg após cada episódio diarreico, não excedendo 16 mg/d. Embora a loperamida seja estabelecida como um agente antidiarreico eficaz, a base de evidências que sustenta seu uso para o tratamento da SII-D não é tão forte, já que não demonstrou eficácia no combate aos sintomas gerais da SII. Efeitos adversos da loperamida incluem cólicas abdominais, constipação, inchaço e náusea. No entanto, devido à sua disponibilidade, efeito estabelecido sobre a diarreia e relativamente baixo custo, a loperamida é frequentemente usada como terapia de primeira linha para SII-D. A loperamida também pode ser usada profilaticamente quando um paciente antecipa possíveis episódios de diarreia no seu dia a dia.

A eluxadolina é um agonista do receptor m-opioide misto, antagonista do receptor d-opioide e agonista do receptor k-opioide atuando periféricamente no intestino com biodisponibilidade oral mínima. A eluxadolina, ainda não disponível no Brasil, reduz a

hipersensibilidade visceral sem interromper completamente a motilidade intestinal. Nos ensaios clínicos de fase 3, a eluxadolina mostrou fornecer alívio sustentado dos sintomas globais da SII-D durante o período de 6 meses de avaliação, e recentemente recebeu aprovação para o tratamento da SII-D na Europa, EUA e Canadá (ver Tabela 25.5). Casos ocasionais de espasmo do esfíncter de Oddi e pancreatite leve foram relatados com eluxadolina, embora esses problemas pareçam ocorrer apenas em pacientes com história de colecistectomia ou abuso de álcool ou na presença de lama biliar⁵⁹.

▪ Antidepressivos tricíclicos

Em uma metanálise de 12 estudos que avaliaram antidepressivos tricíclicos (n = 787), a falta de melhora dos sintomas da SII foi experimentada por significativamente menos pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos em comparação com aqueles que receberam placebo (42,7% versus 63,8%, respectivamente)⁵⁵. Da mesma forma, os resultados de outra revisão sistemática e metanálise (n = 5 estudos; n = 428 pacientes) mostraram que os antidepressivos tricíclicos melhoraram os sintomas globais da SII em relação ao placebo⁵⁶. Os efeitos colaterais mais comuns foram sonolência, boca seca e constipação. Devem ser usados com cautela em pacientes com risco de prolongamento do intervalo QT. A superdosagem de antidepressivos tricíclicos está associada a eventos adversos cardíacos (p.ex., alterações eletrocardiográficas, arritmias, hipotensão). As doses utilizadas são habitualmente menores do que no tratamento da depressão (p.ex., amitriptilina 10-25 mg, nortriptilina 10-25 mg). O relatório da equipe de trabalho da Fundação

Roma recomendou o uso de antidepressivos tricíclicos como os neuromoduladores de primeira linha no tratamento da SII, particularmente na SII-D⁵⁷.

▪ **Sequestradores dos ácidos biliares**

Aproximadamente 25% dos pacientes com IBS-D apresentam evidências de má-absorção de ácido biliar⁶⁰. Quelantes de sais biliares, como a colestiramina, podem, portanto, ser eficazes contra sintomas diarreicos em alguns pacientes. É sugerido que a colestiramina possa ser considerada após falência de outras terapias voltadas para a diarreia²². No entanto, o seu uso pode ser limitado por efeitos colaterais gastrintestinais associados, incluindo inchaço, flatulência, desconforto abdominal e constipação.

▪ **Antagonistas de receptores 5-HT3**

Noventa por cento do total da serotonina do corpo (5-HT) está dentro das células enterocromafins intestinais. A 5-HT também é um transmissor no cérebro, e existem várias classes diferentes de receptores de 5-HT no cérebro e no intestino. Antagonistas do receptor 5-HT3, como o alosetron, retardam o trânsito colônico. Os receptores 5-HT3 também são importantes mediadores da dor visceral.

O Alosetron é um agente eficaz com base nos resultados de várias metanálises. Nesses estudos, o alosetron possui um NNT de 8 para alívio da dor abdominal e um NNT de 4 para melhoria dos sintomas globais. O Alosetron é aprovado nos Estados Unidos, para uso em mulheres com SII-D grave (ver Tabela 25.5).

Os resultados de um estudo randomizado, duplo-cego cruzado mostraram que o ondansetron melhorou significativamente

a forma de fezes comparado ao placebo durante as últimas 2 semanas de um período de tratamento de 5 semanas ($p < 0,001$), embora a dor abdominal não tenha melhorado em comparação com o placebo. O ondansetron reduziu significativamente os escores médios de urgência fecal e a frequência média de evacuações diárias. A dose inicial foi de 1 comprimido de 4 mg ao dia com titulação permitida até 2 comprimidos três vezes ao dia nas primeiras três semanas. Os pacientes com diarreia grave não responderam, sugerindo que o ondansetron seja mais adequado para pacientes com doença leve a moderada⁶¹.

Os antagonistas do 5-HT3 podem causar constipação, geralmente administrável pelo ajuste da dose. O alosetron, diferentemente de outros medicamentos dessa classe, está associado à colite isquêmica (~ 1: 800 pacientes tratados).

▪ **Rifaximina**

A rifaximina é um antibiótico não sistêmico aprovado pelo FDA nos Estados Unidos para o tratamento de adultos com SII-D, ainda não disponível no Brasil (ver Tabela 25.5). Com base nos resultados de uma metanálise de cinco estudos clínicos randomizados e duplo-cegos ($n = 1803$), a terapêutica com rifaximina demonstrou uma melhora significativa dos sintomas da SII em comparação com o placebo⁶². Nos dois maiores ensaios randomizados (TARGET 1 e TARGET 2) que foram incluídos nessa metanálise, os doentes tratados com rifaximina experimentaram uma melhora na diarreia quando comparados com os tratados com placebo. Nestes ensaios, 1260 doentes com SII sem constipação foram designados para receber rifaximina 550 mg três vezes ao dia

ou placebo durante um total de 14 dias e foram seguidos durante 10 semanas⁶³. Durante as primeiras quatro semanas de acompanhamento, os pacientes que receberam rifaximina foram mais propensos a relatar o alívio adequado dos sintomas globais da SII do que os pacientes que receberam placebo (41% *versus* 32%). Eles também foram mais propensos a relatar o alívio adequado do inchaço (40% *versus* 30%) e uma melhora na consistência diária das fezes (76% *versus* 66%). Os pacientes que receberam rifaximina também continuaram relatando melhor alívio dos sintomas durante o restante do período de acompanhamento.

▪ Probióticos

Alguns pacientes podem se beneficiar da modulação da microbiota intestinal promovida por probióticos. Uma metanálise de 37 estudos randomizados e controlados (n = 4403) relatou que os probióticos foram significativamente melhores do que o placebo para a melhora dos sintomas da SII. Embora os probióticos sejam moderadamente eficazes para o tratamento de pacientes com SII, a variabilidade entre os estudos levou o American College of Gastroenterology a fornecer apenas uma recomendação “fraca” de que os probióticos melhoram os sintomas globais da SII⁵⁸.

Os probióticos têm uma longa história de segurança (p.ex., em produtos alimentícios), mas os ensaios clínicos são inconsistentes com relação aos relatórios de eventos adversos, particularmente em pacientes que podem estar sob risco aumentado de efeitos colaterais (p.ex., indivíduos imunocomprometidos ou hospitalizados, mulheres grávidas)⁶⁴. Os potenciais efeitos adversos relacionados aos probióticos incluem efei-

tos adversos gastrintestinais (p.ex., cólicas abdominais, náusea), atividade metabólica deletéria (p.ex., acidose D-láctica) e um risco raro de infecção sistêmica (fungemia). Como os perfis de segurança variam de acordo com a cepa e dose probiótica, é difícil obter uma avaliação rigorosa dos produtos atualmente disponíveis⁶⁴.

Os probióticos não são rotineiramente recomendados em pacientes com SII. Embora pareçam estar associados a uma melhora nos sintomas, a magnitude do benefício e as espécies e cepas mais eficazes ainda são incertas⁶⁵.

Predomínio de dor abdominal

▪ Agentes antiespasmódicos e óleo de hortelã-pimenta

Alguns pacientes com SII têm alteração da motilidade e contratilidade anormal do músculo liso. Numa metanálise de 23 ensaios randomizados de drogas antiespasmódicas, envolvendo um total de 2.154 pacientes, hioscina, pinavério e otilônio pareciam ser mais eficazes que o placebo, embora o número de pacientes nessas análises fosse pequeno⁵⁸. Um ensaio subsequente de pinavério, envolvendo 427 pacientes chineses que apresentavam SII-D, mostrou que a droga era mais eficaz do que o placebo na redução da dor abdominal e na melhora da consistência das fezes em 4 semanas⁶⁶. No nosso meio os antiespasmódicos mais utilizados são: brometo de otilônio 40 mg três vezes ao dia (com ação principalmente anticolinérgica), mebeverina 200 mg duas vezes ao dia e trimebutina 200 mg duas vezes ao dia (relaxantes da musculatura lisa), brometo de pinavério 50-100 mg duas vezes ao dia (bloqueador dos canais de cálcio).

O óleo de hortelã-pimenta (*Mentha piperita* L) possui propriedades antiespasmódicas devido ao relaxamento do músculo liso através do bloqueio dos canais de cálcio. Numa metanálise recente sobre a eficácia de fibras solúveis, drogas antiespasmódicas e neuromoduladores na SII, o óleo de hortelã foi classificado em primeiro lugar quando sintomas globais foram utilizados como medida de resultado⁶⁷. Os efeitos colaterais são: azia, dispepsia, dor de cabeça e boca seca.

4.3 TERAPIAS PSICOLÓGICAS

A compreensão do paciente sobre a conexão cérebro-intestino pode torná-lo receptivo à sugestão de terapias psicológicas. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é um tipo de psicoterapia que pode ser usado para melhorar os sintomas da SII e envolve modificação de comportamento e alteração dos padrões de pensamento. Uma metanálise de 9 estudos clínicos (n = 610) de TCC na SII mostrou que 41,5% e 63,6% dos pacientes que receberam a TCC ou controle, respectivamente, não apresentaram melhora dos sintomas da SII⁵⁸.

A hipnoterapia com foco gastrointestinal é uma modalidade que envolve 7-10 sessões administradas durante 8-12 semanas em que o estado hipnótico é induzido em pacientes e sugestões para a mitigação dos sintomas da doença gastrointestinal são apresentadas. Uma metanálise de cinco estudos clínicos (n = 278) demonstrou que os sintomas da SII não melhoram em 54,6% dos pacientes com SII submetidos a hipnoterapia *versus* 77,4% dos pacientes que receberam terapia de controle⁵⁵.

A Fundação Roma criou recentemente uma seção de “psicogastroenterologia” de

base internacional que reúne profissionais de saúde para facilitar melhores práticas clínicas e de pesquisa nesse campo em evolução⁶⁸.

4.4 TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Acredita-se que uma microbiota alterada possa ser o principal fator fisiopatológico por trás da SII. Verificou-se que pacientes com SII apresentam composição microbológica diferente de pacientes saudáveis. O transplante de microbiota fecal (TMF) foi bem estudado no tratamento da colite pelo *C. difficile* e é um procedimento relativamente novo e promissor para o tratamento da SII. Antes do procedimento, os doadores devem ser entrevistados sobre seu histórico médico e estilo de vida. Uma nova definição de “superdoador” surgiu para alguém normobiótico e com uma assinatura microbiana positiva: não tabagistas, nascidos de parto normal, expostos a aleitamento materno, sem uso frequente de antibióticos, praticantes de exercício regular e sem parentesco de 1º grau com o receptor. Atenção específica deve ser dada às doenças infecciosas, pelo risco de transmissão, mas também para doenças metabólicas e neurológicas. As fezes são então introduzidas no intestino na forma de suspensão, usando um colonoscópio, enema, sonda nasoentérica ou gastroscópio⁶⁹.

Em um estudo randomizado, 90 pacientes com SII-D e SII-M foram distribuídos para transplante de microbiota fecal ativa de um doador ou placebo administrado via colonoscopia. Em 3 meses, significativamente mais pacientes tratados com TMF tiveram uma redução nos escores de gravidade dos sintomas em comparação com o placebo (65 *versus* 43%). No entanto, essa diferença não foi sustentada em 12 meses⁷⁰.

Um estudo norueguês duplo-cego randomizado recente com 165 pacientes com SII encontrou resposta terapêutica em 23,6%, 76,9% ($p < 0,0001$) e 89,1% ($p < 0,0001$) dos pacientes que receberam placebo, 30 g de TMF e 60 g de TMF, respectivamente. Houve melhora significativa na fadiga e qualidade de vida em pacientes que receberam TMF. O perfil bacteriano intestinal também mudou significativamente nos grupos que receberam TMF⁷¹.

Estudos adicionais são necessários para determinar se existem subgrupos de pacientes que podem se beneficiar do TMF e a dose ideal a ser usada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150:1262–1279.
2. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2016; 66: 1075–1082.
3. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991;100(4):998.
4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712–721.
5. Canavan C, West J, Card T. The economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1023-34.
6. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019 Nov-Dec;32(6):554-564.
7. Mearin F, Perelló A, Balboa A, et al. Pathogenic mechanisms of postinfectious functional gastrointestinal disorders: results 3 years after gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44:1173-1185.
8. Coëffier M, Gloro R, Boukhettala N, et al. Increased proteasome mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1181-1188.
9. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014;14:189.
10. Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52(4):523–526.
11. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;47(6):804–811.
12. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:111-123.
13. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:31-39.
14. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 2011;6:e23035.
15. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut Microbes* 2016;7:365-383.
16. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms

- in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765-771.
17. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014;109:110-119.
 18. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015;64:84-92.
 19. Spiller R. Irritable bowel syndrome: new insights into symptom mechanisms and advances in treatment. *F1000Res* 2016;5.
 20. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1270-1275.
 21. Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407.
 22. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2017 Oct;5(6):773-788.
 23. Alamar N, Stein E. Irritable Bowel Syndrome: What Treatments Really Work. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):137-152.
 24. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013.
 25. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:444.
 26. Almquist E, Tornblom H and Simrén M. Practical management of irritable bowel syndrome: A clinical review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62:30–48.
 27. Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015; 21:600–608.
 28. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidencebased practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016; 29:549–575.
 29. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1516.
 30. Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707–17.
 31. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:1366.
 32. Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1256.
 33. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1824.
 34. Lenhart A, Ferch C, Shaw M, Chey WD. Use of dietary management for irritable bowel syndrome: results of a survey of over 1,500 members of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:250-251.

35. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015;64:93-100.
36. Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:16-19.
37. Farida JP, Shah ED, Ball S, Chey WD, Eswaran S. Micronutrient intake changes with the low FODMAP and mNICE diets. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:247.
38. Jerry Liu, William D Chey, Emily Haller, Shanti Eswaran. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: What We Know and What We Have Yet to Learn. *Annu Rev Med*, 71, 303-314 2020 Jan 27.
39. Aziz I, Trott N, Briggs R, et al. Efficacy of a gluten-free diet in subjects with irritable bowel syndrome-diarrhea unaware of their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(5):696–703 e691.
40. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–911 e903.
41. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320–328
42. Dolan R, Chey WD, Eswaran S. The role of diet in the management of irritable bowel syndrome: a focus on FODMAPs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;12(6):607-615.
43. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:915.
44. Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1256.
45. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112:2120.
46. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ* 2012; 345:e5836.
47. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
48. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1508.
49. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702–1712.
50. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714–1724.
51. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome – results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329–341.
52. Miner PB. Plecanatide for the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Feb;14(2):71-84.
53. Markham A. Tenapanor: First Approval. *Drugs* 79 (17), 1897-1903 Nov 2019.
54. Bassotti G. What can be done pharmacologically for a subject with severe refractory constipation-predominant irritable bowel syndrome? *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Jan 28:1-2. [Epub ahead of print]

55. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep [Epub ahead of print].
56. Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015; Aug 7.
57. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Tornblom H, van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working team report. *Gastroenterology*. 2018; 154:1140-1171.
58. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(Suppl 1): S2–S26.
59. Corsetti M, Whorwell P. New therapeutic options for IBS: the role of the first in class mixed μ - opioid receptor agonist and δ -opioid receptor antagonist (mudelta) eluxadoline. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;11(4):285-292.
60. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3–11.
61. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. 2014; 63:1617-1625.
62. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:28.
63. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364:22.
64. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:S129-S134.
65. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59:325.
66. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multi-center, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(7): 1285-1292.
67. Christopher J Black, Yuhong Yuan, Christian P Selinger, Michael Camilleri et al. Efficacy of Soluble Fibre, Antispasmodic Drugs, and Gut-Brain Neuromodulators in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5 (2), 117-131 Feb 2020.
68. Keefer L, Palsson OS, Pandolfino JE. Best practice update: incorporating psychogastroenterology into management of digestive disorders. *Gastroenterology*. 2018; 154:1249-1257.
69. Alexandros Hadjivasilis, Constantinos Tsioutis, Adamantios Michalinos, Dimitrios Ntourakis, et al. New Insights Into Irritable Bowel Syndrome: From Pathophysiology to Treatment. *Ann Gastroenterol*, 32 (6), 554-564 Nov-Dec 2019.
70. Johnsen PH, Hilpüscher F, Cavanagh JP, Leikanger IS, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17.
71. Magdy El-Salhy, Jan Gunnar Hatlebakk, Odd Helge Gilja, Anja Bråthen Kristoffersen, Trygve Hausken. Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome in a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Gut* 2019 Dec 18 [Online ahead of print].

| Pâncreas e Vias Biliares

Estatinas: desafios na prática clínica e novas aplicações terapêuticas

Bruna Cerbino de Souza
José Galvão-Alves

INTRODUÇÃO

As estatinas compõem uma classe de drogas que atuam através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese de colesterol no fígado, as quais, por meio da ampliação do número de receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, aumentam a absorção e catabolismo do LDL-c, reduzindo seus níveis, os de colesterol total e, em menor grau, os de triglicerídeos. Tais substâncias foram descobertas ao acaso, durante uma pesquisa visando a obtenção de novos agentes antimicrobianos, e sua primeira representante, a mevastatina, foi isolada como produto metabólico a partir de culturas de *Penicillium citrinum* em 1976, tendo sido posteriormente abandonada devido à hepatotoxicidade. Assim, em 1987, a losuvastatina foi aprovada pelo FDA para uso terapêutico nos Estados Unidos (EUA) e, a partir de então, novos derivados sintéticos da classe surgiram, sinvastatina e pravastatina (1991), fluvastatina (1994), atorvastatina (1997), rosuvastatina (2003) e pitavastatina (2009), corroborando o grande sucesso de seus resultados sobre a redução do risco cardiovascular e da mor-

talidade em geral nos pacientes portadores de aterosclerose.

De acordo com as estatísticas do Centro de Controle e Prevenção de Doenças, mais de 25% da população adulta acima dos 40 anos nos EUA faz uso de estatinas. No entanto, apesar do consumo expressivo, a aderência ao tratamento a longo prazo é subótima e estima-se que cerca de 10% dos americanos abandonem seu uso, por diversas razões, dentre as quais a existência de sintomas que foram atribuídos ao medicamento, medo dos efeitos adversos e propaganda negativa por parte da mídia.

A despeito dos temores acerca de seu uso contínuo, novos estudos vêm demonstrando que tais fármacos possam ter ações benéficas mais complexas, que vão além de seu emprego original no tratamento de doenças cardiovasculares. Atualmente, acredita-se que as estatinas possam desempenhar um potencial efeito imunomodulador no trato gastrointestinal, através de melhoria na função endotelial, ação antioxidante, antiproliferativa e anti-inflamatória, as quais poderiam contribuir com importantes avanços no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, doença

hepática gordurosa não alcoólica, doenças colestáticas do fígado e cirrose, que serão discutidas na segunda parte deste artigo.

As drogas, em geral, e as estatinas, em especial, sinalizam ao longo da história da farmacologia duas verdades irrefutáveis e que merecem atenção redobrada de pesquisadores, médicos e usuários como um todo. A primeira diz respeito às descobertas ao acaso: idealizada para ser um antimicrobiano, a estatina se transforma no maior fármaco protetor do sistema cardiovascular. A segunda é que vários dos efeitos ocorrem e serão conhecidos muito além do tempo de pesquisa das drogas; podem ser maléficos ou benéficos, como veremos no presente artigo. Uma droga, portanto, deve ser cuidadosamente observada por décadas, e nós, médicos prescritores, devemos estar atentos aos seus paraefeitos e não os negar sem a verdade do tempo.

EFEITOS ADVERSOS NO TRATO GASTROINTESTINAL (TGI)

As reações adversas ocorrem menos frequentemente com o uso de estatinas do que com outras classes de agentes hipolipemiantes. Os efeitos colaterais mais comuns decorrentes do uso de estatinas são as manifestações musculares, as quais exibem diferentes graus de intensidade, desde a simples mialgia até a situação mais grave, representada pela rabdomiólise (CPK > 10x LSN). Quanto aos efeitos no aparelho digestivo, estudos clínicos apontam que cerca de 0,5% a 3% de seus usuários apresentam elevação persistente e assintomática das aminotransferases (> 3x LSN), a qual costuma ocorrer nos primeiros três meses da terapia e é dose-dependente. No entanto, apesar da temida preocupação com a

disfunção hepática, as estatinas raramente se associam com formas severas de injúria hepática induzida por drogas (DILI).

No pâncreas, à semelhança do fígado, além de promover a elevação assintomática de lipase e amilase, corroborando a associação entre uso de estatina e insulto pancreático, formas mais severas de acometimento, com franca inflamação do tecido pancreático, têm sido descritas na literatura; no entanto, metanálises demonstram resultados conflitantes. Resposta inflamatória imunomediada, toxicidade celular direta e interação medicamentosa através da CYP3A4 são mecanismos propostos para o estabelecimento das formas agudas de pancreatite. Entretanto, o risco geral para seu desenvolvimento é baixo, com odds ratio de 1,01 – 2,02, sendo a participação das estatinas nos casos de pancreatite induzida por drogas possivelmente um efeito secundário, resultante de interação farmacológica. Ao nível intestinal, alguns casos de colite microscópica foram relacionados às estatinas. Abordaremos cada um destes paraefeitos a seguir.

ELEVACÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS

As estatinas podem estar associadas a um leve aumento das transaminases (< 3x LSN), geralmente relacionado a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) ou consumo regular de álcool. Entretanto, alguns estudos indicam elevações mais pronunciadas e persistentes destes testes bioquímicos, acima de três vezes o limite superior da normalidade, conhecida como transaminite, a qual estaria relacionada à alteração da membrana celular dos hepatócitos, levando a um aumento na permeabilidade, com subsequente escape enzimático.

No entanto, a elevação das transaminases isoladamente, proveniente de sua liberação pelos hepatócitos, não indica prejuízo na função hepática, pois não se acompanha de alterações nos níveis de albumina, tempo de protrombina ou aumento nos níveis de bilirrubina direta. Aparentemente, tal fenômeno se relaciona à própria ação hipolipemiante desta classe de drogas e, como na grande maioria dos casos, as alterações laboratoriais não se correlacionam com sintomas clínicos ou alterações histopatológicas significativas, não devem ser consideradas indicadores de lesão hepática. O aumento da alanina aminotransferase (ALT) costuma ser mais pronunciado que o de aspartato aminotransferase (AST), o que é consistente com um acometimento hepático. Já nos casos em que a AST se eleva mais do que a ALT, outra patogenia pode estar envolvida, como por exemplo o comprometimento muscular, sendo necessária a dosagem de CPK e aldolase para diagnóstico diferencial.

Fatores de risco adicionais para a ocorrência de transaminite incluem hepatite preexistente, idade avançada e presença de comorbidades. Durante muitos anos recomendou-se o acompanhamento seriado de transaminases como rotina para os pacientes em uso recente de estatina. Todavia, desde 2012, o US Food and Drug Administration (FDA) recomenda a solicitação dos testes hepáticos antes do início da terapia com estatinas, para conhecimento dos valores de base, e que o teste somente seja repetido quando houver indicação clínica (novos sintomas ou consulta regular), não sendo necessário seu monitoramento frequente. Diante do paciente assintomático que apresente elevação de ALT maior do que três vezes o LSN, confirmada e persistente

por mais de duas avaliações, nós recomendamos quatro possíveis estratégias:

- Suspender a droga e reiniciar em uma dose mais baixa;
- Substituir por outra estatina mais fraca: pravastatin, fluvastatina;
- Administrar em dias alternados;
- Adotar terapia sem estatina, optar por outro agente hipolipemiante.

INJÚRIA HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS (DILI)

A injúria hepática severa relacionada às estatinas tem sido descrita em alguns relatos de caso e estudos de registro, no entanto, o risco estimado de hepatotoxicidade grave é, felizmente, baixo. De acordo com a rede DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network – a hepatotoxicidade por estatinas capaz de causar injúria hepática clinicamente aparente é rara (1,8%), podendo apresentar diferentes padrões de apresentação e período de início variável. No banco de dados do Livertox, mais de 100 casos de DILI foram relacionados ao uso de atorvastatina e sinvastatina. O Registro Espanhol de Hepatotoxicidade (REH) descreve que somente 5,5% dos casos de DILI (47/858) foram atribuídos às estatinas, sendo a atorvastatina responsável pelo maior número de casos, cujo fenótipo autoimune foi a principal característica. Revisão da literatura conduzida por Russo e colaboradores concluiu que, após 20 anos de uso clínico, somente 40 casos de DILI estavam relacionados a estatinas.

A DILI constitui uma das desordens do fígado mais desafiadoras para os gastroenterologistas/hepatologistas, pois seu diagnóstico requer um elevado grau de suspeição, relação temporal com a exposição à droga e cuidadosa exclusão de outras etiologias

de doença hepática. Pode ser classificada em intrínseca (ou direta) e idiossincrásica. A forma intrínseca se caracteriza por ser dose-dependente e ter seu início em um curto período a partir do início do medicamento (horas a dias). Já a forma idiossincrásica é dose-independente, ocorre em uma pequena proporção de indivíduos expostos (não previsível) e exibe um período de latência maior (dias a semanas). Em ambas as formas as características químicas da substância, como lipossolubilidade e biotransformação, são importantes. No caso das estatinas, foram descritas associações com ambas as formas, intrínseca e idiossincrásica. Diante da suspeita de DILI, ou seja, estabelecida relação temporal sugestiva da associação entre uso da droga e alterações hepáticas, se faz necessária a busca por possíveis fatores confundidores, como doenças hepáticas preexistentes, infecções virais, metástases ou condições metabólicas/autoimunes.

Estabelecer o tipo de agressão resultante: hepatocelular ($ALT > 5x$ LSN ou $ALT/FA > ou = 5$), colestático ($FA > 2x$ LSN ou $ALT/FA < ou = 2$), lesões mistas. Suspender imediatamente a droga e monitorar parâmetros hepáticos, albumina e INR, de acordo com o grau de elevação das transaminases. Tratamento sintomático pode ser iniciado, como colestiramina (4 a 16 g/dia) para os pacientes que apresentam fenótipo colestático. Nos casos de lesão do tipo hepatocelular de aumento moderado, após 2 semanas com a persistência dos testes bioquímicos alterados, iniciar corticoterapia/imunossupressão. Nas circunstâncias de elevações severas ($ALT > 10x$ LSN), monitorar INR e parâmetros bioquímicos diariamente, considerar transplante hepático de acordo com os critérios do King's College Hospital - $INR > 6,5$ ou dois dos

seguintes: idade < 10 anos ou > 40 anos; intervalo entre o início da icterícia e o início da encefalopatia superior a 7 dias; $INR > 3,5$; bilirrubina total > 18 mg/dL. Entretanto, relatório emitido pelo FDA com análises entre 2000 e 2009 evidenciou um número extremamente baixo de injúria hepática severa, morte e transplante de fígado associados ao uso de estatinas (< 2 por milhão pacientes-anos). Não é possível prever quais pacientes irão apresentar hepatotoxicidade severa, sendo necessário alerta aos sinais e sintomas desta rara complicação, especialmente naqueles pacientes sabidamente portadores de doenças hepáticas crônicas em atividade.

PANCREATITE AGUDA

A etiologia medicamentosa responde por cerca de 1,4% a 2% dos casos de pancreatite aguda (PA). Constituem, em geral, formas de apresentação mais brandas, e uma série de drogas já foram descritas como potencialmente danosas ao pâncreas, incluindo as estatinas. O risco para pancreatite não parece ser dose-dependente. Em diversos relatos de caso, pacientes em uso de estatinas apresentaram outros efeitos adversos, como mialgia e rbdomiólise antes de manifestarem os sintomas de pancreatite.

O mecanismo exato da pancreatite aguda associada ao uso de estatinas ainda é desconhecido, mas a interação medicamentosa tem sido proposta em alguns casos, nos quais há a concomitância pela via metabólica mediada pela CYP3A4. Também tem sido aventada a hipótese de que mudanças no metabolismo possam alterar a farmacocinética desses agentes. A duração entre o início do tratamento com os hipolipemiantes e o episódio de pancreatite aguda varia e, de acordo com os diversos relatos de caso,

pode ocorrer desde o primeiro dia até vários meses após. A associação entre PA e uso de estatinas se baseia em descrição de casos na literatura e não se conhece ainda se as diferentes representantes da classe apresentam riscos distintos.

Em contrapartida, estudos recentes sugerem que as estatinas exerçam uma função protetora anti-inflamatória sobre o pâncreas, o que seria compatível com os efeitos pleiotrópicos recentemente descobertos em outros órgãos. Um deles, conduzido em Los Angeles/USA e cuja casuística é robusta (3.967.859 pacientes) concluiu que o uso de sinvastatina se associou independentemente a uma menor incidência de pancreatite aguda (0,626; 95% intervalo de confiança 0,588 a 0,668). Achados semelhantes foram encontrados com atorvastatina, sugerindo um efeito de classe. É imperativo que, diante de um quadro de pancreatite aguda sem causa definida, a despeito de extensa investigação diagnóstica prévia, a reconciliação medicamentosa seja feita com cautela. Nos casos de elevação assintomática das enzimas pancreáticas deve-se assumir medidas semelhantes àquelas mencionadas para o quadro hepático.

COLITE MICROSCÓPICA

A colite microscópica é condição idiopática que afeta 15% dos portadores de diarreia aquosa crônica ou intermitente. Existem dois tipos: colite linfocítica e colagenosa. Ambas se caracterizam, à análise histopatológica, por inflamação crônica da mucosa e aumento dos linfócitos intraepiteliais, sendo que na forma colagenosa há ainda um espaçamento subepitelial da lâmina própria. Acometem com maior frequência

indivíduos de meia-idade, sobretudo do sexo feminino, e possuem curso benigno.

A diarreia é caracteristicamente persistente, aquosa, podendo associar-se a dor abdominal, porém com pouca ou nenhuma repercussão sistêmica. À colonoscopia, a mucosa intestinal possui aparência normal, sendo o diagnóstico realizado através de biópsia do cólon. Existem diversos fatores de risco associados à colite microscópica, como idade avançada, comorbidades de caráter autoimune (doença celíaca, diabetes mellitus tipo 1, doença de Crohn), exposição a patógenos intestinais (infecção prévia por *Yersinia*, *Clostridium* ou *Campylobacter*) e uso de medicamentos, dentre estes as estatinas (Quadro 26.1). Sua etiologia permanece desconhecida, mas acredita-se que seja multifatorial, consistindo em uma resposta específica da mucosa intestinal a estímulos ainda ignorados, em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Diante do diagnóstico de colite microscópica, a exemplo da terapêutica de outras doenças intestinais crônicas que cursam com diarreia, algumas medidas gerais comuns se aplicam a estes pacientes. Devem ser desencorajados ao uso de anti-inflamatórios (AINEs) e demais drogas que possam servir de gatilho na patogênese da doença. Em caso de uso contínuo, as mesmas devem ser substituídas por outros de eficácia clínica semelhante. Alívio dos sintomas com agentes antidiarreicos não específicos, como a loperamida. Nos pacientes em que a diarreia persiste, a despeito dos antiarreicos, a budesonida, corticoide de alta metabolização hepática de primeira passagem e ação predominantemente local/intraluminal, deve ser adicionada ao tratamento, na posologia inicial de 9 mg/dia durante 4 semanas, com posterior redução progressiva.

Quadro 26.1 – Avaliação do nível de probabilidade de um fármaco desencadear colite microscópica

Probabilidade Alta	Probabilidade Intermediária	Probabilidade Baixa
Acarbose	Carbamazepina	Cimetidina
Aspirina e AINES	Celecoxibe	Sais de ouro
Clozapina	Duloxetina	Piascledine
Entacapona	Fluvastatina	
Flavonoides*	Flutamida	
Inibidores de bomba de prótons	Oxetorone	
Ranitidina	Levodopa	
Sertralina	Paroxetina	
Ticlopidina	Sinvastatina	
	Stalevo [†]	

* Drogas venotônicas contendo flavonoides (diosmina, hesperidina).

[†] Drogas anti-Parkinsonianas, contendo levodopa e benserazida (Madopar) e carbidopa, levodopa e entocapone (Stalevo).

Fonte: Münch A, Aust D, Bohr J, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6:932.

EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DAS ESTATINAS

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente sobre os possíveis benefícios do emprego das estatinas no tratamento de doenças crônicas de diversas origens, não somente a cardiovascular. Ainda pouco conhecidos, os “efeitos pleiotrópicos”, como vêm sendo denominados, se caracterizam por exibirem propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas e de melhora da disfunção endotelial, as quais atuam em processos chave na fisiopatologia dessas condições, contribuindo para melhores desfechos clínicos. No entanto, devemos ressaltar que, apesar desses efeitos promissores, novos ensaios clínicos randomizados e controlados em grandes séries de pacientes devem ser realizados antes que

as estatinas possam ser recomendadas para uso em outros desfechos clínicos. Discutiremos, então, as evidências mais recentes acerca do emprego dessas drogas na área da Gastroenterologia.

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII)

A possibilidade do emprego de estatinas como auxílio no tratamento para as DII vem despertando o interesse dos pesquisadores em todo o mundo. Estudos recentes sugerem que tais drogas são capazes de inibir a expressão induzida por citocinas do complexo de histocompatibilidade tipo II, através da inibição do fator ativador encontrado nas células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas, reduzindo assim a apresentação de antígenos às células T.

Outro efeito das estatinas seria a redução na migração dos leucócitos para os sítios de inflamação, evento crítico na perpetuação do estado pró-inflamatório. Assim, essas substâncias atuariam diminuindo a expressão de moléculas de adesão celular nos leucócitos e células endoteliais, acarretando a redução na adesão celular e dificultando assim a migração transvascular. Estudos em animais identificaram uma menor expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), citocina pró-inflamatória alvo da terapia biológica na DII, nos indivíduos que fizeram uso de estatinas. Outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-17, IL-23 e interferon gama, também tiveram seus níveis reduzidos após tratamento com essa classe de hipolipemiantes.

O efeito das estatinas nas DII foi verificado através de um grande estudo coorte retrospectivo, no qual Crockett et al. avaliaram 11.857 pacientes previamente diagnosticados com DII e seus desfechos subsequentes, que incluíram a necessidade de esteroides, início de terapia biológica, hospitalização e abordagem cirúrgica. Quarenta e dois por cento dos pacientes possuíam doença de Crohn, 57% retocolite ulcerativa e 1% colite indeterminada. As medicações de uso habitual foram semelhantes em ambos os grupos, expostos ou não às estatinas, sendo que 67% faziam uso de derivados 5-ASA, 17% estavam utilizando esteroides, 23% tiopurinas e 6% estavam sob uso de anti-TNF. O emprego de estatinas foi significativamente associado à redução na terapia com corticoide (18%) (hazard ratio [HR]: 0,82; 95%, CI 0,71-0,94). Também houve no grupo que utilizou estatinas uma redução no uso de anti-TNF (HR: 0,72, 95%, CI 0,46-1,11), menor necessidade de tratamento cirúrgico

(HR: 0,80; 95%, CI: 0,63-1,02) e internação hospitalar (HR: 0,88; 95%, CI: 0,74-1,05).

Outros dois estudos não controlados observaram uma redução nos marcadores inflamatórios em pacientes portadores de doença de Crohn em uso de estatinas. Um deles analisou o efeito do tratamento com 80 mg de atorvastatina em 10 pacientes, revelando que, após o período de 13 semanas, uma redução de 82 pontos no índice de atividade da doença de Crohn foi observada ($P=0,105$), bem como a diminuição de cerca de 44% nos níveis de proteína C-reativa (PCR) após o período do estudo ($p=0,008$). Oito dos dez pacientes também exibiram uma diminuição dos níveis de calprotectina, a qual voltou a elevar-se em 5 de 6 pacientes após a suspensão da estatina. Devido ao seu efeito imunomodulador em modelos experimentais, seu perfil de segurança, combinado a sua via de administração oral, faz dessa classe uma atraente opção terapêutica. Estudos clínicos mostraram que as estatinas possuem um potencial efeito na redução dos índices de atividade de doença, reduzindo a necessidade do uso de esteroides. No entanto, novas pesquisas se fazem necessárias antes que possamos incluir tais drogas no arsenal terapêutico das doenças inflamatórias intestinais.

DOENÇAS DO FÍGADO

A despeito da preocupação envolvendo a terapia com estatinas em pacientes portadores de doenças hepáticas, novas evidências sugerem que não apenas seu uso é seguro, não havendo risco adicional de hepatotoxicidade, como também possa haver benefícios clínicos adicionais destas drogas sobre a doença de base. Grandes estudos observacionais retrospectivos vêm

demonstrando uma redução no risco de progressão da fibrose, descompensação, incidência de carcinoma hepatocelular (CHC) e mortalidade em pacientes portadores de hepatite pelos vírus B ou C que fizeram uso de estatinas.

Outro estudo, conduzido em pacientes portadores de hepatite crônica pelo vírus B, identificou que a terapia com estatinas não somente reduzia o risco de CHC, mas também o risco de malignidade em geral. Nos cirróticos com hipertensão portal, estudo controle randomizado avaliando o uso de sinvastatina *versus* placebo em 55 pacientes encontrou no grupo que fazia uso da droga uma redução de 8,3% no gradiente de pressão venosa hepática, sendo tal efeito aditivo aos pacientes que já faziam uso de beta-bloqueadores não seletivos.

ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA (NASH)

Dislipidemia é comum entre os pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica e desempenha um papel chave no desenvolvimento de doença cardiovascular, a principal causa de mortalidade nessa população. A dislipidemia associada à doença hepática gordurosa não alcoólica é caracterizada por hipertrigliceridemia, elevação dos níveis de LDL e redução do HDL colesterol. Assim, em 2018, a Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (em inglês, AALSD) recomendou em seu *guideline* que o tratamento da dislipidemia dos pacientes portadores de esteato-hepatite não alcoólica (em inglês, NASH) seja feito com estatinas, as quais são geralmente bem toleradas e não se associam a efeitos adversos hepáticos nesta população. Alguns estudos controle randomizados sugerem que pacientes com

NASH que foram tratados com estatinas experimentem redução significativa nos níveis de aminotransferases, quando comparados com o grupo controle. No entanto, não há evidências de melhora histológica na balonização dos hepatócitos e/ou fibrose com esta terapia.

CIRROSE HEPÁTICA

Estudo recente avaliou o efeito das estatinas nos desfechos clínicos em pacientes cirróticos. Oitenta e um cirróticos em uso de estatinas e 162 controles foram avaliados, sendo o *follow up* no grupo com o medicamento de 36 meses e 30 meses no grupo controle. Não houve diferenças estatisticamente significantes de idade, Child-Pugh, MELD, prevalência de CHC, uso de betabloqueadores não seletivos, presença de varizes esofágicas ou marcadores bioquímicos. Pacientes no grupo tratado apresentaram uma maior prevalência de doença coronariana e menor prevalência de diabetes mellitus. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes sob uso de estatinas foi de 10,8 anos, comparado a 6,3 anos no grupo controle ($P=0,06$). O tempo médio de sobrevivência dos pacientes Child-Pugh A foi de 14,4 anos no grupo medicado *versus* 7 anos no grupo controle ($P=0,01$). Os autores também reportaram um menor risco de descompensação da cirrose nos usuários de estatinas. Estudo coorte robusto conduzido por Mohanty et al. avaliou 40.512 pacientes portadores de hepatite C entre 1996-2009, dos quais 98% eram homens, média de idade de 56 anos e destes, 2.802 indivíduos fizeram uso de estatinas. Os autores encontraram um menor risco de descompensação (HR: 0,56; 95%, CI: 0,39-0,77) e morte (HR: 0,56; 95%, CI: 0,46-0,69) entre

aqueles que foram tratados com a droga. Tais estudos despertam o interesse para os potenciais efeitos dessa classe de medicamentos na cirrose hepática, no entanto nenhuma evidência corrobora seu uso em pacientes previamente descompensados/ em falência hepática crônica agudizada.

HIPERTENSÃO PORTAL

As manifestações clínicas da cirrose hepática variam entre a disfunção hepatocelular e a hipertensão portal. Esta última se caracteriza por um aumento no gradiente de pressão venosa hepática (GPVH) acima de 5 mmHg e, quando este atinge a marca de 10 mmHg, complicações clinicamente significativas começam a surgir, como o aparecimento de ascite e de varizes esofágicas. O sangramento por varizes geralmente ocorre quando o GPVH está acima de 12 mmHg, traduzindo uma situação dramática e de elevada morbidade e mortalidade. Felizmente, tal situação pode ser contornada com o uso de betabloqueadores não seletivos ou ligadura elástica. Porém, cerca de 15% dos cirróticos apresentam contraindicação ao uso de tais drogas e outros 15% não toleram seu uso, sendo de grande relevância a descoberta de novas terapias capazes de atuar preventivamente nestes desfechos trágicos²³. Neste sentido, Abraldes e cols. conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, no qual avaliaram 59 pacientes cirróticos com hipertensão portal, os quais foram divididos entre o grupo que recebeu sinvastatina 20 mg/dia e, após o 15º dia, 40 mg/dia, durante 1 mês, e o grupo placebo. Ficou evidente que 32% dos pacientes apresentaram queda do GPVH após 1 mês de terapia com sinvastatina, havendo melhora da perfusão hepática e

efeito aditivo aos betabloqueadores. Assim, sugere-se que as estatinas atuem em três diferentes tipos celulares no fígado, responsáveis por seus efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos: ao atuar sobre as células estrelares, tais drogas reduziram a produção de colágeno e a atividade proliferativa, diminuindo também o *turnover* dos miofibroblastos. Ao agir sobre as células endoteliais, aumentariam a produção de óxido nítrico na região hepatoesplâncica, reduzindo a resistência vascular hepática, sem, entretanto, efeitos substanciais sobre a circulação sistêmica. Nos hepatócitos, tais drogas seriam responsáveis por uma redução nos marcadores pró-inflamatórios, diminuindo assim a inflamação histológica. Neste contexto, as estatinas surgem como fortes aliadas na contenção das alterações da microcirculação hepática provocadas pela hipertensão portal.

CONCLUSÃO

As estatinas constituem uma das categorias de drogas mais prescritas mundialmente, atuando no tratamento de pacientes portadores de dislipidemias e para a prevenção de eventos cardiovasculares, sendo geralmente bem toleradas. Apesar da grande preocupação envolvendo seus efeitos adversos, como a hepatotoxicidade, sua incidência é pequena, sendo raros os casos de injúria hepática severa. Seu emprego em pacientes portadores de doença hepática crônica é atualmente aceito, e as indicações para o tratamento e seguimento seguem as mesmas recomendações indicadas para a população geral. Assim, estatinas são consideradas drogas seguras e efetivas nas doenças hepáticas crônicas e cirrose compensada, devendo ser evitadas apenas

nos casos de hepatite aguda ou cirrose descompensada. Novas evidências sugerindo seus efeitos pleiotrópicos corroboram seu uso nesta população em especial, porém um maior número de estudos se faz necessário antes que possamos expandir suas indicações na prática clínica para outras doenças além do manejo das hiperlipidemias.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Abrales JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658.

Agnarsdottir M, Gunnlaugsson O, Orvar KB, et al. Collagenous and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1122.

Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Sep;57(6-7):517-21.

Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31(10): 823-37.

CJ Nitsche et al. Drug induced pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 (2010) 143-155.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:960-967.
Côté-Daigneault J et al. Potential Immunomodulatory Effects of Statins in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:724-732.

Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705-712.

Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005;172:367-379.

Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief.* 2014;(177):1-8.

Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science.* 2001;292(5519):1160.

Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J.* 2015; 15:45-51.

Kamal S, Khan MA, Seth A, et al. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1495-1505.

Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1958-1965.

Lankisch PG, Droge M, Göttesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995 Oct;37(4): 565-7.

Mansi I. Statins and Lower Gastrointestinal Conditions: A Retrospective Cohort Study. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017, 00(0) 1-11.

Mohanty A, Tate JP, Garcia-Tsao G. Statins Are Associated With a Decreased Risk of Decompensation and Death in Veterans With Hepatitis C-Related Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 430-440.e1.

Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ open Gastroenterol* 2016;3:e000075.

Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, Chin C, Tannock LR, Miller M, Raghuvver G, Duell PB, Brinton EA, Pollak A, Braun LT, Welty FK; on behalf of the American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38.

- Pollo-Flores P, Soldan M, Santos UC, Kunz DG, Mattos DE, da Silva AC, Marchiori RC, Rezende GF. Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 957-963.
- Russo et al. Spectrum of Statin Hepatotoxicity: Experience of the Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*, 2014.
- Schierwagen R, Uschner FE, Magdaleno F, Klein S, Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Liver Physiol* 2017;312:G407–G412.
- Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf.* 2006; 29:1123-32.
- Thisted H, Jacobsen J, Munk EM et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:185-90.
- Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:517–526.
- Troes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy: European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J.* 2015;36:1012–1022.
- Wu BU, Pandol SJ, & Amy Liu I.-L. (2014). Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut*, 64(1), 133–138.
- Yusuf S. Why do people not take life-saving medications? The case of statins. *Lancet.* 2016;388:943–945.
- Zafra C, Abrales JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernández M, Garca- Pagán JC, Rodés J, Bosch J. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2004.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:526–534.

Síndrome da IgG4 na Gastroenterologia

José Galvão-Alves
Bruna Cerbino de Souza
Marta Carvalho Galvão

INTRODUÇÃO

A síndrome relacionada à IgG4 decorre de um processo fibro-inflamatório associado à imunomodulação, capaz de afetar diversos órgãos como pâncreas, ductos biliares, retroperitônio, glândulas salivares e vasos linfáticos, de forma sincrônica ou metacrônica, caracterizando-se como uma desordem sistêmica. Foi primeiramente identificada por Sarles e colaboradores em 1961, sob a forma de pancreatite aguda idiopática associada a icterícia obstrutiva e hipergamaglobulinemia. Em 1995, Yoshida e colegas denominaram de pancreatite autoimune (PAI) o quadro peculiar de pancreatite crônica que respondia à corticoterapia. Durante o ano de 2001, Hamano e sua equipe descobriram que tais pacientes apresentavam, concomitantemente à PAI, elevação da concentração sérica da imunoglobulina G subclasse 4 (IgG4). Por fim, no decorrer de 2003, um grupo japonês, representado por Kamisawa, propôs que a PAI fosse reconhecida como manifestação pancreática de uma doença sistêmica, baseado na observação de que as lesões fibroinflamatórias encontradas em outros órgãos eram

similares ou até mesmo idênticas às aquelas vistas nos pacientes com PAI. Assim, foram identificadas características semelhantes, manifestadas pelos indivíduos portadores, independentemente do sítio acometido, as quais corroboram para o diagnóstico desta síndrome, a saber: infiltrado plasmocitário rico em células IgG4-positivas; altos níveis séricos de IgG4; grau variável de fibrose de padrão estoriforme; resposta favorável aos glicocorticoides; aspecto neoplásico visto ao exame de imagem.

EPIDEMIOLOGIA

A despeito do aumento no número de publicações envolvendo o tema nos últimos anos, trata-se de uma condição ainda pouco explorada e, portanto, subdiagnosticada, sendo a maioria dos estudos conduzidos em países asiáticos. Dados japoneses apontam para uma prevalência de 4,6/100.000 pessoas e uma incidência de 1,4/100.000 habitantes para a PAI. Entretanto, o fato de que a pancreatite autoimune representa apenas uma das manifestações de uma doença multiorgânica, configura uma subestimação da prevalência desta síndrome. Também desig-

nada pelo termo doença relacionada à IgG4 (DR-IgG4), esta se manifesta mais comumente em homens (60,8%-83%) acima dos 50 anos de idade, cuja predileção contrasta com as estatísticas encontradas nas clássicas doenças autoimunes, em que as mulheres são mais afetadas. Até o momento, não há casos associados a agregação familiar, e nenhuma relação com etilismo, tabagismo ou hábitos dietéticos foi documentada.

ETIOPATOGENIA

O mecanismo exato para o desenvolvimento da DR-IgG4 ainda é desconhecido; no entanto, evidências recentes sugerem tratar-se de um processo imunomediado, no qual se estabelece um estado inflamatório guiado por antígeno que resulta em fibrose dos tecidos afetados. As características histopatológicas compartilhadas por diferentes e não diretamente relacionados a órgãos, melhora clínica com terapia esteroide e aumento dos níveis de imunoglobulinas circulantes fortalecem o caráter autoimune. Além disso, a boa resposta ao rituximab nesses pacientes sugere um papel principal dos linfócitos B nesta condição. Nas doenças autoimunes clássicas, como no lúpus eritematoso sistêmico, habitualmente se identificam plasmablastos circulantes por períodos prolongados, enquanto na circulação de indivíduos-controle estes podem ser encontrados apenas em pequenas concentrações. Essa expansão clonal é vista nos pacientes com a DR-IgG4, a qual prontamente regride após a terapia com rituximab e ressurge durante momentos de *flare*, correlacionados com a atividade da doença.

Um potencial papel de exposição a antígenos ocupacionais tem sido proposto, baseado em estudos observacionais que

identificaram uma maior prevalência desta condição em trabalhadores expostos a solventes, pigmentos à base de óleo e poeira de metais. Estudo holandês avaliou 25 pacientes diagnosticados com pancreatite autoimune (PAI) e/ou colangite relacionada à IgG4 e constatou que 88% destes já haviam tido alguma exposição ocupacional (construtores, pavimentadores de asfalto, encanadores, motoristas de caminhão [exposição ao diesel]) por pelo menos um ano. De modo semelhante, pesquisa conduzida em Oxford com 44 portadores de DR-IgG4 mostrou que em 61% deles foram encontrados dados positivos na anamnese ocupacional correlacionados ao contato com agentes químicos, o que ratifica a teoria de que a exposição crônica aos antígenos ocupacionais possa desempenhar um papel de gatilho/manutenção da síndrome da IgG4.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A DR-IgG4 pode ter variadas formas clínicas de apresentação, haja vista ser esta uma condição multissistêmica. Caracteristicamente, exibe uma evolução subaguda, com sintomas leves, associados ao aumento anormal e indolor do órgão acometido.

Estudo prospectivo avaliou 115 pacientes diagnosticados com PAI/colangite relacionada à IgG4, cuja análise concluiu que: 74% apresentavam icterícia obstrutiva ao diagnóstico, 37% queixavam-se de dor abdominal, 56% dos pacientes possuíam ambas as condições e 36% manifestavam ainda linfadenopatia. Além do acometimento do trato gastrointestinal, os órgãos mais comumente afetados são: glândulas salivares, glândulas lacrimais, rins, pulmões e retroperitônio, os quais recebem diferentes denominações (Quadro 27.1).

Quadro 27.1 – Denominação da DR-IgG4 nos diferentes órgãos

Pâncreas	▪ Pancreatite autoimune
Ductos biliares	▪ Colangite associada a IgG4
Glândulas salivares	▪ Sialoadenite esclerosante crônica (tumor de Kuttner) ▪ Exocrinopatia associada a IgG4 (doença de Mikulicz)
Retroperitônio	▪ Periaortite crônica ▪ Fibrose retroperitoneal idiopática
Rins	▪ Nefrite tubulointersticial
Órbita	▪ Pseudolinfoma associado a IgG4
Pulmões	▪ Nódulo e consolidação

MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS

O envolvimento gastrintestinal é comum na síndrome da IgG4, representado principalmente pela PAI e pela colangite, no entanto, via de regra, qualquer outro órgão pode ser comprometido, como veremos a seguir.

PANCREATITE AUTOIMUNE

O termo pancreatite autoimune compreende dois subtipos, de acordo com as características histopatológicas e fenótipo clínico: tipo 1, considerado o protótipo da DR-IgG4, ou seja, manifestação pancreática desta condição fibro-inflamatória sistêmica, e o tipo 2, que é um distúrbio específico do pâncreas.

Embora ambas se apresentem clinicamente indistinguíveis, são distintas quanto à demografia, sorologia, envolvimento de outros órgãos e à recidiva. Enquanto a pancreatite linfo-plasmocitária está associada a elevações nos títulos de autoanticorpos inespecíficos e IgG4, a forma idiopática não se relaciona com marcadores sorológicos definitivos (Quadro 27.2).

A PAI tipo 1 foi a primeira manifestação da DR-IgG4 descrita e, por esta razão, a que

também foi mais bem estudada, representando cerca de 2% dos casos de pancreatite crônica. É mais comum em homens (> 80%) e > 80% dos pacientes estão acima de 50 anos. Sua forma de apresentação clínica mais comum é a icterícia indolor, decorrente da obstrução do ducto biliar comum em sua porção intrapancreática pelo processo inflamatório periductal. O quadro de dor abdominal intensa e a apresentação sob a forma de pancreatite aguda são incomuns. Desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina e endócrina, representada pela presença de esteatorreia e diabetes, é frequente, sendo estimada em 80% e 70%, respectivamente.

Os níveis das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) são usualmente normais ou discretamente elevados. Níveis elevados de IgG4 são encontrados na PAI, porém não são patognomônicos, de modo que 7% a 10% dos pacientes com adenocarcinoma pancreático e > 10% daqueles diagnosticados com colangiocarcinoma também apresentam níveis séricos de IgG4 aumentados. Pode haver aumento das enzimas canaliculares, fosfatase alcalina e gama-GT, além da bilirrubina, à custa da fração direta.

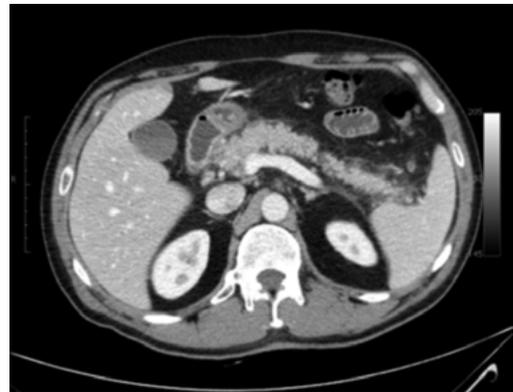
Quadro 27.2 – Diferenças entre PAI tipos 1 e 2.

	Tipo 1 (N = 78)	Tipo 2 (N = 19)	Valor de p
Idade (anos) ± DP	61,8 ± 14,2	47,7 ± 18,8	< 0,0001
Gênero (M/F)	60/18	14/5	0,48
Apresentação (PA/outros)	12/66	6/13	0,18
Imagem			0,049
Edema difuso	31 (40%)	3 (16%)	
Outras características	47 (60%)	16 (84%)	
Elevação IgG4 (> 140mg/dL)	47/59 (80%)	1/6 (17%)	0,004
Envolvimento de outros órgãos	47 (60%)	0	< 0,0001
Doença inflamatória intestinal	5 (6%)	3 (16%)	0,37

Ao exame de imagem, pode haver acometimento difuso, focal ou multifocal pancreático (Figura 27.1).

No acometimento difuso, mais corriqueiro, além do aumento difuso do órgão, nota-se obliteração dos contornos com perda das lobulações e rugosidade caracte-

terísticas ("pâncreas em salsicha"), aspecto causado pelo infiltrado linfo-plasmocitário e flebite obliterativa da DR-IgG4. À RM (Figura 27.2), o pâncreas mostra-se discretamente hiperintenso em T2 e hipointenso em T1, podendo haver fino halo de hipossinal em T1 e T2.



Não há dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas.

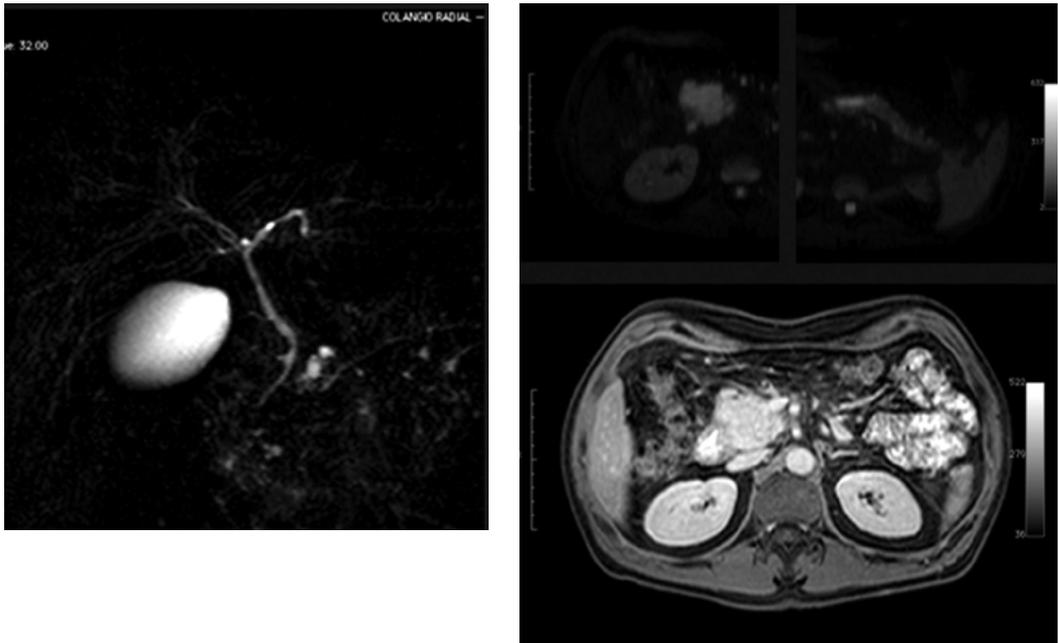
Vesícula biliar normodistendida e com paredes finas.

Baço e adrenais com aspecto anatômico.

Pâncreas com contorno difusamente irregular, apresentando aumento das dimensões da cabeça, e com impregnação difusamente heterogênea do meio de contraste. Nota-se infiltração difusa da gordura peripancreática, notadamente da cauda. Há também, pequenos linfonodos peripancreáticos e imagem com densidade de partes moles, situadas no hilo esplênico, medindo cerca de 18 x 10 mm (baço acessório? linfonodomegalia?).

Pequenos linfonodos para-aórticos.

Figura 27.1 – TC de abdome total com contraste – estudo dinâmico.



Aumento volumétrico e alteração de sinal com alta celularidade no pâncreas comprometendo a cabeça pancreática com extensão ao colo/corpo, que oblitera o ducto de Wirsung, porém não determina dilatação significativa à montante. Notam-se também sinais inflamatórios ao redor e linfonodos associados. O aspecto sugere lesão de natureza inflamatória como principal possibilidade diagnóstica (origem autoimune? inespecífica com comportamento pseudotumoral?). As possibilidades de lesão tumoral primária infiltrativa pancreática e doença linfoproliferativa pancreática NÃO podem ser descartadas. Recomendamos, à critério clínico, correlação com níveis séricos de imunoglobulina G4, avaliação por ecoendoscopia com biópsia e controle evolutivo por imagem (RM).

Figura 27.2 – Colangio e RM de abdome superior com contraste.

Após contraste, observa-se impregnação deste, homogênea, discreta e tardia, com fino halo peripancreático com hipocntrastação, vista em até 80% dos casos, conseqüente às alterações inflamatórias e fibróticas nos tecidos peripancreáticos, além de estenose irregular do ducto pancreático principal.

A PAI pode mimetizar adenocarcinoma, principalmente quando a doença é restrita à porção cefálica, o que ocorre em cerca de 80% dos casos. Nestes casos a Ecoendoscopia com biópsia pode ser definitiva (Figuras 27.3 e 27.4).



Figura 27.3 – Parênquima pancreático heterogêneo, entremeadado por traves hiperecogênicas finas (1 a 2mm de espessura).

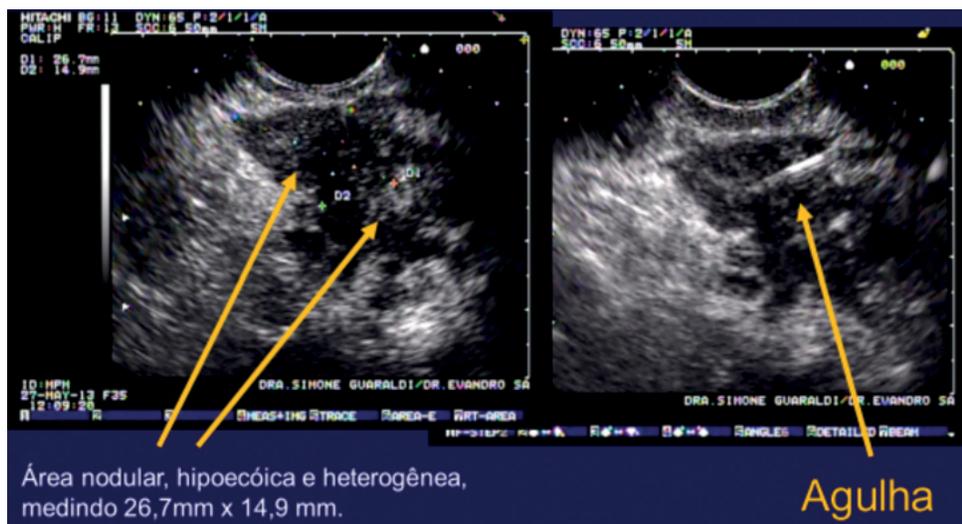


Figura 27.4 – Pâncreas com padrão heterogêneo consistente com quadro de pancreatite crônica, segundo critérios de Rosemont e que confirmou-se com IgG4-positiva.

A diferenciação entre as duas condições pode ser feita pela visualização do ducto principal penetrando no interior da massa, presente na pancreatite e ausente na neoplasia, e a menor impregnação pelo contraste no adenocarcinoma em relação ao quadro inflamatório.

Histologicamente, a PAI 1 é denominada como pancreatite esclerosante linfoplasmocitária, cujas características

incluem: infiltração abundante de células plasmocitárias e linfócitos; fibrose estoriforme; infiltração perivenular com linfócitos e células plasmocitárias, levando à flebite obliterativa.

O diagnóstico da forma pancreática da DR-IgG4 se baseia em critérios clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos, reunidos pela Mayo Clinic sob o mnemônico HISORt (Quadro 27.3).

Quadro 27.3 – Critérios definidores de PAI – Mayo Clinic, adaptado.

5 características cardinais de PAI HISORt	
Histologia	▪ Pancreatite esclerosante linfoplasmocitária e células IgG4+
Imagem	▪ Típica (50%): aumento glandular tipo salsicha, ganho tardio ▪ Indeterminada: aumento glandular focal, “normal” ▪ Atípica: massa de baixa densidade/Wirsung dilatado
Sorologia	▪ IgG4 sérica elevada (75%)
Outros órgãos envolvidos	▪ Especialmente estenoses biliares, fibrose retroperitoneal, envolvimento de glândulas salivares (50%-67%)
Resposta	▪ Terapia com esteroides

COLANGITE ESCLEROSANTE RELACIONADA A IgG4

O envolvimento dos ductos biliares é à segunda mais frequente manifestação da Síndrome da IgG4, podendo ocorrer concomitante a PAI tipo 1 (cerca de 60%-80% dos casos) ou isoladamente. É capaz de comprometer tanto os ductos biliares extra-hepáticos quanto os intra-hepáticos, cuja formação de denso infiltrado inflamatório rico em células plasmocitárias IgG4+ resulta subsequentemente em fibrose. Acomete mais frequentemente indivíduos do sexo masculino (> 80%) a partir da meia-idade (> 50 anos) sob a apresentação clínica de icterícia indolor, decorrente de estenoses, perda ponderal discreta, com dor abdominal de baixa intensidade; no entanto, em sua fase inicial, pode ser assintomática e, nesses casos, sua detecção ocorre através do aumento das enzimas hepáticas colestáticas ou eventual exame de imagem, executado por outra razão.

A avaliação imagiológica pode ser feita através de TC, RM, CPRM ou CPRE, cujos achados possíveis são: espessamento da via biliar, estenose, irregularidade e dilatação a montante, sendo o segmento mais comumente afetado a porção intrapancreática do ducto biliar, considerando-se que esta condição constantemente coexiste com a PAI do tipo 1. Estes achados, entretanto, são similares aos encontrados na colangite esclerosante primária (CEP), constituindo um desafio o diagnóstico diferencial destas entidades. Pacientes com CEP costumam ser menos sintomáticos, ao passo que a colangite esclerosante relacionada à IgG4 manifesta-se mais agudamente, com menor duração. Na CEP, o acometimento é multifocal, em curtos segmentos envolvendo

ductos biliares intra ou extra-hepáticos, com alternância de segmentos normais e levemente dilatados, cuja aparência remete à imagem de "contas de rosário", ao passo que na colangite esclerosante relacionada à IgG4 as constrições tipicamente afetam um longo segmento e são contínuas com a dilatação pré-estenótica. Desta forma, o consenso americano recomenda a dosagem sérica de IgG4 em todo paciente com provável CEP, no intuito de excluir colangite esclerosante relacionada à IgG4.

Outro diagnóstico diferencial que deve ser prontamente afastado é o de malignidade, sendo para tal necessária a realização de biópsia, haja vista que a colangite relacionada à IgG4 pode ser indistinguível do colangiocarcinoma através de exames de imagem.

Assim como na PAI tipo 1, o diagnóstico da colangite associada a IgG4 compreende os seguintes critérios: achados imagiológicos compatíveis, níveis séricos elevados de IgG4; análise histopatológica característica; coexistência de doença extrabiliar, especialmente pancreática e/ou renal. Assim como as demais manifestações da DR-IgG4, a resposta à corticoterapia é boa e avaliação de controle pós-tratamento exhibe melhora do espessamento e das áreas de estenose da árvore biliar.

COLECISTITE

Há relatos na literatura indicando o envolvimento da vesícula biliar na DR-IgG4, determinando um espessamento difuso de sua parede, em virtude do aparecimento de infiltrado linfoplasmocitário IgG4+ seguido por fibrose, a qual surge à RM como imagem hipointensa em T2 que, no entanto, não se traduz em manifestações clínicas na maioria dos casos.

ENVOLVIMENTO HEPÁTICO

O termo “hepatopatia por IgG4” tem sido empregado na literatura para nomear as lesões hepáticas vistas em pacientes previamente diagnosticados com DR-IgG4, as quais podem ser atribuídas a pseudotumor inflamatório, hepatite crônica em atividade ou mesmo extensão do dano oriundo da colangite esclerosante relacionada à IgG4 ao trato portal ou ductos biliares.

RETROPERITÔNIO E MESENTÉRIO

Fibrose retroperitoneal

A fibrose retroperitoneal associada a IgG4 acomete cerca de 10% dos pacientes com PAI tipo 1 e representa a causa etiológica de 29% a 59% de todos os casos. Sua forma de apresentação mais comum corresponde a um tecido inflamatório macio que acomete o entorno da aorta e seus ramos e se estende ao retroperitônio, envolvendo os ureteres e causando hidronefrose, a qual é, por vezes, sua primeira manifestação.

O diagnóstico é simples quando coexistem outros sítios comprometidos pela síndrome do IgG4, porém nas manifestações isoladas deve-se fazer o diagnóstico diferencial com fibrose retroperitoneal de origem neoplásica ou idiopática.

Envolvimento vascular

O envolvimento vascular se caracteriza pelo desenvolvimento de periaortite/periarterite, o qual se faz presente em cerca de 10%-30% dos casos de DR-IgG4. Além da aorta abdominal, cujo segmento mais comumente acometido se estende da ramificação das artérias renais até a íliaca comum, outras artérias de médio calibre podem ser comprometidas, como carótida,

íliaca e coronárias. Em termos histopatológicos, a doença vascular relacionada à IgG4 se caracteriza pela infiltração de células plasmáticas e linfócitos positivos para IgG4 na camada adventícia, que se manifesta radiologicamente como tecido perivascular acentuadamente espessado. Em contraste com outros tipos de vasculite de grandes vasos, como arterite de células gigantes e arterite de Takayasu, a destruição das camadas íntima e média costuma ser menor na DR-IgG4. Nos casos em que há concomitância de dilatação aneurismática do lúmen vascular, a doença pode ser chamada de aneurisma inflamatório da aorta/arterial. Na prática, é difícil esclarecer o limite entre a periaortite abdominal da DR-IgG4 e a fibrose retroperitoneal idiopática, porque ambas as condições podem causar hipertrofia nodular ao redor da aorta abdominal.

Mesenterite esclerosante

Trata-se de uma condição fibroinflamatória rara, inespecífica, que se apresenta sob variados graus de inflamação, fibrose e necrose gordurosa, as quais comprometem o mesentério conectado ao intestino delgado, na maioria dos casos. Habitualmente considerada idiopática, interpretada como reação a uma agressão abdominal, seja essa benigna (cirurgia prévia, causas inflamatórias) ou maligna, sabe-se hoje a existência de uma variante relacionada à IgG4. Clinicamente, os pacientes acometidos manifestam sintomas semelhantes à sua forma clássica, podendo haver dor abdominal crônica, sensação de distensão, náusea, vômitos, febre, alteração do hábito intestinal e anorexia. Os aspectos tomográficos variam de acordo com o es-

tádio da doença e conteúdo predominante (inflamatório, fibroso ou adiposo), mas normalmente se apresenta como massa sólida heterogênea com componente gorduroso, cuja densidade se encontra discretamente elevada, associada a bandas lineares com densidade de partes moles de permeio, sem invasão vascular. Quando biopsiada, as características histológicas dessa lesão revelam sua correlação à síndrome da IgG4, com infiltração plasmocítica, fibrose estoriforme e flebite obliterativa no mesmo padrão exibido pelos demais órgãos.

ESTÔMAGO

O acometimento gástrico é raro, foi primeiramente descrito em 2004 por Shinji e colaboradores sob a forma de úlcera gástrica em um paciente previamente diagnosticado com PAI, e pode ocorrer de duas formas distintas: espessamento difuso da mucosa gástrica pela infiltração de células plasmocitárias IgG4+ ou sob a forma de lesões focais/individualizadas, como úlceras, lesões polipoides ou massas submucosas.

DIAGNÓSTICO

A chave para a suspeição diagnóstica é o envolvimento multiorgânico, edema em estruturas visíveis, história progressiva de pancreatite com ou sem recorrência, ou ambos. Por se tratar de uma condição rara, na qual há uma grande diversidade de apresentações clínicas e um teste específico “padrão-ouro” ainda não foi elaborado, é comum que haja grande atraso no diagnóstico desses pacientes, que podem ser identificados em fases avançadas, já com disfunção orgânica pela fibrose. História clínica minuciosa e exame físico cuidadoso aliados a achados laboratoriais, exames de imagem e características histopatológicas típicas permitem a adequada identificação desta síndrome. Os exames de imagem mais utilizados são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, no entanto, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) também auxilia no diagnóstico, pois o radiotraçador se acumula em sítios de inflamação, sendo útil na identificação do órgão-alvo para biópsia, além de ser capaz de avaliar a resposta ao tratamento (Figuras 27.5 e 27.6).

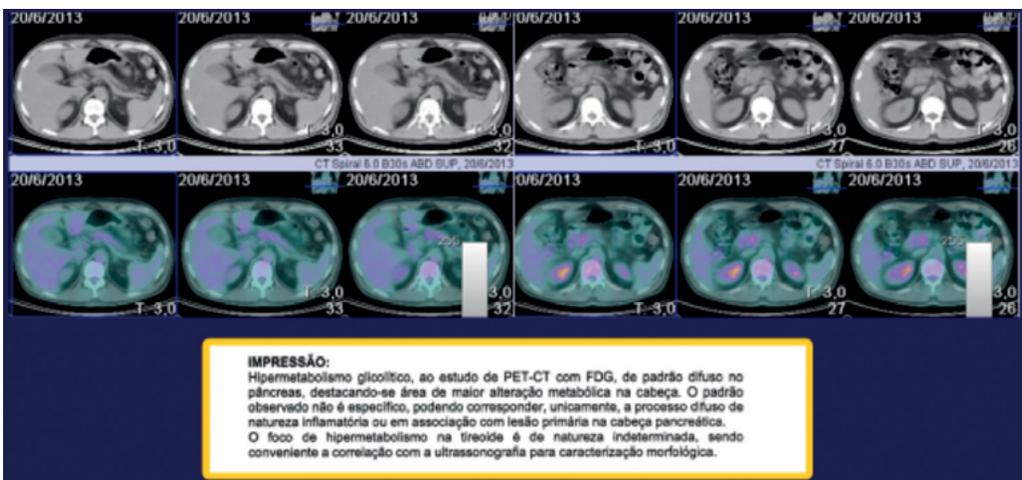


Figura 27.5 – PET-CT com FDG-18F

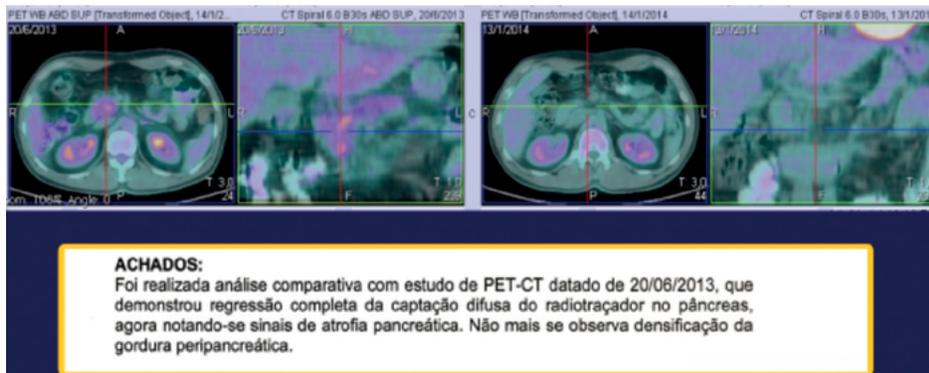


Figura 27.6 – PET-CT com FDG-18F

O achado laboratorial mais característico é a elevação dos níveis de IgG4 (> 140 mg/dL) que, no entanto, não é necessária ou suficiente para o diagnóstico. Aumento isolado na concentração sérica de IgG4 não confirma o diagnóstico da síndrome, enquanto níveis normais ou baixos de IgG4 também não a excluem. Importantes condições clínicas que mimetizam a DR-IgG4 – adenocarcinoma pancreático, CEP, colangiocarcinoma e malignidades hematológicas – podem cursar com níveis séricos elevados de IgG4 e, ademais, tal achado também é encontrado em 5% dos indivíduos saudáveis. No entanto, grandes aumentos (> 4x LSN) apresentam valor preditivo positivo elevado e os pacientes que exibem o comprometimento de dois ou mais órgãos costumam apresentar valores séricos mais elevados. O nível de IgG4 sérica tende a diminuir após tratamento com corticoide ou rituximab na maioria dos pacientes, no entanto, em um pequeno grupo, níveis normais não são atingidos mesmo quando em remissão clínica. Outros achados laboratoriais vistos na DR-IgG4 consistem em: elevação dos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE); eosinofilia periférica; hipergamaglo-

bulinemia policlonal vista à eletroforese de proteínas; baixos títulos de anticorpo antinuclear (FAN) e fator reumatoide (FR); hipocomplementemia, tipicamente vista no envolvimento renal.

Análise microscópica quantitativa permite a identificação das células plasmocitárias IgG4+ nos tecidos afetados pela doença, as quais se distribuem difusamente através da lesão, além de possibilitar sua contagem numérica, cujo *cutoff* varia de acordo com o órgão acometido. Por exemplo, no caso da PAI esse número é de 50 células IgG4+/CGA, enquanto na sialoadenite este é de 100 células IgG4+/CGA.

Além dessa quantificação, a qualificação, ou seja, os achados histopatológicos característicos da síndrome permitem seu diagnóstico (necessária a presença de dois dos três critérios) e, como já mencionado, são comuns a todos os órgãos:

1. Infiltração linfoplasmocitária;
2. Fibrose estoriforme;
3. Flebite obliterante.

Mesmo diante de elevada suspeita clínica, a confirmação diagnóstica através de biópsia é altamente recomendada, para

exclusão de malignidade e outras condições mimetizantes da DR-IgG4. A sequência diagnóstica pode ser vista no algoritmo apresentado na Figura 27.7.

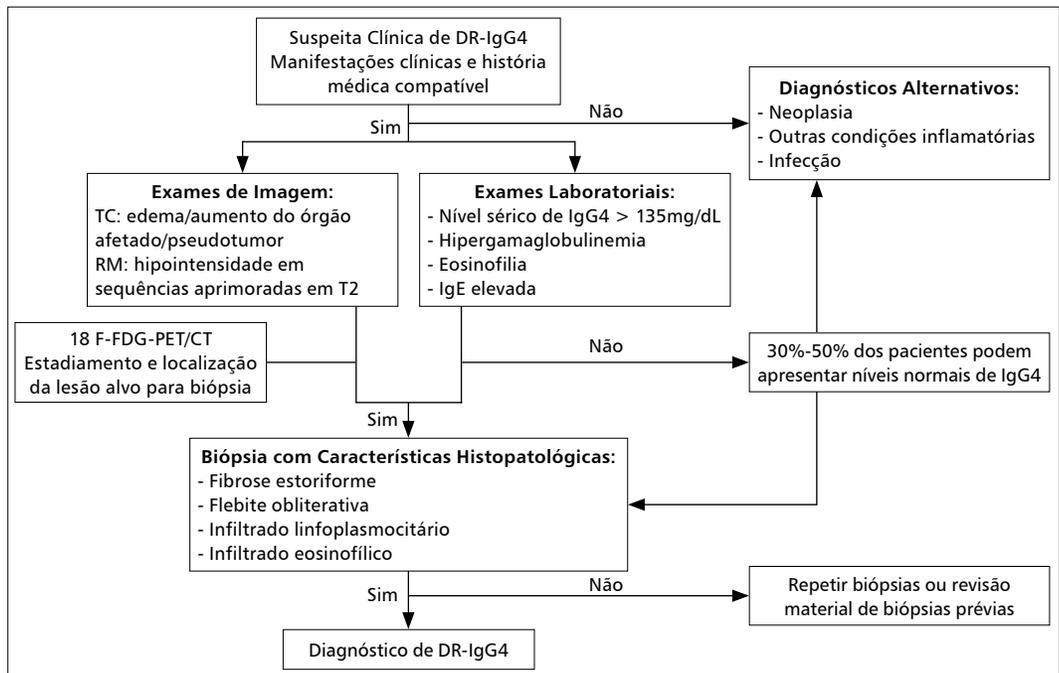
TRATAMENTO

Uma vez obtida a confirmação diagnóstica, o tratamento desta síndrome deve ser prontamente instituído, a fim de prevenir a progressão da fibrose e danos irreversíveis. Os glicocorticoides são considerados a terapia de primeira linha para induzir a remissão em todos os pacientes portadores da DR-IgG4 ainda não tratados e em atividade da doença, a menos que haja contraindicação ao seu uso. A dramática resposta à corticoterapia é um marco desta síndrome, independente do órgão acometido; melhora sintomática, bioquímica e das anormalidades radiológicas constituem os objetivos da

avaliação de eficácia do tratamento. Prednisona é a droga de escolha, na dose de 30/40 mg ao dia, durante 2-4 semanas, com posterior desmame (reduzindo 5 mg a cada 1-2 semanas), com monitoramento regular bioquímico e nova avaliação por imagem após a semana 4. Inicialmente, a duração do tratamento deve ocorrer entre o 4º e o 6º mês, no entanto não há consenso na literatura a respeito, sendo a recomendação norte-americana a de suspender o tratamento após 11 meses, enquanto os japoneses defendem uma terapia de manutenção em baixa dose (5 mg) durante 3 anos. Diante da eventual contraindicação ao uso de esteroides, rituximab tem sido empregado na indução da remissão, com bons resultados.

A remissão é alcançada com sucesso em mais de 90% dos pacientes, todavia, recidiva do quadro ocorre em cerca de 30%-50%

Figura 27.7 – Algoritmo diagnóstico.



dos casos. Nos casos de recaída, a mesma corticoterapia pode ser instituída, devendo-se avaliar individualmente cada caso antes de optar pelo aumento de dose, terapia de manutenção prolongada ou associação com imunossuppressores. Os candidatos à terapia de manutenção incluem aqueles pacientes sob alto risco de recidiva, ou seja, que apresentam doença multissistêmica, IgG4 sérico persistentemente muito elevada, envolvimento proximal dos ductos biliares ou história prévia de recaída.

Estudo prospectivo envolvendo o uso de rituximab na DR-IgG4 sugere que valores basais maiores de IgG4, IgE e eosinófilos no sangue possam prever maior risco de recidiva da doença e menor tempo para que ela ocorra, tornando importante o monitoramento destes valores. Porém, mais estudos são necessários antes que se possa recomendar a dosagem rotineira desses marcadores.

Pouco se sabe a respeito do prognóstico desses pacientes a longo prazo, mas é bem estabelecido que a ausência de tratamento precoce os expõe ao risco de desenvolver sequelas irreversíveis, que variam conforme o órgão acometido. Insuficiência exócrina pancreática, diabetes tipo 2, doença renal crônica, colangites de repetição, déficits neurológicos permanentes, aneurisma e dissecação aórtica são apenas alguns destes.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology* 2014; 60: 1453–54.

Finkellerg DL, Sahani D, Deshpande Y et al. Autoimmune pancreatitis. *New Eng J Med* 355(25):2.670-2.676;2006.

Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*; 2007; 102:1646-53.

Greenberger NJ. Autoimmune Pancreatitis – Update. Dec 22, 2005.

Guda NM, Trikudanathan G, Freeman ML. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 720-28.

Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT. Frontline Gastroenterology. Diagnosis and management of IgG4- related disease. 2018;0: 1-9.

Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okasaki K. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:575-85.

Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460–71.

Khan S, Zhu LP, Jiang K, Liu W, Chen X, Wang BM. Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical, and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. *Digestion*. 2019 Jul 10:1-16.

Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 1-6.

Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 1–6.

Oro RS, Alonso-Muñoz EM, Romero LM. Revisión de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Gastroenterol Hepatol*. 2019.

Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940–48.

Sangha Brar JS, Gupta S, Haja Mohideen SM, Liauw L, Lath N. The pancreatic and extrapancreatic manifestations of IgG4-related disease. *Diagn Interv Radiol*. 2018;24:83-8.

Sarles H, Sarles JC, Muratore R. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*; 1961; 6:688-698.

Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:927-39.

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 920–26.

Vashi B, Khosroshahi A. IgG4-Related Disease with Emphasis on Its Gastrointestinal Manifestation. *Gastroenterol Clin N Am* 48 (2019) 291-305.

Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pan-creatitis and extrapancreatic manifestations. *RadioGraphics.* 2011;31:1379-402.

Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51: 295–312.

José Galvão-Alves
 Marta Carvalho Galvão
 Shahira Belbuche Frutuoso
 Josselyn Mariana Vera Intriago

INTRODUÇÃO

Pancreatite aguda (PA) é uma condição clínico-cirúrgica comum que envolve gastos incontestáveis no mundo ocidental, com uma incidência na Europa variando de 4,6 a 100 indivíduos por 100 mil da população. Nos Estados Unidos da América do Norte é a internação gastroenterológica mais frequente com cerca de 280 mil pacientes/ano. Associam-se uma significativa morbidade e uma mortalidade global de 5%.

As principais etiologias, colelitíase e alcoolismo, respondem por 60%-80% dos casos, e dentre as inúmeras outras causas destacam-se as metabólicas (hipertrigliceridemia e hipercalcemia), mutações genéticas, medicamentos, traumáticas, autoimune e infecciosas (Quadro 28.1).

Ainda na literatura, destacam-se como controversas o *pancreas divisum*, a colesteroiose, o pâncreas ectópico e a disfunção do esfíncter de Oddi (DEO).

Em nossa opinião, são todas causas de PA, no entanto, comprovações tornam-se por demais difíceis, em especial no caso da disfunção do esfíncter de Oddi pela

pouca disponibilidade de manometria em todo o mundo.

Quadro 28.1 – Possibilidades etiológicas clássicas da pancreatite aguda

▪ Biliar - 45%	 ± 5%-10%
▪ Álcool - 35%	
▪ Hipertrigliceridemia - 3% a 5%	
▪ Drogas	
▪ Tumores	
▪ Trauma, CPRE	
▪ Pós-operatório	
▪ Infecção	
▪ Autoimune	
Idiopática = obscura	

DEFINIÇÃO

A pancreatite aguda idiopática recorrente é definida como uma condição em que a etiologia é indetectável após uma acurada avaliação clínica, laboratorial, incluindo a pesquisa do alcoolismo, o uso de medicamentos tóxicos ao pâncreas, infecções, doenças metabólicas, mutação genética e dois métodos de imagem imprescindíveis:

colangiorressonância magnética (CPRM) e ultrassonografia endoscópica (USE) para que se excluam anormalidade biliopancreáticas e microlitíase da vesícula biliar. Soma-se a esta pesquisa a recorrência de no mínimo dois episódios de PA sem a identificação de pancreatite crônica (PC).

Caso não se identifique a causa da PA recorrente, portanto idiopática, duas situações se colocam, o risco de novas pancreatites agudas (PAs) e a possível transformação em pancreatite crônica.

Portanto devemos esgotar nossas possibilidades de identificar a causa e então, se possível, eliminá-las (Quadro 28.2).

ETIOLOGIA DA PA RECORRENTE IDIOPÁTICA

Por vezes, a primeira e mais difícil conduta é diferenciar uma PA recorrente de pancreatite crônica, em especial a de etiologia alcoólica, quando ainda não se definiram alterações morfológicas nos métodos de imagem.

Uma história cuidadosa de etilismo, por vezes negada, pode ser um indicativo de episódios de agudização de PC e não episódios de PA.

Quadro 28.2 – Etiologia da pancreatite aguda



Nesta possibilidade poderíamos contar com a ecoendoscopia (Figuras 28.1, 28.2 e 28.3) para diagnosticar a pancreatite crônica alcoólica em sua fase precoce e, assim, diminuir, com a abstinência do álcool, a evolução para formas mais graves e complicadas.

Desta maneira, temos optado, como método sequencial de investigação, sempre que possível, pela ecoendoscopia, que pode avaliar a região biliopancreática e, principalmente, diagnosticar a causa mais comum de pancreatite aguda, que é a microlitíase (Quadro 28.3 e Figura 28.4).



Figura 28.1 – Aspecto em "favo de mel". Presença de estrias hiperecogênicas.



Figura 28.2 – Sinais de ductite: Wirsung de calibre normal e com paredes mais hiperecogênicas que o habitual.

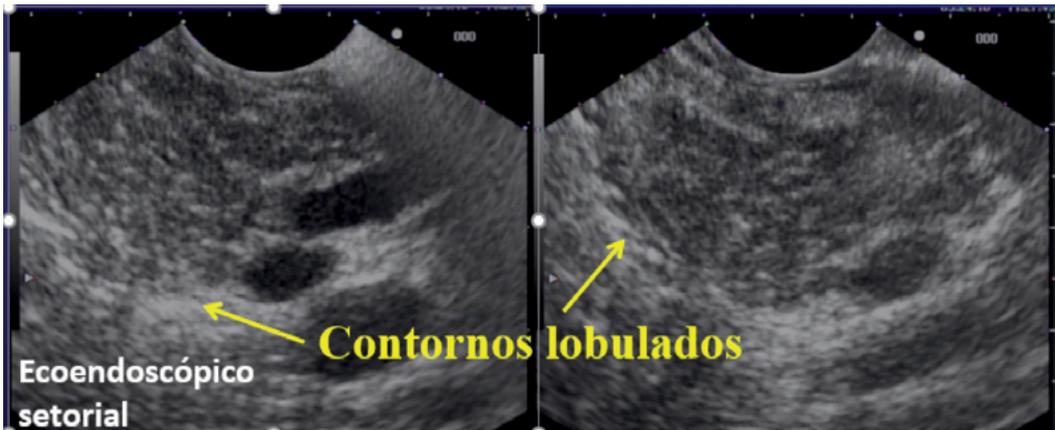


Figura 28.3 – Contornos lobulados: corpo e colo do pâncreas.

Data de Nasc.: 27/09/1973

Sexo : Masculino Data : 24/05/2016

Idade : 42 Anos 7 Meses

ECOENDOSCOPIA ALTA

Realizada ecoendoscopia alta sob anestesia geral.

Presença de sinais ecoendoscópicos sugestivos de pancreatite crônica na sua forma inicial ou precoce: hipocogenicidade da glândula, contornos lobulados e estrias hiperecogênicas (aspecto em "favo de mel"). Wirsung de calibre normal e com paredes mais hiperecogênicas que o habitual.

Ampola de Vater sem anomalias. Colédoco alitiásico em todo seu trajeto.

Vesícula biliar com parede fina e regular e sem microlitíase ou lama biliar.

Ausência de ascite ou de sinais de hipertensão porta.

Ausência de linfadenomegalias suspeitas.

Impressão Diagnóstica:

Sinais ecoendoscópicos sugestivos de pancreatite crônica na sua forma inicial ou precoce.

Quadro 28.3 – Microlitíase x Pancreatite aguda

Microlitíase	< 3mm de diâmetro
Lama biliar	Suspensão de cristais, mucina, glicoproteína, debris celulares, material proteináceo
Cristais	Bilirrubinato de cálcio Carbonato de cálcio Monidrato de colesterol

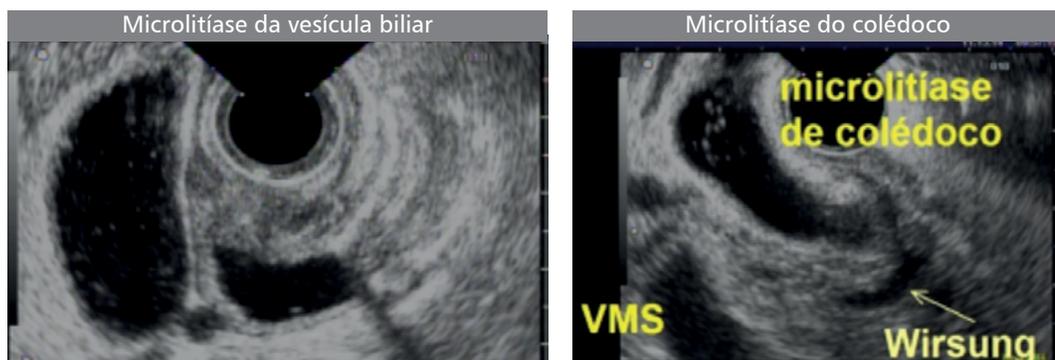


Figura 28.4 – Microlitíase

Não sendo o diagnóstico etiológico esclarecido através da ultrassonografia endoscópica (USE) e sem história de pancreatite familiar, optamos pela indicação da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), que pode demonstrar a presença de *pancreas divisum* e mesmo de alterações ductais possíveis de responsa-

bilizar-se por estes episódios recorrentes (Figura 28.5).

Ainda, a CPRE nos permite a coleta de bile a nível duodenal, sua centrifugação e posterior microscopia polarizada em busca de cristais de bilirrubinato de cálcio, carbonato de cálcio ou monidrato de colesterol (Quadro 28.4).

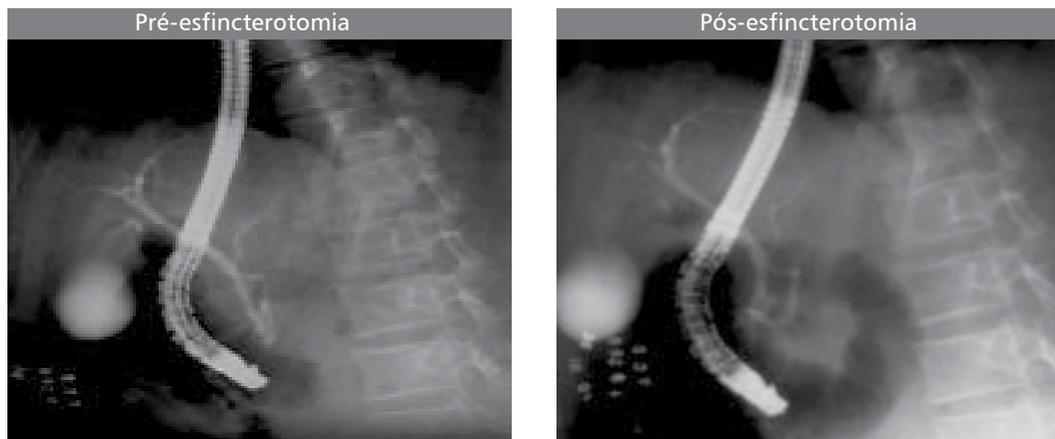
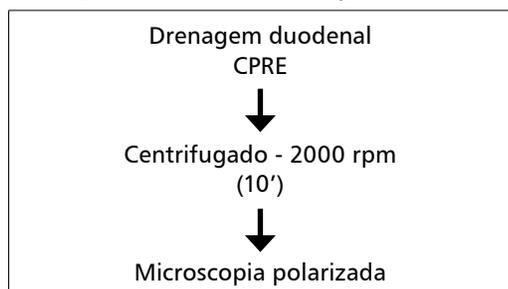


Figura 28.5 – Pancreatite aguda recorrente - Estenose do Wirsung

Quadro 28.4 – Microscopia da bile

Se, apesar de uma investigação completa e adequada, não nos for possível o diagnóstico etiológico da pancreatite aguda, devemos encaminhar um estudo genético em busca de mutações capazes de caracterizar a pancreatite hereditária.

Por último, ainda não disponível em nosso meio e bastante controverso, podemos fazer uso da manometria do esfíncter de Oddi (Figuras 28.6, 28.7 e 28.8), em busca da disfunção do mesmo, capaz de responder pelos episódios de pancreatite aguda recorrente.

Embora pouco disponível e de difícil realização, a manometria é o padrão-ouro para o diagnóstico da disfunção do esfíncter de Oddi, e níveis de pressão basal mantidos acima de 40 mmHg sela o diagnóstico (Figura 28.9).

No Quadro 28.5 observamos em trabalho de Fogel et al. a importância da associação de CPRE e manometria do Oddi na identificação das pancreatites agudas de etiologias obscuras.

CONCLUSÃO

Em casos de pancreatite aguda de etiologia a esclarecer, deve-se perseguir exaustivamente o fator responsável, pois cerca de 50% voltarão a recidivar e esses episódios recorrentes tendem a evoluir para pancreatite crônica.

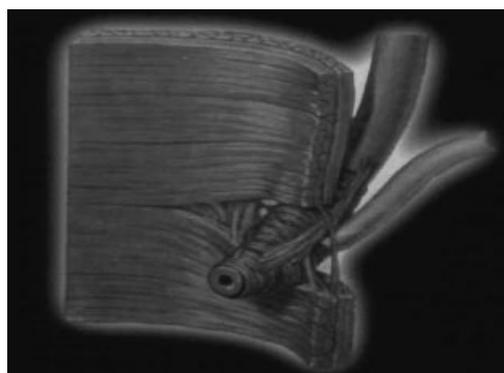


Figura 28.6 – Esfíncter de Oddi.

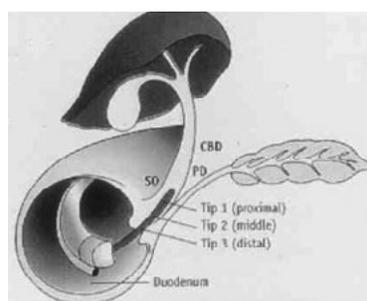


Figura 28.7 – Manometria do esfíncter de Oddi.

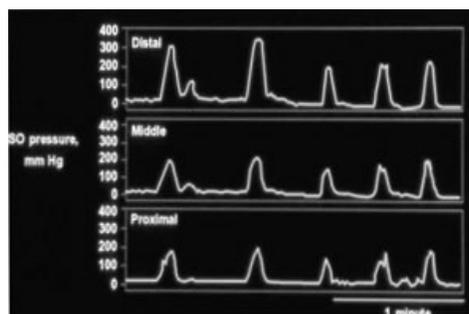


Figura 28.8 – Manometria normal.

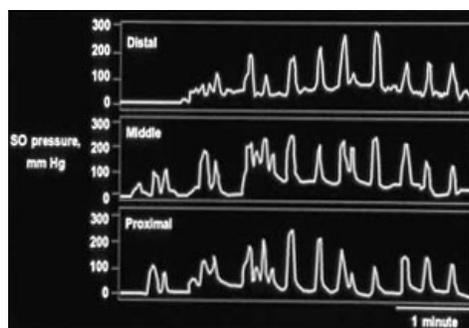


Figura 28.9 – Estenose do esfíncter de Oddi.

Quadro 28.5 – Pancreatite de etiologia obscura – CPRE + Manometria

Diagnóstico	< 20 anos N: 15 %	20-39 N: 53 %	40-60 N: 93 %	> 60 N: 64 %	Total 225 %
Neoplasia ductal	0	0	2	1	1
Tumor mucinoso	0	2	17	22	14
Tumor papila	0	2	2	0	1
Pâncreas divisum	13	17	19	27	20
Anomalia JPB	7	4	1	0	2
Microlitíase	13	2	3	2	3
Disf. Oddi	60	49	49	44	49
CPRE/Manometria normal	7	17	8	8	10

Fogel EL. 2002. *Gastroenterological Endoscopy*. Ed. Thieme.

BIBLIOGRAFIA

Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-2400.

Draganov, P, Forsmark, CE. "Idiopathic" Pancreatitis. *Gastroenterology*; 128:756-763, 2005.

Fischer JM and Gardner TB. The "Golden Hours" of Management in Acute Pancreatitis. *AM J Gastroenterol* 2012; 107:1146-1150.

Guda NM, Trikudanathan G, Freeman ML. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 720-728.

Lee, SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med*; 326:589-593, 1992.

Liu CL, LO, C. M, Chan JK, Poon RT, Lam, CM, Fan ST, Wong J. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest Endosc*; 54:325-330, 2001.

Liu CL, Lo, CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST, EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*; 51:28-32, 2000.

Neoptolemos JP, Davidson BR, Winder AF, Vallance D. Role of duodenal bile crystal analysis in the investigation of "idiopathic" pancreatitis. *Br J Surg*; 75:450-453, 1988.

Peery AF, Crockett SD, Barrit AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States 2015; 49: 1731-41.

Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: evidence based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc*; 59:670-687, 2004.

Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and etiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol*, 2017; 17: 155-65.

Steinberg WM. Controversies in clinical pancreatology: should the sphincter of Oddi be measured in patients with idiopathic recurrent acute pancreatitis, and should sphincterotomy be performed if the pressure is high? *Pancreas*; 27:118-121, 2003.

Pancreatite crônica: manejo clínico

Edivan Fernandes Frota Filho, Elaine Jéssica Laranjeira Lima, Gabriela Castro de Rezende, Isaac Nilton Fernandes Oliveira, Júlio Maria Fonseca Chebli

INTRODUÇÃO

A pancreatite crônica (PC) caracteriza-se pela inflamação sustentada do parênquima pancreático que resulta na substituição progressiva do mesmo por fibrose e calcificações. Clinicamente, manifesta-se por episódios de dor abdominal recorrente, de moderada a intensa, e insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina. Esta afecção predomina em homens, com estimativas de prevalência relativamente consistentes em aproximadamente 35-50 por 100.000 adultos e uma taxa de incidência de 5 por 100.000 pacientes/ano. A principal causa de PC permanece sendo o uso abusivo de álcool com ou sem a contribuição do tabaco.

O diagnóstico da PC se baseia na identificação de anormalidades funcionais e/ou morfológicas combinados com os sintomas clínicos. O diagnóstico e tratamento precoces podem ajudar a retardar a progressão da doença e prevenir complicações, no entanto, diagnosticar estágios iniciais da PC continua sendo um desafio, pois muitas das alterações morfológica precocemente observadas na PC são sutis e, por vezes, de difícil detecção.

Indivíduos com consumo excessivo de álcool que apresentam dor abdominal recorrente e calcificações pancreáticas nos métodos de imagem podem facilmente ter a PC como principal hipótese diagnóstica para tais manifestações. Na fase mais avançada da PC, ocorre redução na intensidade e frequência da dor e surgem manifestações clínicas decorrentes da insuficiência pancreática, como má-absorção intestinal e/ou diabetes mellitus. O diagnóstico se torna desafiador quando indivíduos com PC não apresentam epidemiologia clara e naqueles em fases iniciais da doença, quando calcificações e alterações ductais estão ausentes ou são mínimas. Nesta última situação, os exames convencionais de imagem possuem baixa sensibilidade e os métodos de imagem modernos podem ser necessários. Os exames de biologia molecular, particularmente o sequenciamento genético, podem ser necessários quando existe a suspeita de um componente hereditário.

INSUFICIÊNCIA EXÓCRINA PANCREÁTICA

A insuficiência exócrina pancreática (IEP) é uma síndrome decorrente da secreção

insuficiente de enzimas pancreáticas e/ou bicarbonato para manter o processo digestivo normal. Várias afecções pancreáticas e extrapancreáticas, através de mecanismos fisiopatológicos distintos, podem ocasionar IEP. As doenças do pâncreas exócrino (especialmente pancreatite crônica, fibrose cística e câncer), além das ressecções pancreáticas ou cirurgias gastrointestinais (particularmente aquelas que envolvem ressecções gástricas ou de parte extensa do intestino delgado) são as suas principais etiologias. A PC em suas diversas etiologias é a principal causa de IEP em adultos.

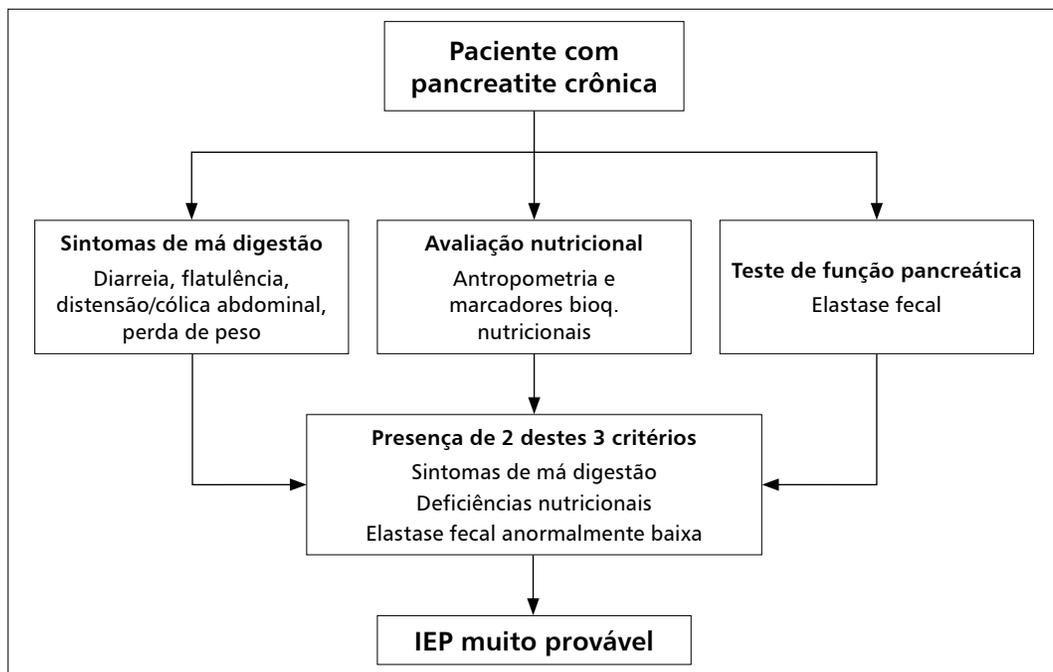
Devido à grande capacidade de reserva do pâncreas, a IEP leve a moderada pode ser compensada e esteatorreia evidente não é esperada, a menos que a secreção de lipase pancreática seja reduzida para <10% do normal. Entretanto, mesmo em

pacientes com IEP leve a moderada existe o risco aumentado de deficiências nutricionais e suas consequências clínicas.

Todo paciente com diagnóstico recente de PC deve ser rastreado para IEP (Figura 29.1) com um teste de função pancreática, preferencialmente não invasivo. Além disso, com a finalidade de se detectar a má digestão antes da ocorrência de sintomas clínicos evidentes em pacientes com PC, a presença de IEP também deve ser avaliada anualmente ou quando houver aparecimento ou deterioração de sintomas que possam ser atribuíveis à IEP.

A despeito de sua relevância clínica, o diagnóstico de IEP na prática clínica é frequentemente desafiador, uma vez que os testes diagnósticos tradicionais são incômodos e inespecíficos, de disponibilidade limitada ou de baixa sensibilidade.

Figura 29.1 – Diagnóstico da IEP na Pancreatite Crônica



Dentre os métodos diagnósticos disponíveis, o teste da secretina ainda é considerado o padrão-ouro na avaliação da função exócrina pancreática. Entretanto encontra-se disponível, geralmente, apenas em laboratórios de pesquisa, sendo muito raramente utilizado na prática diária para o diagnóstico da PC.

A pesquisa de gordura fecal pode ser feita através de testes qualitativos ou quantitativos. O teste quantitativo é realizado através da análise da excreção fecal de 24 horas após o indivíduo receber dieta com 100 g de gordura por dia durante 3 dias. É positivo se houver perda de gordura superior a 7g/dia. Em contexto clínico compatível com PC, a demonstração de esteatorreia pode ser suficiente para o diagnóstico.

A elastase fecal é uma enzima proteolítica exclusivamente produzida pelo pâncreas que permanece estável após passagem pelo trato digestivo e não sofre interferência de reposição exógena de enzimas pancreáticas. Resultados inferiores a 200 microgramas/g têm sensibilidade e especificidade de 93% em casos de PC mais avançada, embora nos casos de IEP leve (precoce) a sensibilidade do teste seja baixa.

Considerando os problemas inerentes relacionados aos testes diagnósticos disponíveis para o diagnóstico de IEP na prática clínica, a avaliação nutricional, incluindo a determinação dos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis, especialmente vitamina E, folato, zinco, magnésio, albumina e pré-albumina, pode ser de grande utilidade para se avaliar a probabilidade de IEP, visto que os pacientes com má digestão/má-absorção subclínica, isto é, sem esteatorreia, comumente apresentam déficits na absorção de um ou mais destes micronutrientes.

Obviamente, também é importante excluir outras causas potenciais de deficiências nutricionais (por exemplo, ingestão nutricional ruim ou hepatopatia crônica) antes de rotular IEP como causa da subnutrição.

Para o tratamento da IEP (Figura 29.2) a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (PERT) deve ser prescrita precocemente, mesmo na ausência de esteatorreia, pois isto permite atenuar a perda de peso e a desnutrição decorrentes de má-absorção subclínica. O período mais adequado de administração dos extratos de pancreatina é junto com as refeições e/ou lanches, ou imediatamente após o seu término. Idealmente, as preparações enzimáticas devem ser capazes de liberar no duodeno pelo menos 50.000 UI de lipase ativa por refeição principal. Nos lanches, em geral, se recomenda administrar metade da dose de enzimas utilizadas nas refeições principais. A administração de enzimas na forma de minimicroesferas com proteção entérica é a terapia mais apropriada na maioria dos casos, pois além de apresentar elevada atividade de lipase, as mesmas evitam a inativação da lipase pelo ácido clorídrico, ao mesmo tempo em que asseguram o esvaziamento gástrico de enzimas em sincronia com o de nutrientes.

Apesar da prescrição das modernas preparações enzimáticas, uma parcela importante dos pacientes com IEP será refratária, inicialmente, a este tratamento. Neste cenário, deve-se descartar: adesão irregular ao tratamento; inativação ácida (corrigida por adicionar um inibidor da bomba de prótons ou um bloqueador do receptor H₂ da histamina, em dose plena antes das refeições principais); preparações ou doses inadequadas de enzimas; diagnóstico alternativo

ou concomitante, como giardíase, doença celíaca ou supercrescimento bacteriano no intestino delgado.

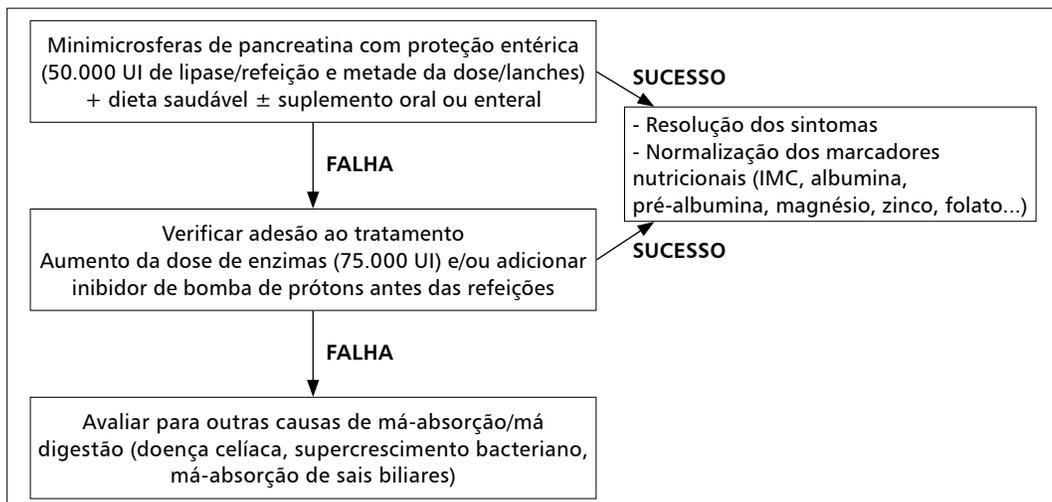
A avaliação da eficácia das preparações de enzimas pancreáticas é geralmente baseada em parâmetros clínicos e laboratoriais, como ganho de peso, diminuição da frequência de evacuações e melhora na consistência das fezes, além da reversão dos achados laboratoriais sugestivos de desnutrição. É importante lembrar que o tratamento, mesmo quando efetivo, raramente elimina completamente a esteatorreia. Suplementação de vitaminas lipossolúveis pode ser necessária em pacientes que apresentem evidências de deficiência de uma ou mais destas vitaminas.

INSUFICIÊNCIA ENDÓCRINA PANCREÁTICA

O diabetes mellitus secundário à PC é classificado pela American Diabetes Association como diabetes relacionado à pancreatite crônica (CPRD). O risco de desenvolver diabetes aumenta com intervenção

cirúrgica (especialmente pancreatectomia distal), idade do paciente, tabagismo, presença de calcificações pancreáticas e com a duração da PC. Os pacientes com CPRD são geralmente considerados de difícil manejo e com potencial de complicações agudas ameaçadoras (hipoglicemia e cetoacidose) devido às rápidas oscilações nos níveis da glicemia. O tratamento da CPRD deve incluir esforços para promover mudanças no estilo de vida, melhorar o controle glicêmico e minimizar o risco de hipoglicemia. Em pacientes com desnutrição grave, a terapia com insulina é comumente usada como primeira escolha devido a efeitos anabólicos desejados da insulina neste subgrupo especial de pacientes. Se a hiperglicemia for ligeira e a resistência à insulina concomitante adicionalmente diagnosticada ou suspeita, a terapia com metformina pode ser uma escolha na ausência de contraindicações. As sulfonilureias, glinidas, tiazolidinas, inibidores da alfa-glicosidase, terapias baseadas na incretina e o transportador de glicose sódica 2 (SGLT-2) devem ser evitadas no tratamento

Figura 29.2 – Algoritmo de tratamento da IEP na Pancreatite Crônica



do CPRD devido a risco de hipoglicemia e efeitos colaterais proeminentes.

DOR ABDOMINAL

A principal e mais frequente manifestação da PC é a dor abdominal crônica. Na forma habitual da doença, a dor é moderada a intensa, de caráter penetrante e de localização epigástrica ou em todo andar superior do abdome, irradiando-se para o dorso em 50% dos casos.

Estima-se que 80% a 95% dos portadores de PC apresentem este sintoma durante alguma fase da evolução da doença. Trata-se de um problema altamente relevante neste grupo, sobretudo pelo prejuízo na qualidade de vida. A origem da dor abdominal na PC é multifatorial, destacando-se a presença de isquemia parenquimatosa causada por lesão das células acinares ou obstrução do ducto pancreático. A isquemia local induz inflamação que gera estimulação nociceptiva dos nervos peripancreáticos. Mesmo quando os sinais são intermitentes, a estimulação repetitiva pode levar ao desenvolvimento de alterações permanentes na medula espinal e no córtex cerebral (conhecido como sensibilização central), de forma que a dor pode se tornar autônoma.

Na ocasião do diagnóstico ou na vigência de piora da dor abdominal, devem ser investigadas causas pancreáticas (cálculos obstrutivos, estenoses, massa inflamatória ou pseudocisto do pâncreas) ou extrapancreáticas (úlceras pépticas, câncer gastrintestinal) como contribuintes para dor. A abordagem multidimensional é crucial na avaliação da dor, incluindo avaliação da intensidade da dor (por escala analógica visual), padrão (constante ou intermitente) e impacto na qualidade de vida.

A medida inicial de tratamento da dor na PC (Tabela 29.1) é a abstinência alcoólica. O consumo de álcool acelera a progressão da disfunção pancreática e sua interrupção, embora não interrompa completamente o ciclo de destruição do parênquima, promove sua desaceleração e aumenta secreção de lipase gástrica, a qual pode contribuir para a melhora na digestão de gorduras. Além disso, a abstinência alcoólica atua facilitando a reintegração social do paciente, adesão ao tratamento e reduzindo as complicações da doença. A abstinência ao tabaco também é desejável, pois reduz o risco cardiovascular e de neoplasias e também a progressão da doença pancreática.

Tabela 29.1 – Tratamento clínico da dor na pancreatite crônica

Abstinência ao álcool e tabaco
Antioxidantes e enzimas pancreáticas têm utilidade limitada
Adotar os princípios da escala de analgesia da OMS (desde que a dor não seja muito intensa) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nível 1 de analgesia: Paracetamol ▪ Nível 2 de analgesia: Tramadol ▪ Nível 3 de analgesia: Opioides orais na menor dose possível; evitar escalonar doses por risco de dependência
Analgésicos adjuvantes podem ser usados de forma associada, incluindo antidepressivos em baixas doses, pregabalina e ansiolíticos

O uso de analgésicos para tratamento da dor na PC segue as recomendações gerais da Organização Mundial de Saúde (OMS), com o escalonamento de medicações, das mais leves às mais potentes. Entretanto, quando a dor é muito intensa e constante, é interessante usar uma abordagem com analgesia mais potente inicial de forma que permita o mais rápido controle da dor. O uso de uma escala fixa de doses é preferível ao uso de demanda quando há dor persistente. O cloridrato de tramadol, amplamente disponível e acessível, é considerado bastante efetivo e com bom perfil de segurança quando comparado a outros opioides. A aplicação percutânea de fentanil oferece concentrações estáveis deste opioide, mas provoca efeitos adversos locais e necessita de frequentes doses de resgate de morfina para o controle algico. Quando comparado diretamente às formulações de liberação prolongada da morfina, o fentanil percutâneo foi inferior. Os grandes problemas do uso continuado de opioides são o risco de dependência e a potencialização de seus efeitos adversos na vigência de alcoolismo ativo.

Diversos ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia das enzimas pancreáticas no alívio da dor na PC, porém nenhuma conclusão sólida foi obtida até o momento devido a falhas metodológicas importantes. O uso de enzimas pancreáticas exógenas para alívio sintomático da dor na PC baseia-se em um conceito de retroalimentação negativa e repouso glandular. O fornecimento de suplementos enzimáticos reduz a clivagem da colecistoquinina, reduzindo a estimulação do pâncreas exócrino em diversos modelos animais. A extrapolação destes resultados para o ser humano é controversa, mas imagina-se que uma re-

dução da produção enzimática pancreática também resultaria em menor pressão no sistema ductal pancreático, logo, menos dor.

O uso de antioxidantes produziu resultados contraditórios em diversos trabalhos, talvez refletindo as diferenças metodológicas entre eles. Seu lugar no tratamento da dor ainda encontra-se indefinido. O mecanismo proposto para o uso de terapia antioxidante (incluindo vitaminas A, C e E, selênio e metionina) é de diminuir a sinalização nociceptiva do pâncreas, reduzindo o estresse oxidativo sistêmico e, assim, a isquemia no tecido. Esta estratégia pode ser útil principalmente em pacientes com PC dolorosa e que apresentam déficits nutricionais concomitantes.

O bloqueio do plexo celíaco, guiado por ultrassonografia, tomografia ou ecoendoscopia e feito com diferentes agentes (etanol, anestésicos ou corticoides) constitui uma opção viável e menos invasiva em pacientes com dor intensa refratária ao tratamento clínico. Embora ainda seja usado na prática clínica, a base de evidências que sustenta a eficácia do bloqueio do plexo celíaco na PC permanece fraca. É importante ressaltar que, na ausência de estudos controlados por simulação, não é possível descartar um efeito placebo, que pode ser inflado em pacientes que recebem uma intervenção. Geralmente, seu efeito é transitório e a dor acaba por retornar ainda no primeiro ano após o procedimento.

A dor provocada por complicações como pseudocistos, massa inflamatória na cabeça do pâncreas, compressões duodenais e biliares e estenoses ductais importantes requer uma abordagem multidisciplinar. Opções de tratamento endoscópico, como as drenagens endoscópicas e a colocação de

endopróteses, podem aliviar parcialmente ou resolver o problema, mas muitas vezes a conduta cirúrgica será necessária. A melhora na dor é significativamente melhor e mais durável em pacientes submetidos à cirurgia, no entanto, a endoscopia é frequentemente considerada para aqueles que não são bons candidatos à cirurgia.

Os principais objetivos do tratamento cirúrgico são o alívio da dor, controle das complicações de órgãos adjacentes, preservação da função pancreática, reabilitação social/profissional e melhora da qualidade de vida. O maior alívio da dor obtido pela intervenção cirúrgica ocorre quando a cirurgia é realizada nos primeiros três anos após o início dos sintomas, especialmente se não houve uso prolongado de analgésicos opioides antes da cirurgia. De modo geral, as intervenções cirúrgicas podem ser divididas em dois grandes grupos: derivações (pancreatojejunostomia) e ressecções, sendo preferíveis as primeiras (principalmente quando os ductos estão dilatados) em relação às últimas devido à maior preservação do parênquima pancreático. É importante ressaltar que se o tratamento clínico é ineficaz dentro de um período de tempo limitado, não se deve postergar a terapia mais invasiva, cirúrgica ou endoscópica.

PSEUDOCISTOS DO PÂNCREAS

Uma variedade de complicações anatômicas pode se desenvolver na PC secundária aos efeitos locais da inflamação ou fibrose glandular. Uma das complicações anatômicas comuns é o desenvolvimento de pseudocistos pancreáticos, que podem se desenvolver em 10% a 40% dos pacientes durante a vida. Dependendo da localização e tamanho, os pseudocistos podem levar

à obstrução da saída gastroduodenal e/ou obstrução biliar. Se eles se tornarem sintomáticos, a intervenção endoscópica usando a cistogastrostomia e a colocação de *stents* é geralmente preferida à intervenção cirúrgica como primeiro passo. Entretanto, um dos grandes desafios para o adequado manejo das lesões císticas pancreáticas é a distinção entre os pseudocistos e as neoplasias císticas pancreáticas (NCP).

Alguns dados podem sugerir que a lesão de fato é um pseudocisto e não uma NCP, como presença de calcificações parenquimatosas pancreáticas, atrofia glandular, anormalidades do sistema ductal, história prévia de pancreatite aguda ou de agudizações de doença crônica. Os exames de imagem também são críticos nesta diferenciação. A presença de comunicação do cisto com o sistema ductal pancreático e/ou sua localização extrapancreática sugerem fortemente um pseudocisto, uma vez que as NCP situam-se dentro do pâncreas. A presença de septações sugere uma NCP em detrimento de um pseudocisto. A ultrassonografia endoscópica com a aspiração do conteúdo dos cistos trouxe grandes contribuições para o diagnóstico diferencial das lesões císticas pancreáticas com uma morbidade relativamente pequena. O líquido intracístico dos pseudocistos possui altos níveis de amilase e baixos níveis de marcadores tumorais, como o antígeno carcinoembrionário (CEA), ao passo que nas NCPs o líquido intracístico mostra baixos níveis de amilase, mas altos níveis de CEA e presença de mucina, quando a lesão é de origem mucinosa.

Com o diagnóstico de pseudocisto estabelecido, aqueles com mais de 6 semanas de evolução (crônicos) devem ser tratados se sintomáticos ou se evoluem com com-

plicações, como infecção, sangramento, obstrução gastroduodenal ou biliar. Sugere-se também que, quando o diâmetro for >5,5 cm, mesmo que assintomáticos, se não houver resolução espontânea dentro de 3-6 meses, intervenção específica deve ser considerada pelo risco de complicações destes pseudocistos.

A terapia endoscópica permanece como a abordagem de escolha para o tratamento de pseudocistos crônicos. A drenagem transpapilar é preferida em pseudocisto <6 cm e localizado na cabeça ou no corpo do pâncreas comunicante com o ducto pancreático principal. Em pseudocistos localizados próximos à parede gástrica ou duodenal, a drenagem transmural guiada por ecoendoscopia com inserção de vários *stents* de plástico duplo-pigtail é o procedimento de eleição. Neste caso, os *stents* devem permanecer até a resolução do cisto e, no mínimo, durante dois meses.

TROMBOSE DA VASCULATURA ESPLÂNCNICA

A trombose da vasculatura esplâncnica (veias porta, esplênica e mesentérica superior) pode se desenvolver em até 20% dos pacientes e é sentida como sendo principalmente uma consequência da inflamação local próxima aos leitos vasculares. O uso da anticoagulação não foi rigorosamente estudado, mas geralmente não é recomendado, principalmente se houver alterações vasculares crônicas, como colateralização.

DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA

A combinação osteopenia e osteoporose está presente em cerca de 65% dos pacientes com PC. Esta alta prevalência tem relação com a presença de fatores de risco compar-

tilhados entre a PC e a doença óssea metabólica (DOM), como exemplo o tabagismo e uso excessivo de álcool. Além disso, pode ser explicada ainda pelo processo inflamatório sistêmico crônico, o qual provoca a liberação de citocinas que estimulam a reabsorção óssea e a deficiência de vitamina D, presente principalmente naqueles que desenvolvem IEP. No momento não existem diretrizes que recomendam a triagem da DOM na pancreatite crônica, porém esses pacientes cursam com risco aumentado de fratura por fragilidade, sendo que a realização de uma densitometria óssea para triagem inicial parece ser uma conduta razoável. O tratamento é semelhante ao da população geral com DOM, de forma que recomenda-se cessar o tabagismo, realizar atividade física, suplementação de carbonato de cálcio, vitamina D e, quando indicado, o uso de bifosfonados. Dados não controlados sugerem que o uso de PERT pode potencialmente reduzir o risco de fraturas em indivíduos com PC, mas são necessários mais estudos para seu uso de forma universal.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:2032-5.

Chebli JM, de Souza AF, Gaburri PD, et al. Prevalence and pathogenesis of duodenal ulcer in chronic alcoholic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:71-74.

Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines *Pancreas.* 2014; 43(8):1143-62.

Dani, R. Cistos do pâncreas. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. *Conduas em Gastroenterologia.* Editora Revinter, 2004. 636-46.

- Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018; 18(8):847-54.
- Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47(1):95-106.
- Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(5):349-54.
- Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb; 12(2): 219-28.
- Elmunzer BJ. Endoscopic Drainage of Pancreatic Fluid Collections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(12):1851-63.
- Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1282-1291.
- Hart PA, Conwell DL. Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(1): 49-55.
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Büfler P, Dathe K, et al. Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 53:1447-95, 2015.
- Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016;16:164-180.
- pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1447-95.
- Issa Y, Bruno MJ, Bakker OJ, Besselink MG, Schepers NJ, van Santvoort HC, et al. Treatment options for chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11: 556-64, 2014.
- Ito T, Ishiguro H, Ohara H, Kamisawa T, Sakagami J, Sata N, et al. Evidence- based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol* 51: 85- 92, 2016.
- Jalal M, Campbell JA, Hopper AD. Practical guide to the management of chronic pancreatitis. *Frontline Gastroenterology* 2019; 10: 253-60.
- Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016; 387(10031): 1957-66.
- Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med Clin N Am* 2019; 103 (1): 153-62.
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Büfler P, Dathe K, et al. Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 53:1447-95, 2015.

Rubens Basile
José Galvão-Alves

INTRODUÇÃO

O avanço nos métodos de avaliação abdominal por imagem tem permitido diagnosticar, com maior frequência, as lesões císticas pancreáticas que, na maioria dos casos, constituem achado incidental em pacientes assintomáticos ao realizarem o exame (US, TC ou RM) por uma outra causa qualquer.

A real prevalência ainda é pouco conhecida (2,4% a 13,5%) e depende não somente do método de imagem adotado e do perfil da população estudada (ocorre um aumento da prevalência com a idade, podendo chegar a 40% nos pacientes acima de 70 anos), mas de variáveis como a técnica do exame, a experiência e a diligência dos examinadores.

As lesões císticas pancreáticas representam um desafio ao gastroenterologista decorrente das várias possibilidades diagnósticas, dificuldades no seu diagnóstico, identificar lesões com potencial de malignidade e manejo terapêutico.

Podem ser classificados como:

- Não neoplásico – pseudocistos

- Neoplásico – sendo os mais prevalentes: cistoadenoma seroso, neoplasia cística mucinosa, neoplasia mucinosa papilífera intraductal (NMPI), neoplasia sólido papilar, tumor cístico pancreático neuroendócrino (Tabela 30.1).

PSEUDOCISTOS

São as principais lesões císticas do pâncreas, responsáveis por 50% a 70% dos casos. O pseudocisto pancreático pode ser definido como uma coleção organizada, rica em enzimas pancreáticas, que surge como consequência e permanece após um episódio de pancreatite aguda ou mais comumente na doença pancreática crônica alcoólica (30% a 40%).

História e exame clínico sugestivo de pancreatite crônica, associados a achados característicos como calcificações pancreáticas, atrofia glandular, ducto pancreático em rosário e coleção peripancreática exclusivamente líquida com mais de quatro semanas de evolução em exame de TC ou RM, sugerem fortemente o diagnóstico de pseudocisto.

A maioria dos pseudocistos pancreáticos se resolve, espontaneamente, em até 67% das vezes, não sendo o tamanho e o tempo do diagnóstico capazes de indicar o potencial de resolução ou risco de complicações dos mesmos. O risco de complicações graves em pseudocistos assintomáticos tem sido referido como menor que 10%. As principais complicações são a infecção do pseudocisto, das vias biliares, obstrução pilórica, ruptura para a cavidade peritoneal livre ou trombose vascular levando à hipertensão portal segmentar. A erosão para vasos adjacentes pode causar um pseudoaneurisma, ou mesmo hemorragia importante para o trato gastrointestinal, ou para a cavidade peritoneal.

O tratamento atual dos pseudocistos sugere conduta expectante, exceto se apresentarem sintomas ou complicações. Estes sintomas geralmente estão relacionados com um efeito de massa do pseudocisto ou com a resposta inflamatória associada. Eles incluem dor abdominal, saciedade precoce, perda de peso e febre persistente.

Quando indicado, os pseudocistos podem ser tratados por drenagem endoscópica, cirúrgica (laparoscópica ou aberta) ou percutânea, sendo esta última reservada a pacientes de alto risco cirúrgico. Não está claro na literatura qual o melhor método de drenagem destes cistos.

NEOPLASIAS CÍSTICAS

As neoplasias císticas do pâncreas representam um conjunto de lesões com possível potencial maligno, com características clínicas variadas. Podem ser predominantemente líquidas ou resultar da degeneração líquida de um tumor sólido. O maior desafio

na avaliação das neoplasias císticas do pâncreas é identificar lesões com potencial de malignidade (Tabela 30.1).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos cistos pancreáticos são assintomáticos e são descobertos incidentalmente na imagem de diagnóstico realizada por um sintoma ou razão não relacionada. Em uma minoria de casos, a apresentação inicial pode ser devido a um cisto sintomático, manifestando-se como pancreatite aguda, sangramento, icterícia ou massa palpável. Em pacientes com cisto sintomático, a dor é a manifestação mais comum. A dor pode alertar o médico para uma maior probabilidade de malignidade, exceto nos pseudocistos pós-pancreatite, e o risco de malignidade pode estar relacionado com a duração dos sintomas. Outros sintomas incluem icterícia, náusea e vômitos secundários à compressão do estômago, ou obstrução da saída gástrica provocada pela compressão extrínseca do lúmen duodenal.

CISTOADENOMA SEROSO

Os cistoadenomas serosos representam de 1% a 2% das neoplasias pancreáticas exócrinas e 25% das neoplasias císticas. São tumores benignos mas que, muito raramente, podem apresentar transformação maligna (1% dos casos). Ocorrem mais frequentemente em pacientes do sexo feminino, a partir da sexta década de vida, sendo assintomático na maioria dos casos. Em geral é um tumor de pequeno tamanho (menores que 2 cm), composto de microcistos, geralmente unifocais, e podem estar localizados na cabeça, no corpo e na cauda do pâncreas.

São comuns com a síndrome de Von Hippel-Lindau e habitualmente não se comunicam com o sistema ductal, apresentando evolução lenta, mas podem aumentar progressiva e vagarosamente de tamanho sem causar sintomas.

O acompanhamento clínico e não invasivo da lesão é a conduta recomendada, já que o potencial de malignização é muito raro.

NEOPLASIA CÍSTICA MUCINOSA

Estas neoplasias são compostas por células colunares produtoras de mucina e são chamadas também de cistoadenomas mucinosos. Acometem mais comumente as

mulheres acima de 60 anos, geralmente são macrocísticos e seu tamanho pode variar de 4 a 20 cm, mais comumente localizados no corpo e cauda do pâncreas. Podem evoluir para a malignidade em 1/3 dos pacientes.

Apesar de ser indicado tratamento cirúrgico para todos os pacientes, alguns autores admitem manejo conservador principalmente em pacientes com idade avançada e com comorbidades e em lesões pequenas < 3cm. Quando a opção é o tratamento conservador, ainda não estão estabelecidos a periodicidade de acompanhamento (semestral ou anual) e o modo pelo método de imagem (US, TC, RM ou Ecoendoscopia).

Tabela 30.1 – Classificação histológica revisada da OMS das neoplasias císticas pancreáticas

Classe	Grupo	Subgrupos	Tipo
Neoplasia cística serosa (NCS)	1 Cistoadenoma seroso	a) adenoma microcístico seroso	Benigno
		b) adenoma oligocístico seroso	
	2 Cistoadenocarcinoma seroso		Maligno
Neoplasia cística mucinosa (NCM)	1 Cistoadenoma mucinoso		Benigno
	2 Neoplasia cística mucinosa	a) Baixo grau	<i>Bordeline</i>
		b) Alto grau*	Carcinoma <i>in situ</i>
3 Cistoadenocarcinoma mucinoso	a) Não invasivo	Maligno	
	b) Invasivo		
Neoplasia Mucinoso Papilífera Intraductal (NMPI)	1 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal	a) Baixo grau	<i>Bordeline</i>
		b) Alto grau*	Carcinoma <i>in situ</i>
	2 Carcinoma papilar intraductal mucinoso	a) Não invasivo	Maligno
b) Invasivo			
Tumor pseudopapilar sólido	1 Tumor pseudopapilar sólido		<i>Bordeline</i>
	2 Carcinoma pseudopapilar sólido		Maligno

© World Gastroenterology Organisation, 2019

NEOPLASIA MUCINOSA PAPILÍFERA INTRADUCTAL

A neoplasia mucinosa papilífera intraductal (NMPI) é uma neoplasia intraductal de mucina também considerada como lesão pré-maligna. Cerca de 30% a 40% das lesões císticas pancreáticas são NMPI e ocorrem entre a 6ª e 8ª década de vida. A maioria das NMPIs localiza-se na cabeça do pâncreas, podendo ocorrer em outros locais e ocasionalmente envolver todo o sistema ductal pancreático até lesões multifocais. São divididos, conforme sua origem, em ducto principal ou ductos secundários. Tal diferenciação é importante, pois está relacionada ao risco de malignização. A apresentação em ductos secundários evolui com menor frequência para câncer invasivo do que quando comparada à que acomete o ducto pancreático principal.

Na abordagem da NMPI devemos ficar atentos para a presença de sinais de alarme para o acompanhamento das lesões: cistos > 3 cm com paredes espessadas, nódulos intramurais, ducto principal entre 5-9mm, abrupta mudança no calibre do ducto principal e linfadenomegalia (Tabela 30.2).

Pacientes com NMPI de ducto principal ou misto têm risco de malignidade em torno de 70% e o manejo ideal é a cirurgia para todas as lesões sintomáticas em pacientes com boas condições clínicas.

As lesões localizadas em ramos ductais secundários, assintomáticas, < que 3 cm e sem componentes sólido, possuem menor risco de progressão, sendo a melhor conduta o acompanhamento em intervalos semestrais ou anuais.

NEOPLASIA SÓLIDO PAPILAR

Também incomuns, representam menos de 5% de todas as lesões císticas do pân-

creas. Acometem principalmente pacientes do sexo feminino, na terceira década de vida. Podem ser encontrados em qualquer área do pâncreas, sendo a cauda a região mais frequentemente acometida. Tendem a crescer lenta e gradualmente, período ao longo do qual os pacientes permanecem assintomáticos. O tumor pode tornar-se volumoso, atingindo até o tamanho de 10 cm de diâmetro. A maioria dos casos é de caráter benigno, mas a malignidade pode estar presente em até 15% dos casos.

O prognóstico da neoplasia sólido papilar tende a ser bom e pela dificuldade em diferenciar as formas benignas daquelas com grau de malignidade, recomenda-se ressecção cirúrgica em todos os casos.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS CÍSTICOS

Os tumores neuroendócrinos císticos representam cerca de 2% dos cistos pancreáticos. Incide igualmente nas mulheres bem como nos homens, geralmente entre a 5ª e 6ª década de vida, e habitualmente é um tumor não funcionante, o que torna o diagnóstico muitas vezes difícil.

ECOENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA COM PUNÇÃO POR AGULHA

É um exame extremamente útil na avaliação de imagens císticas do pâncreas principalmente quando sua etiologia se mantém indefinida apesar de dados epidemiológicos, história clínica e exames de imagem (TC ou Colangiopancreatossintescopia). A punção ecoguiada tem a finalidade de melhor diferenciar as várias formas de lesões císticas pancreáticas e seus potenciais de malignidade, bem como a análise do líquido intracístico para avaliação citológica e estudo de marcadores tumorais (Tabela 30.3).

Tabela 30.2 – Diferenciação dos cistos pancreáticos em relação ao grau de risco de malignidade

Características presentes	Risco de malignidade	
	Risco baixo	Risco alto
O paciente é sintomático	Não	Sim
Tamanho do ducto pancreático principal	< 5 mm	≥ 10 mm Preocupante se 5-9mm
Linfoadenomegalia	Não	Sim
Alteração do calibre do ducto pancreático principal	Nenhum	Abrupto
Presença de um nódulo mural	Não	Sim
Há reforço de um componente sólido	Não	Sim
Paredes espessadas	Não	Sim
Tamanho do cisto	< 3 cm	≥ 3 cm
	Evidência mais forte se < 2 cm	

Tabela 30.3 – Análise do líquido cístico

	Pseudocisto	CAS	NCM	NMPI
Mucina	↓	↓	↑	↑
CEA	↓	↓	↑	↑
Amilase	↑	↓	↓	↓
CA 19.9	↓	↓	↑	↑

CAS – Cistoadenoma Seroso, NCM – Neoplasia Cística Mucínica, NMPI – Neoplasia Mucínica Papilífera Intraductal

CONCLUSÃO

A pergunta: “Ao encontrar um cisto pancreático, o que fazer?” merece uma análise crítica cuidadosa.

Em sua maioria por tratar-se de um incidentaloma dos métodos de imagem (US, TC ou RM) a primeira dificuldade é dar ciência ao paciente da necessidade e importância de ser bem avaliada a etiologia deste achado. Um cisto com história prévia ou recente de pancreatite aguda, crônica ou trauma abdominal nos obriga descartar a causa mais fre-

quente – um pseudocisto. No entanto, o que costumamos receber é um cisto verdadeiro cuja dúvida é se é benigno, potencialmente maligno ou já maligno. Em se tratando de um cisto benigno, ou pseudocisto não complicado e assintomático a conduta é o acompanhamento periódico e não tão frequente.

No outro extremo, o cisto maligno bem exemplificado no Cistoadenocarcinoma, a conduta obrigatória é a cirurgia, desde que haja condição adequada e possibilidade terapêutica.

O maior desafio recai sobre os cistos potencialmente malignos, caracterizados em especial pela presença de mucina. Estes são subdivididos em dois grandes grupos: o primeiro os que se comunicam ou se originam dos ductos pancreáticos – Neoplasia Mucínica Papilífera Intraductal (NMPI) e o segundo os Cistoadenomas Mucinosos Parenquimatosos. Em relação às Neoplasias intraductais, aquelas de ducto principal têm muito maior potencial de malignização do que as de ductos secundários, portanto têm que ser mais avaliadas, puncionadas e em pacientes com boas condições clínicas em sua maioria ressecadas. O evoluir dos métodos avaliativos – Colangio-RM e Ecoendoscopia – facilitou o acompanhamento mas a conduta cirúrgica por vezes ainda nos coloca frente a decisões não tão fáceis. Pessoalmente achamos que o acompanhamento deve iniciar-se a cada 6 meses na NMPI de ramo principal e a cada 12 meses na de ramos secundários. Em cistos, pelo tamanho, passíveis de punção optamos por esta em sua maioria, em especial no primeiro exame.

Pacientes com menos de 70 anos, saudáveis, sem comorbidades graves temos uma tendência especial à terapêutica cirúrgica.

Este tema não se esgota, pois está em plena ebulição na literatura mundial.

BIBLIOGRAFIA

- Del Chiaro, M. et al. European Experts Consensus Statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45:703–711.
- Elta G, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464-479.
- Eulalio, JMR. Como avaliar e tratar o pseudocisto pancreático. II Diretriz Brasileira em Pancreatite Crônica e Artigos Comentados. *GED Gastroenterol Endosc Diges* 2017;36 (Supl.1):46-55.
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804.
- Galvão-Alves J et al. Pancreatite crônica. *Gastro Gerais Pot-Pourri em Gastroenterologia*. Federação Brasileira de Gastroenterologia. 2016; 15:159-82.
- Galvão-Alves J, Galvão MC, Basile R, Rodrigues RRH. Neoplasias císticas do pâncreas. *Temas de atualização em gastroenterologia*. 2015;34:379-384.
- Guarita DR, Costa MZG. Cistos pancreáticos: esqueço, acompanho ou indico ressecção? O gastroenterologista clínico desvendando mistérios. *Federação Brasileira de Gastroenterologia*. 2019;(13):131-138.
- Guarita DR, Mott CB, Cerri GG, Betarello A. Spontaneous remission of pancreatic cysts in patients with chronic pancreatitis. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1989;44:227-231.
- Huijgevoort NCMV, del Chiaro M, Wolfgang CL et al. *Gastroenterology & Hepatology Reviews*. 2019;16:676-689.
- Katz MHG et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach. *J Am Col Surg*. 2008; 207 (1) 106-120.
- Malagelada J, Guda N, LeMair A et al. WGO Global Guideline: Pancreatic cystic lesions. 2019;1-24.
- Tanaka M, del Castillo CF, Kamisawa T et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-753.
- Tatagiba TA, Luna OB, Neoplasia cística do pâncreas. *Temas de atualização em gastroenterologia*. 2014;19:207-218.
- Vege SS, Ziring N, Jain R, Moayyedi P. American Gastroenterological Association guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148 (4):819-822.

Artigos especiais

Sender J. Miszputen

INTRODUÇÃO

A prática clínica demonstra que o tratamento das duas principais doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), representa um verdadeiro desafio para o médico. Diferenças individuais na sua evolução¹, de certa forma imprevisível e respostas particularizadas às terapias medicamentosas e cirúrgicas, dificultam antever o sucesso de qualquer esquema utilizado na sua conduta terapêutica. Esse comportamento das DII recomenda que o doente se submeta a revisões periódicas, pela avaliação clínica e de exames complementares, cabendo ao médico decidir por sua manutenção ou mudanças, tendo sempre como maior objetivo interferir na história natural da doença,

No passado, não tão distante, o controle dos sintomas era suficiente para considerar a doença em remissão, servindo, até então, como um dos poucos parâmetros para a interpretação do resultado terapêutico. O acompanhamento desses doentes, associado à melhora dos métodos de investigação, mostrou que a remissão clínica era importante sim, porém menos consistente

do que se imaginava, quando confrontada, ao mesmo tempo, com os achados nos procedimentos de imagem, principalmente endoscópicos, com os quais ela nem sempre guardava correlação. A partir dessa constatação, emergiu, como propósito mais abrangente, o chamado tratamento além dos sintomas, tendo na cicatrização das lesões seu maior alvo^{2,3}.

Embora na prática, habitualmente, a prescrição costume seguir uma sequência terapêutica, conhecida como *step up*, é preciso sempre considerar a inexistência de um esquema que venha a ser igualmente eficaz para todos os doentes. Essa expectativa obriga a decisões, de preferência individualizada e modificada nos momentos adequados, para que alcancem o maior número de seus objetivos: promover e sustentar a remissão dos sintomas intestinais e aqueles associados de outros sistemas, eliminar e evitar complicações, manter a qualidade de vida, o estado nutricional, a integridade anatômica e fisiológica do canal alimentar⁴, a cicatrização das lesões dos segmentos comprometidos pela doença e, se possível, remissão histológica⁵, resultados

considerados fundamentais para minimizar as recidivas da inflamação, a necessidade de hospitalização e a indicação de cirurgia^{6,7,8}.

Ainda que o arsenal terapêutico para as DII seja composto de fármacos de diferentes classes, segundo seus mecanismos de ação, desde os que oferecem maior segurança, menos sujeitos a efeitos secundários, mas com poder anti-inflamatório limitado, até aqueles mais agressivos, acompanhados de maior risco, porém mais efetivos, nem todos os doentes atingirão a remissão clínica em alguma etapa da sua evolução e, principalmente, a cicatrização da mucosa inflamada.

Mas, sem dúvida, o progressivo conhecimento que foi sendo adquirido sobre os elementos envolvidos na etiopatogenia das doenças inflamatórias intestinais, caso das respostas da imunidade inata e adquirida, acabou se constituindo no grande gatilho que permitiu o desenvolvimento de novos compostos, mais eficazes em promover e sustentar a remissão da atividade da doença sem necessidade de corticoterapia prolongada ou repetitiva^{9,10} e com menores efeitos sistêmicos. O maior exemplo dessa mais recente fase farmacológica das DII deve ser creditado à descoberta dos medicamentos biológicos, ainda no final do século passado, com expectativas que pudessem interferir nas diferentes etapas da resposta imunoinflamatória intestinal, responsáveis pelo desencadeamento e manutenção crônica da inflamação. Atualmente, um grupo variado de fármacos com essas propriedades já se encontra disponível para seu emprego rotineiro. Embora de alto custo, os biológicos, se comparados com os medicamentos convencionais, são responsáveis pelo maior índice de cicatrização das lesões inflamató-

rias intestinais^{11,12}, evitando complicações, hospitalizações e cirurgias, o que resulta em melhor qualidade de vida para o doente e importante economia para os sistemas de atenção à saúde¹³.

QUANDO USAR?

A falta ou perda da resposta, a intolerância ou os efeitos adversos significativos aos tratamentos convencionais, desde sua prescrição inicial ou durante a evolução das DII, impõem revisões da estratégia terapêutica, com indicação para os medicamentos de origem biológica^{14,15}. Uma segunda indicação diz respeito aos casos cuja gravidade clínica requeira imediato controle sintomático, com base nos clássicos índices CDAI para DC e o escore de Mayo, incluindo o subescore endoscópico, para RCU. Estes índices foram desenvolvidos para avaliar o grau de atividade num determinado momento da evolução dessas doenças e são largamente utilizados pelos especialistas, embora a correlação do CDAI com a inflamação da mucosa na DC seja considerada pobre^{16,17}.

Ainda que a maioria dos algoritmos de tratamento das DII se proponha a considerar alguma classificação dos doentes de acordo com a gravidade da doença, não existe uma definição formal ou de consenso sobre como caracterizar as formas de sua apresentação em leve, moderada ou grave. Por outro lado, também não é usual, para guiar decisões terapêuticas, avaliar sua gravidade no longo prazo, o que parece ser também uma necessidade, já que ambas as doenças tendem a ser progressivas em muitos casos. Um grupo multinacional¹⁸ aborda essa questão, sugerindo que nesta análise sejam levados em consideração três aspectos para eles relevantes:

1. Impacto da doença no paciente: sintomas, efeitos autorrelatados, qualidade de vida e grau da incapacitação.
2. O ônus relacionado à extensão, localização e gravidade do envolvimento intestinal em determinado momento.
3. Curso da doença, incluindo alterações estruturais.

Segundo essa proposta, as diferentes medidas não seriam mutuamente exclusivas e a correlação e inter-relação entre elas não necessariamente proporcionadas.

A evolução relatada pelo doente parece ter grande destaque nessa avaliação, parâmetro que poderá vir a tornar-se parte dos objetivos primários requeridos pelas Agências Reguladoras para aprovação de medicamentos indicados para as DII¹⁹. Embora não haja nenhum instrumento formal validado para essa finalidade, reconhece-se que os dados informados no diário utilizado pelo doente para o cálculo do CDAI nos ensaios clínicos, por exemplo, continuam apropriados²⁰.

Os autores insistem que a atividade calculada da doença deva ser distinguida da sua gravidade, ainda que ela possa contribuir para esta interpretação, tanto pelos sintomas quanto pelo impacto na qualidade de vida referida pelo doente. Citam exemplos dos casos de DC estenótica de íleo, com muitos sintomas e pequena extensão do processo inflamatório ou aqueles corticodependentes com altos índices de atividade inflamatória, previsão de curso moderadamente complicado, mesmo com um peso inflamatório mínimo.

BIOLÓGICOS NA RETOCOLITE ULCERATIVA

A escolha do esquema terapêutico deverá considerar não só a extensão do pro-

cesso inflamatório e seu grau de gravidade aferidos na colonoscopia, como também o prognóstico representado pelo risco embutido nesses achados, definido quanto à probabilidade da necessidade de hospitalização ou cirurgia. Encaixam-se como de alto risco os casos com doença extensa, úlceras profundas e sinais sistêmicos como anemia, hipoalbuminemia, proteína C-reativa e hemossedimentação elevadas²¹. Diferentemente da doença de Crohn, os sintomas da retocolite tendem a se correlacionar com a atividade inflamatória observada na colonoscopia. Entretanto, é bom insistir que mesmo os doentes assintomáticos, mas com inflamação grave reconhecida no procedimento endoscópico, devem ter seu tratamento otimizado ou permutado por fármaco de outra classe²¹. Cerca de 15% dos casos de RCU são classificados com doença grave no momento do diagnóstico²².

1. ANTI-TNF α

Infliximabe (IPX), adalimumabe (ADA) e golimumabe, anticorpos monoclonais, antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), uma das principais citocinas promotoras da inflamação, estão indicados para as formas moderada a grave e doentes de alto risco de RCU, tanto como tratamento de indução quanto de manutenção²³⁻²⁸.

Combinação do IFX com azatioprina (AZA) aumenta os índices de remissão e de cicatrização da mucosa na RCU, quando se comparam esses resultados com ambas as drogas em separado. No estudo UC-SUCCESS, que envolveu 239 doentes, houve significativo aumento no número de casos que atingiram a remissão livre de corticosteroides (39,7% dos que receberam o tratamento combinado, contra 23,7% com AZA e 22,1%

com IFX isoladamente), no tempo de duração do acompanhamento (16 semanas). A cicatrização da mucosa foi observada em 63% dos doentes do grupo da dupla terapia, 55% nos que receberam IFX e 37% nos com AZA, ambos em monoterapia²⁹. Outros autores confirmaram a validade desses resultados no longo prazo, quando da associação deste biológico com o tiopurínico³⁰⁻³². Lembrar que esta associação aumenta o risco de infecções adquiridas ou latentes³³.

Infliximabe - Foi o primeiro anticorpo anti-TNF α testado para o tratamento da RCU³⁴, em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados, considerados pivotais. Os autores compararam os resultados deste biológico com placebo em uma grande população de doentes com formas moderada à grave de RCU (ACT 1 ACT 2), que haviam sido tratados e não respondido ou tiveram intolerância aos aminossalicilatos, corticosteroides ou imunossupressores, analisando resposta, remissão clínica e evolução endoscópica. Duas doses infusionais foram testadas: 5mg/kg e 10mg/kg de peso, ministradas nas semanas 0, 2 e 6, como fase de indução, e posteriormente a cada 8 semanas, como manutenção. A duração do ensaio ACT 1 foi de 54 semanas e do ACT 2 de 30 semanas, sendo a avaliação dos resultados baseada no escore clínico-endoscópico da Clínica Mayo. Ambas as doses mostraram taxas de resposta clínica e remissão estatisticamente superiores às observadas no grupo placebo, nos dois períodos, assim como a cicatrização da mucosa pelas avaliações endoscópicas foi significativamente mais frequente nos doentes que receberam IFX, em comparação com o placebo. Foi possível descontinuar os corticosteroides e, ainda

assim, manter a remissão clínica em boa parte dos casos. Estes ensaios definiram a importância do anti-TNF no tratamento dos doentes com RCU moderada a grave, que não haviam respondido aos medicamentos convencionais, à melhor dose (5mg/kg) e à oportunidade de manter a remissão clínica e endoscópica no longo prazo sem a necessidade dos esteroides.

Ficou demonstrado em publicação posterior, utilizando a casuística dos protocolos ACT 1 e ACT 2, que as mais altas taxas de resposta, remissão e cicatrização das lesões, nas semanas 30 e 54, haviam ocorrido entre os doentes que evoluíram com a maior concentração sanguínea da droga, durante o tratamento com IFX³⁵.

O IFX é recomendado para as formas graves da colite ulcerativa, conhecidas como fulminantes³⁶, incluindo a complicação do megacólon tóxico, nos doentes que não tenham controlado seu quadro clínico após tentativa com corticosteroides ou ciclosporina pela via endovenosa. O objetivo maior nestas situações é evitar a progressão da doença para a indicação da colectomia de urgência. Recente estudo propõe escalonamento acelerado do IFX (3 doses num período médio de 24 dias) nesta condição de gravidade, por ter conseguido reduzir o índice de colectomia para 7% durante a fase de indução, comparado com o de 40% nos pacientes que receberam as mesmas doses, seguindo os intervalos de tempo regularmente recomendados³⁷.

Adalimumabe – Foi o segundo anticorpo monoclonal anti-TNF α disponível para o tratamento das DII. Totalmente humano, o que lhe confere menor poder imunogênico, foi avaliado nos estudos pivotais ULTRA 1³⁸, ULTRA 2^{24,39} e após 4 anos de acom-

panhamento pelo ULTRA 3²⁵. No ULTRA 1, ensaio multicêntrico, randomizado e controlado, avaliou-se sua eficácia, inicialmente incluindo 186 doentes com formas moderada e grave de RCU, testando-se as doses de 160mg na semana 0, 80mg na semana 2 e 40mg nas semanas 4 e 6. O segundo grupo foi medicado com placebo. A maioria dos doentes encontrava-se em uso de corticosteroides e/ou imunossupressores, sem melhora. A pesquisa foi estendida para mais 390 doentes, tratados com adalimumabe (ADA), nas mesmas datas, com injeções de 80mg na semana 0 e 40mg nas semanas 2, 4 e 6. Os índices de remissão na semana 8 foram estatisticamente melhores no grupo que recebeu maiores doses (18,5%) contra 10,0% no de doses menores e 9,2% no grupo placebo, o mesmo ocorrendo, numericamente, com a resposta clínica, quando comparados ao grupo placebo. Embora a cicatrização da mucosa também tenha sido superior, não alcançou significância estatística³⁸.

A investigação com ADA teve sequência com outro ensaio multicêntrico (ULTRA 2), randomizado e duplo-cego, placebo-controlado, envolvendo 494 doentes com RCU moderada a grave, em tratamento com corticosteroides ou imunossupressores, estratificando, nesse estudo, um grupo de doentes que já havia sido tratado com antagonistas do TNF α . Com doses de 160mg na semana 0, 80mg na semana 2, seguindo-se 40mg a cada 2 semanas, o objetivo primário era avaliar os índices de remissão na semana 8 e, no longo prazo, na semana 52. No total dos que receberam a droga, a remissão na semana 8 situou-se em 16,5% e 9,3% no grupo placebo e ao final das 52 semanas, 17,3% e 8,5%, respectivamente.

Em relação aos doentes virgens de biológicos, a remissão na semana 8 foi melhor, 21,3% dos doentes tratados com a droga e 11% entre os que receberam placebo, enquanto na semana 52 os índices foram respectivamente de 22% e 12,4%. Os resultados para aqueles casos que já haviam sido expostos ao anti-TNF mostraram na semana 8 taxas de remissão menores, de 9,2% e 6,9%, comparando droga *versus* placebo, e na semana 52, 10,2% e 3%, respectivamente. Considerando a remissão endoscópica, os índices na semana 8 foram 41,1% para o grupo ADA e 31,7% para o placebo; na semana 52, estas taxas foram 25,0% e 15,4%, respectivamente. Os autores concluíram que o ADA mostrou sua superioridade em relação ao placebo em induzir e manter a remissão de doentes com RCU moderada a grave também no longo prazo, quando refratária aos salicilatos corticosteroides, imunossupressores e na falha do IFX³⁹.

Ensaio com prazo maior, manutenção com adalimumabe por 4 anos, nos doentes alocados nos estudos ULTRA 1, 2 e 3 demonstrou que a remissão, cicatrização da mucosa e melhora da qualidade de vida foram sustentadas durante todo o período, assim como baixas taxas de hospitalização e colectomia, não se detectando aumento dos riscos por todo o período analisado²⁵. Em publicação recente confirmou-se melhor evolução nos doentes com RCU moderada a grave, tratados com ADA como droga de manutenção, nos casos ainda virgens de anti-TNF: menor taxa de falha, de necessidade de escalonamento do biológico e de indicação de cirurgia⁴⁰.

É preciso comentar que, embora a formação de anticorpos anti-ADA possa ser

menor que a observada para o infliximabe, ela também ocorre. Portanto, tentar evitá-la com a utilização de um imunossupressor é válido também para este biológico^{41,42}, com todos os riscos implícitos nesta associação. Ainda assim, não há garantia de perda secundária de resposta também ao adalimumabe. Provavelmente, nestes doentes, como ocorre também para o IFX, os mecanismos da inflamação tenham outras vias de iniciação e manutenção, utilizando mediadores diferentes do TNF- α .

Golimumabe - Também é um anticorpo anti-TNF α , totalmente humano, da classe IgG1, de aplicação subcutânea. No ensaio conhecido como PURSUIT-SC, os resultados do tratamento com este biológico, na fase de indução, com doses de 200mg ou 400mg na semana 0 e 100mg ou 200mg na semana 2, identificaram resposta clínica, avaliada na semana 6, em 51,1% e 54,9% dos pacientes, respectivamente, contra 30,3% dos que receberam placebo, diferenças significantes para os dois grupos com tratamento ativo ($p < 0,0001$). Remissão clínica foi observada em 17,8%, 17,9% e 6,4% respectivamente. A cicatrização da mucosa ao final do estudo foi 42,3% com a menor dose de golimumabe e 45,1% com a maior ($p=0,014$), restando 28,7% para o grupo placebo ($p < 0,0001$)²⁶. Todos os pacientes eram virgens de biológicos.

Os respondedores desta fase foram seguidos, por 54 semanas, com 50mg ou 100mg a cada 4 semanas, randomizados e controlados com placebo. Entre os que usaram o medicamento não ocorreu diferença significativa quanto à manutenção da remissão clínica (23% e 27%) e $p=0,004$ na comparação com o placebo. Cicatrização da mucosa foi atingida em 41,7% e 42%

nos medicados com as respectivas doses e 26,6% nos doentes que receberam placebo²⁷.

Uma extensão desse ensaio para 2 anos, incluindo 195 pacientes, tratados com 50 ou 100mg, cada 4 semanas, por via subcutânea, concluiu pelo benefício do golimumabe, reconhecendo que 86% dos casos encontravam-se com inflamação leve ou inativa, 85,5% permaneciam sem corticosteroides e 62,2% mantinham alto índice de qualidade de vida⁴³.

Não há referências sobre a associação deste biológico com imunossupressores. No Brasil ele não está disponível para as DII, sendo de uso nas artrites reumatoide e psoriática e espondilite anquilosante.

2. ANTI-INTEGRINAS

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é uma glicoproteína expressa na superfície celular de linfócitos T e B circulantes, que interage com moléculas de adesão (M α CAM-1), presentes nas células endoteliais de vênulas pós-capilares⁴⁴, regulando tráfego de células sanguíneas dos vasos para o tecido, ampliando a inflamação.

Vedolizumabe - O vedolizumabe (VEDO), um anticorpo monoclonal humanizado, reconhece especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$, bloqueando seletivamente no intestino aquela ligação, impedindo a translocação de linfócitos ativados do sangue para o tecido, sem interferir com o deslocamento dessas células em outros órgãos, como ocorre com outro biológico dessa classe, natalizumabe. É o único anti-integrina disponível no Brasil.

Em estudo randomizado e duplo-cego, controlado por placebo, 374 pacientes com RCU ativa e falha aos tratamentos anteriores, incluindo anti-TNFs, receberam vedolizumabe, 300mg por via venosa, nos

tempos 0 e 2 semanas, ou placebo, e um segundo grupo só o medicamento nos mesmos tempos. Os índices de resposta, avaliada na semana 6, foram 47,1% para o grupo droga e 25,5% no do placebo. Os respondedores mantiveram o tratamento por 52 semanas, subgrupados para doses mensais e a cada 8 semanas ou encaminhados para placebo. Remissão clínica após essa manutenção foi de 41,8% nos tratados a cada 8 semanas, 44,8% dos que receberam a droga mensalmente e 15,9% nos que trocaram o medicamento pelo placebo⁴⁵.

Metanálise confirmou que, em doentes com RCU moderada a grave, virgens de terapia biológica, o vedolizumabe apresentou eficácia semelhante à dos anti-TNFs para resposta e remissão da inflamação, quer na fase de indução, quer na de manutenção, com efeitos adversos, entre todos, menores que o placebo⁴⁶, o que o qualifica como uma alternativa de primeira linha aos anti-TNFs em doentes que apresentaram falhas com corticosteroides e imunossupressores e nos não respondedores primários ou secundários àqueles biológicos.

Estudo multicêntrico avaliou a eficácia do vedolizumabe 14 semanas após a fase de indução em doentes de RCU e DC com falha prévia aos anti-TNFs. Dos 273 casos que cumpriram o prazo do tratamento de 14 semanas após a fase de indução, 14,31% dos sujeitos com DC estavam em remissão e 51% haviam apresentado resposta, todos sem corticosteroides; entre os doentes com RCU, 36% atingiram critérios de remissão e 50% foram considerados respondedores, igualmente livres da corticoterapia⁴⁹. Esse grupo de doentes foi acompanhado por 1 ano e as taxas de remissão foram 27,2% para os portadores de DC e 40,5% para os de RCU⁵⁰.

De outro lado, a eficácia do VEDO tem sido questionada quanto ao benefício sobre as manifestações extraintestinais (MEI)⁴⁷ que acompanham, eventualmente, as DII⁴⁸, em razão da sua seletividade de ação no nível intestinal. Esse aspecto foi analisado nos mesmos 173 doentes com DC e 121 com RCU, acompanhados durante tratamento com essa anti-integrina durante 54 semanas, citados anteriormente. No final do estudo, entre os 47 doentes com artrites inflamatórias, 21 (44,7%) tiveram remissão completa, 10 (21,3%) ainda estavam com manifestações articulares e 16 (34%) descontinuaram o tratamento por falta de resposta. Dos 4 doentes com lesões cutaneomucosas, 3 evoluíram com remissão (75%). Mas, à semelhança dos anti-TNFs, houve casos de MEI incidentais durante o tratamento com a anti-integrina, artrites e psoríase. Concluíram os autores que o VEDO tem um potencial benefício no manuseio de doentes com DII e artropatias, especialmente nos que atingiram completa remissão da inflamação intestinal. Entretanto, pode estar limitado aos casos em que os sintomas articulares apareçam em paralelo e sejam de início recente⁵¹.

Quanto à segurança deste biológico, foram extraídos e integrados dados de seis ensaios, num total de 2.830 doentes, entre os quais infecções sérias estão referidas como infrequentes ($\leq 0,6\%$), nenhum caso de leucoencefalite multifocal progressiva e fatores de risco para infecções na RCU representados por falha no tratamento anterior com anti-TNF α e uso de analgésicos narcóticos e na DC idade jovem, corticosteroides e analgésicos narcóticos; $\leq 5\%$ tiveram reações infusionais e $< 1\%$ tiveram diagnóstico de alguma malignidade⁵².

BIOLÓGICOS NA DOENÇA DE CROHN

A evolução da doença de Crohn costuma ser, em geral, mais tumultuada que a da RCU, em razão de suas complicações, locais e sistêmicas, como fístulas, estenoses, má- absorção e abscessos cavitários, perianais ou perineais. Aqui também, a atividade, medida pelos índices CDAI ou de Harvey Bradshaw, não considera o impacto da doença referida pelo doente, qualidade de vida, incapacitação, localização, extensão e gravidade das lesões, dano estrutural e curso da doença, o que torna sua correlação com o estado de gravidade da inflamação muito limitada. A prescrição de qualquer biológico na DC também deveria se basear na gravidade do processo inflamatório, cuja definição envolve vários aspectos: sintomas de incapacitação, comprometimento da qualidade de vida, recidivas frequentes, lesões fistulizantes ou estenóticas irreversíveis com tratamento clínico convencional, necessidade frequente de corticosteroides e de cirurgia. Como incapacitações são citados: sintomas persistentes com duração cumulativa de mais de 12 meses, ressecção intestinal ou cirurgia de lesões perianais. Alguns grupos aceitam como critérios de gravidade: doença perianal complexa, ressecção de cólon ou de 2 ou mais segmentos do delgado, ou ainda retirada de delgado > que 50cm ou construção de ostomia. Essa característica evolutiva sugere que a utilização dos biológicos na DC tende a ser mais precoce, ainda que alguns fármacos da terapia convencional possam preceder sua indicação.

1. ANTI-TNF- α

Desde as primeiras publicações foi reconhecida a superioridade do efeito dos antagonistas do TNF- α na terapêutica das

formas moderada a grave da doença de Crohn⁵³⁻⁵⁵. Até então o tratamento dessa inflamação envolvia corticosteroides, seguidos de imunossupressores – azatioprina ou metotrexato, sendo o anti-TNF a última opção antes da indicação da cirurgia. Muitos especialistas ainda adotam esse esquema *step up*. O questionamento de que a entrada dos biológicos no arsenal terapêutico da doença de Crohn não modificou sua história natural e que não ocorreu diminuição das indicações de cirurgia, que continuam elevadas, provavelmente encontre uma explicação na subutilização dessas drogas ou seu emprego tardio⁵⁶. Nesse sentido, um estudo retrospectivo recente analisou a evolução dos doentes com DC tratados com anti-TNF, IFX ou ADA, estratificados quanto ao momento do início do biológico e sua repercussão sobre perda secundária da resposta e ressecções cirúrgicas. Sua conclusão foi que iniciar esse tratamento nos primeiros dois anos do diagnóstico reduz as taxas de cirurgia e perda de resposta que exigisse otimização do medicamento⁵⁷.

Infliximabe - Os ensaios ACCENT I⁵⁸ e ACCENT II⁵⁹, dois trabalhos pivotais sobre infliximabe em doentes com apresentação moderada a grave da DC, analisando, em tempo prolongado, 54 semanas, sua eficácia, com descontinuação de corticosteroides, demonstraram que a manutenção contínua da terapia tinha significativamente melhores resultados, quando comparada com sua ministração episódica, tanto na resposta quanto na remissão das formas luminal e fistulizante da doença. Esse biológico também comprovou seu benefício na rápida indução da cicatrização da mucosa, melhora na qualidade de vida dos doentes e menores taxas de hospitalização e cirurgias^{60,61}.

Vários trabalhos e revisões se seguiram confirmando sua eficácia e segurança⁶³.

Também para a doença de Crohn no formato de inflamação luminal, a combinação do infliximabe com azatioprina mostrou ser mais efetiva para induzir a remissão e cicatrização das lesões, sem necessidade de corticosteroides, que o IFX ou azatioprina em monoterapia, como demonstrado pelo estudo SONIC⁶². O tiopurínico teria como benefício primário reduzir a imunogenicidade do biológico e, conseqüentemente, a formação de anticorpos contra ele, diminuindo sua eficácia. O mesmo não ocorre com o metotrexato na comparação à eficácia do infliximabe isolado⁶⁴.

Adalimumabe – Já com a experiência adquirida com o anti-TNF que lhe antecedeu e o fato de ser produzido exclusivamente por soro humano pode-se afirmar que este biológico encontrou um amplo terreno para sua prescrição também na DC. Essa característica química poderia lhe conferir menor poder imunogênico e não necessitar de imunossuppressores para manter sua eficácia. Um segundo aspecto a considerar seria sua via de ministração – subcutânea, facilitando a aplicação do medicamento em nível ambulatorial, até mesmo por autoaplicação. Restava ainda a possibilidade de servir como alternativa para os casos em que houvesse perda de resposta ou intolerância ao infliximabe^{65,66}.

Como ensaio pivotal, randomizado e controlado por placebo, avaliou-se em doentes com apresentação moderada ou grave de DC, virgens de anti-TNF, a eficácia do adalimumabe, com diferentes doses, no sentido de estabelecer o melhor esquema que induzisse a remissão. Comprovou-se sua superioridade em relação ao placebo e definiu-se o regime medicamentoso mais eficaz

(Estudo CLASSIC I)⁶⁷, aplicado no estudo que avaliou sua eficácia na fase de manutenção (CLASSIC II)⁶⁸. Logo em seguida foram analisadas a resposta clínica e a remissão com esse biológico no longo prazo (estudo CHARM)⁶⁹, concluindo os autores que os doentes que haviam respondido ao esquema semanal ou quinzenal na indução com ADA estavam entre os casos que mantiveram, em maior número, sua remissão, durante as 56 semanas de duração da pesquisa.

Outros trabalhos envolvendo prazos mais extensos, a partir do estudo CHARM buscaram avaliar e confirmar a remissão sustentada e a cicatrização da mucosa com ADA^{39,70-72}.

Em publicação recente foram analisados seis estudos anteriores que examinaram eficácia, farmacocinética e segurança da associação do adalimumabe com imunossupressor, comparados com o biológico em monoterapia, em doentes de DC^{67-69,71} e RCU^{38,39}, moderados a graves, não controlados pela terapia convencional. Os resultados demonstraram que a proporção de doentes que atingiram a remissão foi similar entre os que utilizaram o esquema combinado, comparados àqueles só com biológico, além da constatação, nessa população, de que a média de concentração sérica do medicamento pré-aplicação (*trough level*) foi numericamente, porém não significativamente, maior entre os tratados com as duas drogas concomitantemente e os sem imunossupressor⁷³. Esta pesquisa poderá questionar a necessidade para associar imunossuppressores ao adalimumabe nas duas doenças inflamatórias como regra geral.

Certolizumabe pegol – É o único anti-TNF peguilado, humanizado, cujo fragmento Fab tem alta afinidade de ligação ao TNF, e resulta da conjugação da proteína com

o polietilenoglicol (CZP). Esta característica química lhe confere uma vida-média mais longa, maior solubilidade e menor imunogenicidade. Em razão da sua estrutura distinta, este biológico pode ter um diferente mecanismo de ação que os demais agentes anti-TNF α .

Até o momento o certolizumabe teve sua investigação restrita à doença de Crohn, o que, evidentemente, não impede sua utilização na colite ulcerativa, pela semelhança do seu mecanismo de ação com os seus antecessores, porém não há referências na literatura sobre seu emprego em RCU⁷⁴.

O primeiro estudo importante (PRECISE 1) envolveu 662 adultos com apresentação moderada a grave da DC, estratificados segundo os níveis séricos da proteína C-reativa (PC-R) tendo recebido o esquema de indução – 400g por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4 e mantidos com essa dose a cada 4 semanas ou tratados com placebo, de forma randomizada. Os objetivos foram analisar as respostas nas semanas 6 (indução) e 26 (manutenção). Os resultados concluíram que a superioridade da droga sobre o placebo foi modesta⁷⁵. No PRECISE 2, com os mesmos doentes, melhores índices de resposta e remissão na semana 26 estiveram presentes entre os casos que haviam respondido à indução – 62% contra 34% do grupo placebo em relação à resposta e 48% contra 29%, respectivamente, na remissão⁷⁶. Dessa população, 108 doentes com fístulas, a maioria perianal, e respondedores à indução foram randomizados para manutenção do tratamento ou placebo. Avaliados após 26 semanas, o grupo CZP teve fechamento das fístulas em 100% dos casos e 17% nos que receberam placebo ($p=0,038$) embora nas primeiras

semanas não tenham ocorrido diferenças significantes entre eles ($p=0,069$).

No PRECISE 3, entre os doentes acompanhados por 7 anos, 117 casos completaram o tempo do estudo, sustentando a remissão em 55% deles⁷⁷.

Uma grande vantagem do CZP é a possibilidade de sua utilização durante toda gravidez. Diferentemente do IFX e do ADA que atravessam a barreira placentária e podem ser detectados no recém-nascido até alguns meses após nascimento, o CZP tem a mais baixa transferência placentária, não interferindo no comportamento imunológico do conceito.

Golimumabe – Não há na literatura publicações em relação à indicação deste anti-TNF na doença de Crohn. Um grupo francês utilizou o golimumabe em 115 doentes tendo por objetivo analisar a eficácia medida clinicamente pelo índice de Harvey-Bradshaw e o tempo de duração do tratamento antes da necessidade do escalonamento das doses ou de sua descontinuação. O seguimento, que durou 9,8 meses, teve 48,7% dos doentes até seu final. A resposta clínica ocorreu em 55,8% dos casos e 6% deles descontinuaram a medicação, por intolerância⁷⁸.

Outro trabalho envolvendo 45 doentes com DC e refratários a dois anti-TNF avaliou a resposta clínica e biomarcadores, a não necessidade de imunossupressores e de cirurgia numa evolução média de 22 meses de tratamento. As doses utilizadas foram de 400mg na indução para 75% dos sujeitos e 200mg a cada 4 semanas para 52% deles. A resposta aos 3 meses foi atingida em 77% do grupo e a probabilidade cumulativa de sua manutenção foi calculada para 12 e 36 meses em 81% e 64%, respectivamente.

Melhora endoscópica e cicatrização tiveram índices de 73% e 47%, respectivamente⁷⁹.

2. ANTI-INTEGRINAS

É uma opção para os doentes em tratamento da DC que tenham apresentado alguma restrição ou falha aos anti-TNF. Seu mecanismo de ação diferente, seletivo no tecido intestinal e não sistêmico⁸⁰, lhe confere maior segurança⁸¹ e poderá interferir no processo inflamatório por outra via que não a desencadeada pelo fator de necrose tumoral.

Vedolizumabe – Como referido, é o único medicamento desta classe disponível, até o momento, no Brasil.

O estudo GEMINI 2 envolveu dois ensaios: o de indução, randomizado e controlado por placebo, em que os doentes do grupo medicamento receberam 300mg ou placebo por via venosa nas semanas 0 e 2 (n= 368), e o grupo aberto (n=747), todos tratados com as mesmas doses do VEDO e igual tempo. Ambos os grupos foram avaliados na semana 6 e os respondedores identificados por CDAI<150 (n= 461), randomizados, prosseguiram com infusões de 300mg do biológico ou placebo, a cada 4 ou 8 semanas, durante 52 semanas. Os resultados demonstraram ser o vedolizumabe superior ao placebo na remissão da atividade inflamatória, ainda que a avaliação da semana 6, segundo o critério de resposta clínica, não tenha diferenciado o grupo medicamento do placebo. Na manutenção, os que receberam VEDO tiveram índices de remissão superiores ao do placebo⁸².

O comportamento desse biológico nesse experimento fazia supor que sua eficácia inicial poderia estar condicionada a um prazo mais longo que o descrito para os anti-TNF α . Esta hipótese de certa forma foi confirmada

em trabalho posterior (GEMINIM 3), no qual o benefício terapêutico do vedolizumabe, em esquema de indução, só foi reconhecido na 10^a semana de tratamento, em doentes que haviam falhado com anti-TNF α ⁸³.

Os doentes de ambos os experimentos foram estratificados segundo exposição prévia aos anti-TNF α ou virgens de biológicos e tratados com VEDO por 52 semanas. Os resultados confirmaram eficácia superior do grupo medicado em relação ao placebo, sendo que os índices de resposta ou remissão mais altos predominaram naqueles que receberam o biológico pela primeira vez⁸⁴.

Quanto à cicatrização da mucosa e evolução sem corticosteroides, dos doentes acompanhados por 1 ano, esses objetivos foram alcançados em maior proporção na RCU que na DC^{45,82}. Por outro lado, seu perfil de segurança e taxas de resposta e remissão estáveis acima desse tempo são os bons recursos deste composto. Mas também são descritas perdas de resposta para ele⁵⁰.

3. ANTI-INTERLEUCINAS

As interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23) têm sido implicadas na fisiopatologia da doença de Crohn⁸⁵, tendo estudo genômico encontrado significativa associação entre a doença e um gene que codifica uma subunidade do receptor para IL-23⁸⁶. Anterior a essas publicações já havia a descrição do benefício de um anticorpo monoclonal humano contra a IL-12, aplicado em 79 doentes com DC ativa num ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, cujos resultados são referidos como bons para indução da resposta, remissão e segurança⁸⁷.

Ustekinumabe – O Ustekinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal humano, as classes IgG1 contra as subunidades p40 co-

munos às IL-12 e IL-23, testado, inicialmente, em 104 doentes com apresentações moderadas a graves de DC⁸⁸, incluindo casos que não tinham tido ou perdido a resposta ao IFX. Este foi o grupo que melhor respondeu ao biológico. Cerca de 50% dos doentes tiveram resposta clínica ao biológico. Um segundo ensaio empregando doses de 1, 3 e 6mg/kg ou placebo, os doentes foram revistos na semana 6 sobre a resposta ao tratamento, que terminou sendo superior ao placebo e semelhante entre as 3 doses. Com a manutenção, da semana 8 até a 36, os respondedores iniciais receberam injeções de 90mg ou placebo. Os índices de resposta e remissão tiveram significativo aumento⁸⁹.

Numa avaliação por tempo mais longo, um grupo canadense avaliou a resposta clínica de 38 doentes resistentes aos anti-TNF α , aos 3, 6 e 12 meses de tratamento com UST, a qual se mostrou inicialmente em torno de 77% e que se sustentou durante todo o período⁹⁰.

Em publicação mais recente praticamente se definiram as doses de indução e manutenção, 6mg/kg em infusão endovenosa, seguida de injeções subcutâneas, 90mg, a cada 8 ou 12 semanas. Nesse trabalho, comparado com placebo, o grupo do medicamento apresentou resposta significativamente superior (CDAI), sendo que as injeções subcutâneas sustentaram a remissão, avaliada na semana 44⁹¹.

Até o momento, o Ustekinumabe está indicado para a DC, não havendo referência para sua utilização na RCU.

COMO USAR?

A seleção dos doentes para a indicação do uso de biológicos na DC dependerá das características clínicas do processo

inflamatório, respostas prévias para outros tratamentos medicamentosos, fenótipo e comorbidades⁹². As apresentações graves, de qualquer localização, são fortes candidatas à prescrição precoce dos anticorpos anti-TNF α , não só para melhor e mais rápido controle da atividade da inflamação como para aproveitar a janela que permite evitar a progressão da doença para as formas complicadas estenóticas e penetrantes, incapacitação e necessidade de cirurgias⁹³.

Todos os anti-TNF α disponíveis parecem ter eficácia semelhante, assim como também seu perfil de segurança. Portanto, recomenda-se, para sua escolha, que sejam consideradas disponibilidade, via de aplicação, preferência do doente e custo estimado. Revisão sistemática e metanálise em doentes com DC, virgens de tratamento com biológicos comparando a eficácia das diferentes classes desses compostos, concluiu, analisando 17 trabalhos randomizados e controlados, que IFX pareceu superior na indução da remissão, comparado ao CZP, VEDO e UST, mas semelhante ao ADA⁹⁴. O mesmo grupo, posteriormente, em estudo de coorte nacional na Dinamarca, analisou comparativamente IFX e ADA, em doentes com RCU, também no seu primeiro tratamento com biológico (IFX=171; ADA= 104)⁹⁵. Aqueles tratados inicialmente com ADA apresentaram maiores índices de hospitalização e infecções graves, mais pronunciados nos doentes masculinos, em monoterapia com imunomoduladores.

O Brasil já dispõe do biossimilar do IFX, de menor custo, com eficácia e imunogenicidade semelhantes à droga original, opção que pode atender um número maior de casos, embora ainda não conste da lista de medicamentos de alto custo oferecido

pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Também os casos de RCU não são oficialmente contemplados com biológicos, entre nós.

Importante considerar que todos os biológicos estão contraindicados em doentes com insuficiência cardíaca, graus III e IV, doença neurológica desmielinizante; no caso de histórico prévio de neoplasia, assegurar-se da sua completa remissão.

Desconsiderando as situações de urgência, o início do tratamento com anti-TNF α deve ser precedido da investigação de certas doenças infecciosas que podem não estar clinicamente aparentes. A principal diz respeito à tuberculose instalada ou latente a ser pesquisada com a radiografia de tórax e teste cutâneo com PPD ou, preferencialmente, por sua maior especificidade, pela resposta linfocitária contra a *Mycobacteria* (teste sanguíneo do Quantiferon). Sorologias para o

vírus B da hepatite, do HPV e do HIV também fazem parte das recomendações, previamente à utilização de qualquer droga imunomoduladora (imunossupressores e biológicos), bem como a identificação parasitológica de parasitas invasivos, sujeitos à disseminação durante a imunossupressão, especialmente *Giardia* e *Strongyloides*. Vacinação contra o vírus B, varicela, influenza, pneumococo e HPV será uma proteção importante para minimizar o risco dessas infecções durante o uso do biológico ou imunossupressor. Essas medidas preventivas são indispensáveis, até porque se tornou clássica a terapia combinada de biológicos com tiopurínicos, no tratamento da RCU não controlada pelos esquemas terapêuticos menos agressivos.

No Quadro 31.1 encontram-se anotados todos os biológicos referidos, suas doses clássicas, na indução e manutenção.

Quadro 31.1 – Doses e Frequência – Indução e Manutenção dos Biológicos

Droga	Nome Comercial	Indução	Via	Manutenção
Infliximabe	Remicade® – 100mg Remsima®* – 100mg	5mg/kg peso semanas 0,2,6	EV	5mg/kg peso a cada 8 semanas
Adalimumabe	Humira® - 40mg	160mg semana 0 80mg semana 2 40mg semana 4	SC	40mg cada 2 semanas
Certolizumabe pegol	Cimzia® - 200mg	400mg semanas 0, 2 e 4	SC	400mg cada 4 semanas
Golimumabe	Simponi® - 50mg	200mg semana 0 10mg semana 2	SC	50mg ou 100mg cada 4 semanas
Vedolizumabe	Entyvio® - 300mg	300mg nas semanas 0, 2 e 6	EV	300mg cada 8 semanas
Ustekinumabe	Stelara®**	6mg/kg	EV	90mg a cada 8 ou 12 semanas

EV = endovenoso; SC = subcutâneo

* Biossimilar do infliximabe

** Ustekinumabe: Indução por via venosa (frascos com 130mg)

Manutenção por via subcutânea (seringas com 90mg)

Esses esquemas poderão ser modificados quando ocorrer alguma falha na resposta, considerada como primária, durante a indução, ou secundária, na fase da manutenção. Otimização das doses (em geral sua duplicação) e/ou diminuição dos intervalos entre as aplicações (em geral para metade do tempo recomendado)⁹⁹ são recursos que podem auxiliar na sua correção. Ambas as condutas têm por intenção manter o biológico original, uma vez que na sua substituição por outro, especialmente se da mesma classe, o tratamento tende a apresentar menores taxas de resposta. O escalonamento das doses do IFX parece ser mais necessário e mais precoce na RCU, que o observado na doença de Crohn⁴⁰.

Como proteínas complexas, esses compostos de ação sistêmica, caso dos anti-TNF α , tendem, em razão da sua imunogenicidade, a promover o desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento, reduzindo assim sua eficácia. O IFX mostra essa possibilidade se a ministração da droga for episódica e não obedecer ao esquema contínuo recomendado⁹⁶. Sugere-se que outras causas, do próprio doente, possam contribuir para a perda de resposta para esse biológico ao longo do seu uso, além da questão da imunogenicidade: atividade metabólica e/ou aumento na sua excreção⁹⁷. Reações de hipersensibilidade agudas ou tardias também são justificadas na dependência das taxas de anticorpos⁹⁸. Evidências recentes sugerem que mecanismos para justificar a falha primária sejam multifatoriais: fenótipo, localização e gravidade da doença, farmacodinâmica e farmacocinética da droga, além da imunogenicidade^{100,101}.

A otimização ou troca do biológico pode vir a ser decidida com base nos achados

clínicos, laboratoriais e endoscópicos, ainda que essa não seja a melhor estratégia. A pesquisa das concentrações séricas dos anti-TNF α e dos anticorpos contra o fármaco deve ser realizada em sangue periférico, coletado no momento que antecede a nova aplicação (*Trough concentration*)¹⁰², de preferência ao final do esquema de indução ou na fase de manutenção, quando clinicamente houver suspeita de perda da resposta.

Concentração do IFX acima de 3 μ g/mL é considerada eficaz^{103,104} e títulos de anticorpos acima de 8 μ g/mL se associam com reações infusionais e menor duração da resposta a esse biológico¹⁰⁵. Cicatrização de lesões na RCU ocorreu com níveis séricos de 11,3 g/mL¹⁰⁶.

Em relação ao ADA, concentração da droga maior que 5,85 μ g/mL sugere predição de remissão. Quanto mais altos, esses níveis preveem inclusive cicatrização da mucosa; anticorpos em nível acima de 3 μ g/mL é altamente preditivo de inflamação ativa¹⁰⁷.

Tanto as condições para otimização da medicação quanto para trocas entre biológicos da mesma ou outra classe estão resumidas no Quadro 31.2.

COMENTÁRIOS FINAIS

A crescente ampliação dos recursos terapêuticos que vem sendo observada nos últimos anos para o controle das doenças inflamatórias intestinais trouxe maiores e melhores expectativas para a qualidade de vida dos doentes, menos complicações, embora sem redução significativa das indicações de cirurgia. Outras drogas, biológicas ou não, se encontram em diferentes fases de experimentação, algumas já em testes clínicos com resultados promissores. Na impossibilidade de cura

dessas doenças, pelo menos nas condições atuais, aguarda-se a chegada de novos medicamentos, com outros mecanismos de ação para antagonizar mais ainda as diferentes etapas envolvidas no processo inflamatório intestinal.

Quadro 31.2 – Análise da falta ou perda de resposta dos biológicos anti-TNF

Níveis séricos baixos de anti-TNF e níveis séricos baixos de anticorpos	Níveis séricos baixos e níveis séricos altos de anticorpos	Níveis séricos normais ou altos de TNF e níveis séricos baixos de anticorpos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento da dose e/ou diminuição do intervalo entre as infusões ▪ Considerar associação com tiopurina ou metotrexato se não estiverem já em uso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Troca por outra droga da mesma classe (anti-TNF) ▪ Considerar associação com tiopurina ou metotrexato se não estiverem já em uso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Troca por anti-TNF droga de outra classe (anti-integrina ou anti-interleucina)

Adaptado de Regueiro, MD et al. *Am J Gastroenterol Supp* 2016; 3:8-16.

REFERÊNCIAS

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785-94.
2. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8(9): 927-35.
3. Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50(1): 43-52.
4. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Treatment of ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(1):84-96.
5. Bryant RV, Burger DC, Delo J et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalization over 6 years of follow-up. *Gut* 2016; 65(3): 408-14.
6. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015 ;110(9):1324-38.
7. Shah SC, Colombel JF, Sands BE et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(9):1245-1255.e8.
8. Boal-Carvalho P, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis: a comprehensive review. *Drugs* 2017; 77(2): 159-73.
9. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2012; 61(6): 918-32.
10. Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver* 2015; 9(1): 18-27.
11. Magro F, Lopes SI, Lopes J et al. Histological outcomes and predictive value of faecal markers in moderately severely active ulcerative colitis patients receiving infliximab. *J Crohns Colitis* 2016c; 10(12): 1407-16.
12. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, P ert al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ;45(10):1291-1302.

13. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014; 63(1):72-9.
14. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N et al. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:80-9.
15. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: Results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 35-46.
16. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1):162-9.
17. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46(9): 1081-91.
18. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(3):348-54.e17.
19. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(8):1246-56.e6.
20. Khanna R, Zou G, D'Haens G et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1): 77-86.
21. Regueiro MD, Greer JB, Hanauer SB. Established management paradigms in IBD: treatment targets and therapeutic tools. *Am J Gastroenterol suppl* 2016; 3: 8-16.
22. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389(10080):1756-70.
23. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L et al. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis – past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):855-66.
24. Sandborn WJ, Colombel JF, D'Haens G et al. One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(2):204-13.
25. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(11):1771-80.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ;146(1):85-95.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ;146(1):96-109.
28. Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC et al. Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol* 2017 ; 54(4):321-7.
29. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 ;146(2):392-400.e3.
30. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U et al. Addition of I immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444-7.
31. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y et al. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. Infliximabalone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ;41(7):603-12.

32. Viazis N, Giakoumis M, Bamias G et al. Predictors of tissue healing in ulcerative colitis patients treated with anti-TNF. *Dig Liver Dis*.2017; 49(1):29-33.
33. Andersen NN, Jess T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(43): 16014-9.
34. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2462-76.
35. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 147(6): 1296-1307.
36. Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer DP et al. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: a single-centre experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 1091-7.
37. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(2): 330-5. E1.
38. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60(6): 780-7.
39. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142(2): 257-65.
40. Taxonera C, Iglesias E, Muñoz F et al. Adalimumab maintenance treatment in ulcerative colitis: outcomes by prior anti-TNF use and efficacy of dose escalation. *Dig Dis Sci* 2017 ;62(2):481-90.
41. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C et al. Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of I immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(8): 1128-34.
42. Ungar B, Kopylov U, Engel T et al. Addition of I immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(2):276-82.
43. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ et al. Maintenance of efficacy and continuing safety of Golimumab for active ulcerative colitis: PURSUIT-SC maintenance study extension through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 28;7:e168.
44. Khanna R, Chande N, Vermeire S et al. The next wave of biological agents for the treatment of IBD: Evidence from Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22(7)1737-43.
45. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369(8):699-710.
46. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L et al . Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(10): 7 04-11.
47. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G et al. I induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis* 2017y;76(5):878-881.
48. Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 239-54.
49. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L et al. Effectiveness and safety of Vedolizumab induction therapy for patients with nflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ;14(11):1593-601.e2.
50. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(3):310-21.

51. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ;47(4):485-93.
52. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017 ;66(5):839-51.
53. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337(15): 1029-35.
54. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337(15):1029-35.
55. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999 ;117(4):761-9.
56. Peyrin-Biroulet, Fiorino G, Buisson A et al. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF 27gents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; (10): 345-51.
57. Ma C, Candace L Beliman BSc et al. Anti-TNF therapy within 2 years of Crohn's disease diagnosis improves patient outcomes: a retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(4): 870-9.
58. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317): 1541-9.
59. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350(9):876-85.
60. Rutgeerts P, Feagan BG; Lichtenstein GR et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
61. Lichtenstein GR, Yan S, Bala et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 158:862-9.
62. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1383-95.
63. Danese S, Colombel JF, Reinisch W et al. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment — shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33(8):857-69.
64. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014 ;146(3):681-88.e1.
65. Panaccione R, Loftus EV Jr, Binion D et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian subjects with moderate to severe Crohn's disease (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(8):419-25.
66. Sprakes MB, Hamlin PJ, Warren L et al. Adalimumab as second line anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease: A single centre experience. *J Crohns Colitis* 2011 ;5(4):324-31.
67. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2):323-33.
68. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56:1232-9.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 52-65.

70. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1296–309.
71. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142: 1102–11.
72. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-47.
73. Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(1):50-62.
74. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R et al. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J* 20115;3 (5):419-28.
75. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 19;357(3):228-38.
76. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3):239-50.
77. Sandborn WJ, Lee SD, Randall Cn et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014t; 40(8):903-16.
78. Martineau C, Flourié B, Wils P et al. Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(11-12):1077-84.
79. Greener T, Boland K, Steinhart AH et al. The unfinished symphony: golimumab therapy for anti-TNF refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017 doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx176 (Resumo).
80. Petkau JM, Eksteen B. Selective biologics for ulcerative colitis and Crohn's disease – clinical utility of vedolizumab. *Biologics* 2016;10:33-52.
81. Soler D, Chapman T, Yang LL et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, I anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330(3):864-75.
82. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013 ;369(8):711-21.
83. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 47(3):618-627.e3. d.
84. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(1): 97-106.
85. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol* 2006;12:5606–10.
86. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as I inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461–63.
87. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20): 2069-79.
88. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1130-41.

89. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. Ustekinumab induction and maintenance in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367:1519-28.
90. Kopylov U, Afif W, Cohen A et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease—the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014 ;8(11):1516-22.
91. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(20):1946-60.
92. Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 3-25.
93. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 152(2):351-61.e5.
94. Singh S, Garg SK, Pardi DS et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(12):1621-35.
95. Singh S, Andersen NN, Andersson M et al. Comparison of Infliximab and Adalimumab in biologic-naïve patients with ulcerative colitis: A nationwide Danish cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ;15(8):1218-25.e7.
96. I-Horin S, Mazor Y, Yanai H et al. The decline of anti-drug antibody titers after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ;35(6):714-22.
97. Dotan I, Ron Y, Yanai H et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(12):2247-59.
98. Feuerstein JD, Cullen G, Cheifetz AS. Immune-mediated reactions to anti-tumor necrosis factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ;21(5):1176-86.
99. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun I* 2014 ;13(1):24-30.
100. Taxonera C, Olivares D, Mendoza JL et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9170-7.
101. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ;43(1):30-51.
102. Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB et al. Biological treatment of Crohn's disease. *Dig Dis* 2013; 30 Suppl 3:121-33.
103. Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (3): 539-547.e2.
104. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148(7):1320-9.e3.
105. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7):601-8.
106. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C et al. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(4):478-84.
107. Mazor Y, Almog R, Kopylov et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(6):620-8.

Abordagem atual dos aneurismas e dissecções das artérias viscerais

Arno von Ristow
Bernardo Massière
Daniel Leal

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo se pensou serem os aneurismas das artérias viscerais (AAV) e sobretudo as dissecções envolvendo estes vasos (DAV) doenças incomuns. Na realidade são menos raras do que se acreditava. Sua importância reside no fato de que tanto os AAV como as DAV apresentam risco de ruptura e tem um prognóstico grave, se não tratados adequadamente^{1,2,3}. Os modernos métodos de imagem permitem um diagnóstico precoce e preciso destas afecções.⁴ Essa tecnologia também veio esclarecer a evolução natural destas patologias, permitindo traçar estratégias terapêuticas efetivas. Embora a maioria dos AAV e DAV aumentem de tamanho muito lentamente, alguns nunca crescem e outros o fazem rapidamente^{2,3,5-9}. Não existe nenhuma terapia efetiva para interromper o crescimento dos AAV e DAV que não seja uma intervenção direta. Crescimento mais lento tem sido descrito com hipotensores, sobretudo betabloqueadores, se indicados. A cirurgia direta e a abordagem endovascular são os únicos métodos eficazes para tratamento dos AAV e das DAV com risco de ruptura^{1,5,6}.

Neste Capítulo, abordaremos inicialmente os AAV e a seguir, as DAV.

A incidência dos AAV varia muito na literatura: de 0,1% a 3% de todos os aneurismas abdominais. Em nossa casuística, esse percentual é bem maior: 8,4%, certamente relacionado a uma referência específica de casos. De todos os AAV, o mais prevalente é o da artéria esplênica (AAE), com 48% a 60% dos casos, seguido das artérias renais, com 17%-30%, hepáticas com 9%-20%, artéria mesentérica superior, tronco celíaco, com 3%-4% cada, gástricas e gastroepiploica com 3%-5%, pancreaticoduodenal e pancreática, com 1%-3%, jejunal, ileal e cólicas com 1% e gastroduodenal com outros 1%. Artérias viscerais anômalas e a artéria mesentérica inferior respondem por menos de 1% dos casos. A Figura 32.1 ilustra a localização dos AAV, segundo a literatura recente. Associação com outros aneurismas, não-viscerais, ocorrem em cerca de um terço dos casos^{1,2,6,8,9}.

A displasia fibromuscular responde como maior etiologia, seguida por trauma, embolia micótica, degeneração ateromatosa, iatrogenias e outras causas mais raras (Figura 32.2)^{1,2,7}.

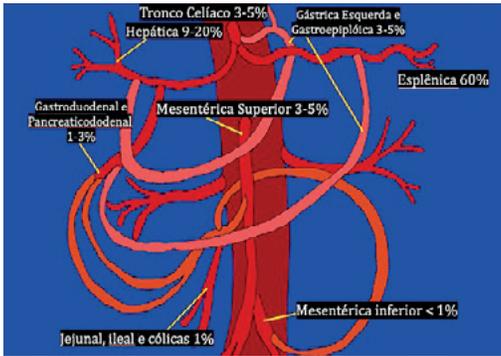


Figura 32.1 – Localização dos AAV, segundo a literatura recente.

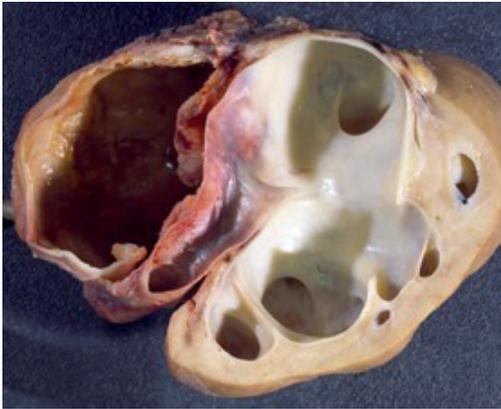


Figura 32.2 – Espécime de aneurisma gigante da artéria renal, com 9 cm de diâmetro, de etiologia displásica.

De 1995 a 2019, 261 AAV em 218 pacientes foram diagnosticados em nossos Serviços, o Centervasc-Rio e o Centro Endovascular do Rio de Janeiro. Nesse período, 28 aneurismas em 24 pacientes foram tratados por cirurgia direta e 196 aneurismas viscerais em 138 pacientes receberam tratamento endovascular. Sessenta e sete pacientes portadores de AAV foram inicialmente observados com exames periódicos, sendo que 31 destes foram eventualmente operados, por terem seus aneurismas atingido dimensões que assim o exigiam. Nenhum paciente em

observação rompeu. Parte deste material foi publicado previamente⁷⁻⁹. Essa experiência forma o cerne deste Capítulo.

APRESENTAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A maioria dos AAV são lesões assintomáticas, diagnosticadas incidentalmente por métodos de imagem solicitados para avaliar outras enfermidades abdominais, ou mais raramente em laparotomias exploratórias. Quando sintomas estão presentes, o preponderante é dor abdominal! Geralmente é um sinal de expansão do AAV, sendo muitas vezes seguido de sangramento sentinela, hipotensão e instabilidade hemodinâmica, pela ruptura que se segue. Nos trabalhos antigos, ruptura ocorreu em 22% dos casos tratados de aneurismas esplênicos. Dor também pode ser relacionada a episódios embólicos. Gestantes estão em risco especial, sobretudo no 3º trimestre da gravidez. Até a três décadas atrás, até 40% dos AAV se apresentavam como emergências abdominais, com uma mortalidade variando de 8.5% a 70%! A presença de AAV deve ser pesquisada ativamente em pacientes com pancreatite, enfermidades emboligênicas, transplantados de fígado e indivíduos com aneurismose^{1,2,6,8,9}.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os métodos diagnósticos por imagem introduzidos nas últimas décadas revolucionaram o diagnóstico e tratamento dos AAV e das DAV. Antes, somente AAV altamente calcificados podiam ser evidenciados à radiografia simples. Arteriografias realizadas para outras finalidades podiam igualmente mostrar uma destas patologias. Atualmente, a disseminação da ultrassonografia, da ressonância magnética e da tomografia

computadorizada evidenciam a anomalia. A angiotomografia computadorizada, obtida em tomógrafos com múltiplos detectores (16 ou mais), é o exame padrão ouro, evidenciando a afecção e permitindo planejar seu tratamento. A angiografia continua sendo a maior ferramenta intraoperatória, durante o procedimento terapêutico^{4,9}. A Figura 32.3 A, B e C mostra AAV de diferentes tipos, demonstrados com diferentes métodos de diagnóstico.

Indicações de Tratamento dos Aneurismas das Artérias Viscerais

A maioria dos AAV, atualmente, podem ser tratados pelos métodos endovasculares (TEV)³⁻⁹. As indicações do TEV são as mesmas da cirurgia aberta: ruptura, presença de sintomas e nos aneurismas silenciosos com crescimento rápido, especialmente em mulheres grávidas ou com expectativa de gestação. Todos pseudoaneurismas demandam tratamento. Aneurismas das

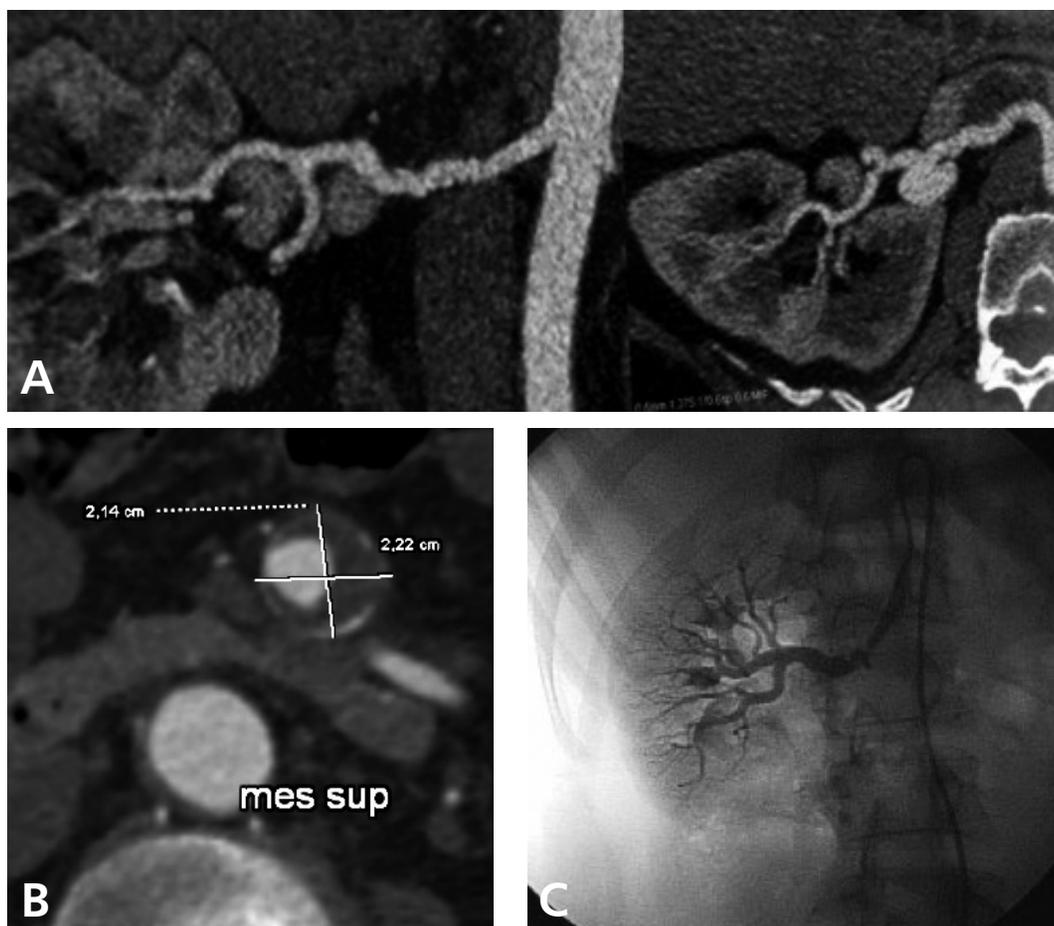


Figura 32.3 – (A): ATC de artéria renal com displasia fibromuscular em duas reconstruções em MIP, estudadas em diferentes ângulos do mesmo estudo; **(B):** Ressonância magnética – conte axial de aneurisma fusiforme da artéria mesentérica superior; **(C):** arteriografia de aneurismas de ramos da artéria renal, tipo 3.

artérias renais têm peculiaridades próprias, pois podem estar associados a estenoses e causar hipertensão renovascular. A presença de calcificações não parece proteger contra a rotura, até porque o cálcio não é uniforme. Sabemos que AAV pequenos, não saculares, podem ser acompanhados com exames periódicos, com boa margem de segurança^{7,9,10}. Não existe consenso em relação à indicação de tratamento com o diâmetro de AAV pequenos. Nossa conduta é a de intervir sempre que o diâmetro do AAV assintomático exceda três vezes o diâmetro da artéria nativa normal. Embora alguns investigadores indiquem tratamento de AAV a partir de 15mm de diâmetro, nós normalmente indicamos terapia a partir de 20mm em aneurismas tronculares das artérias esplênica, hepática, mesentérica superior e renais. Artérias menores são abordadas em diâmetros menores e aneurismas das arcadas pancreaticoduodenal e gastroduodenal devem ser sempre tratados, independente do diâmetro, pela sua elevada tendência à ruptura¹⁻¹⁴.

Dissecções das Artérias Viscerais (DAV)

Uma dissecção arterial é definida como o estabelecimento de um plano de clivagem da parede do vaso por um hematoma intramural localizado entre duas camadas elásticas¹. Segundo Conrad e Cambria, a lesão patognomônica é uma laceração intimal seguida de influxo de sangue tanto anterógrada (mais comum) como retrógrada (dependente do gradiente hemodinâmico entre a luz verdadeira e falsa), com clivagem das camadas íntima e média por uma distância variável^{8,15,16}. A dissecção de artérias viscerais é uma condição rara, principalmente no tocante às artérias esplâncnicas^{15,16}. Pouco se

sabe sobre a epidemiologia da distribuição de tais doenças, porém em estudo de necropsia de 6.666 cadáveres por Yun e cols., foi encontrada uma incidência de 0,06%¹⁷. A distribuição por gênero é homogênea na literatura, sendo o sexo masculino prevalente sobre o feminino, o mesmo evidenciado em nossa série^{8,17}. A idade média de incidência de dissecção da mesentérica superior e do tronco celíaco é de 55 anos, sendo de 63 anos a encontrada em nossos Serviços¹⁵⁻¹⁷.

Ainda não foram determinados os fatores etiológicos para o aparecimento dessas dissecções, no entanto a necrose cística da média, fibrodisplasia muscular, arteriosclerose, doença de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Loeys-Dietz, necrose cística de média e a poliarterite nodosa são elencados como possíveis agentes precursores desta mediólise arterial¹⁸. Usualmente uma etiologia precisa não pode ser determinada^{8,15-18}. Fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica e tabagismo foram registrados^{19,20}.

O diagnóstico das dissecções das artérias viscerais é um diagnóstico de exclusão, necessitando de alto grau de suspeição do médico avaliador. O quadro clínico pode ser agudo, mais comum, ou crônico, simulando angina mesentérica^{17,18}. No primeiro, o paciente desenvolve dor abdominal de intensidade variável, de localização epigástrica ou no quadrante superior esquerdo, muitas vezes com estabilidade hemodinâmica, podendo ou não ter sintomas associados, como náuseas, vômitos ou diarreia. Ainda, alguns pacientes podem apresentar sopros na ausculta abdominal. Nos casos mais dramáticos, podem-se encontrar sinais de irritação peritoneal em razão de necrose intestinal ou sangramento intraperitoneal. Excluindo-se

os casos graves, os exames de laboratório pouco contribuem para o diagnóstico.

Aqui também, os exames de imagem têm importante função na elucidação do quadro. O ecoDoppler a cores tem pouca resolução para o diagnóstico das DAV. A tomografia computadorizada (TC) é o carro-chefe no diagnóstico das DAV^{4,8,20,21}. Além do diagnóstico dirigido pela suspeita clínica, como por um achado incidental do exame, a angiotomografia computadorizada (ATC) permite a reconstrução das imagens, dando subsídios para o planejamento terapêutico (Figura 32.4). Com essa finalidade, Sakamoto publicou em 2008 uma classificação para as dissecções da artéria mesentérica superior (Figura 32.5)²¹.

Além da ATC, há relatos de uso do ecoDoppler a cores da aorta e das artérias viscerais no diagnóstico de *flap* na artéria mesentérica superior, apesar de não ser elencado como método de escolha pela maioria das séries relatadas^{8,21,22}. A dissecção arterial é caracterizada por duplo lúmen arterial, presença do sinal da corda, oclusões em locais incomuns, estreitamentos segmentares curtos, *flaps* intimais, estenose irregular, defeitos intraluminais, bolsas em fundo cego distais e degenerações aneurismáticas²¹. Aqui também, a angiografia cada vez mais tem sido utilizada como método para orientar a terapêutica nas dissecções elegidas para TEV.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Até o advento do TEV, o tratamento dos AAV era cirúrgico, aberto^{1,2,4,6,9-12}. Nas situações de emergência, muitas vezes a cirurgia direta é a única opção, pois é o método mais rápido e amplamente disponível^{1,2,6,7,9-13}. Atualmente, a maioria dos pacientes com dor abdominal e instabilidade hemodinâmica

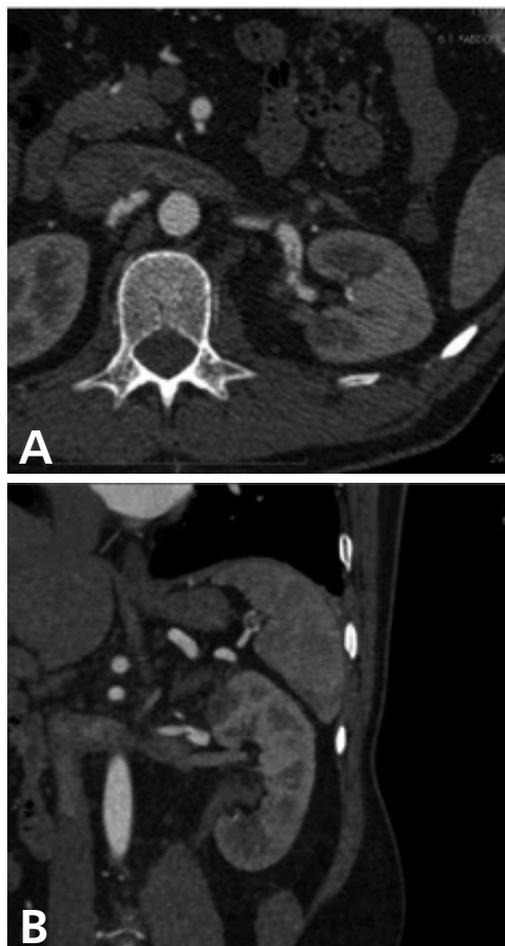


Figura 32.4 – ATC de dissecção aguda da artéria renal esquerda: observar a falha de continuidade da luz arterial.



Figura 32.5 – Classificação de Sakamoto das dissecções da artéria mesentérica superior:

Tipo I: falsa luz patente, com fendas de entrada e saída pérvias. **Tipo II:** falsa luz no formato em “cul-de-sac”, sem reentrada. **Tipo III:** falsa luz trombosada com projeção tipo úlcera, que é definida como sacos preenchidos por sangue. **Tipo IV:** falsa luz completamente trombosada.

mica são submetidos à tomografias sem contraste, o que pode não evidenciar um AAV ou DAV rotos. Se for usado contraste, ao contrário, este diagnóstico normalmente é possível e um tratamento endovascular pode ser aventado, se o hospital dispuser de equipes treinadas e materiais disponíveis. Na vigência de uma laparotomia exploradora, o achado de um AAV roto exige seu tratamento imediato. Em casos eletivos, a conduta, se restauradora ou uma ligadura, depende da artéria envolvida e da existência de circulação colateral capaz de nutrir o órgão alvo. Assim, aneurismas do tronco celíaco, da mesentérica superior e das renais exigem restauração do fluxo; a hepática comum, a esplênica e a maioria das artérias digestivas menores normalmente podem ser ligadas, após verificação da eficácia da circulação colateral (por avaliação da qualidade do refluxo, por ex.). Eventualmente, uma ligadura deve ser seguida de extirpação do órgão alvo – baço ou rim, por ex. Existem situações eletivas, nas quais uma abordagem obrigatoriamente aberta dita o tratamento aberto de um AAV: cirurgia de neoplasias abdominais e AAV concomitantes.

Embora em nossa experiência atualmente a maioria dos AAV e DAV sejam abordados por TEV, existem várias situações em que este método é impossível ou muito perigoso, como nos aneurismas gigantes (Figura 32.2)^{5-7,9,10,12,13,23}. A cirurgia direta também pode ser necessária para tratar as complicações do TEV^{5,9,12-14,23}.

TRATAMENTO ENDOVASCULAR (TEV)

Nossa primeira opção de tratamento dos AAV e das DAV é o método endovascular. A utilização privilegiada das hidrovias do corpo humano nos permite navegar, inclusive, em

vasos de difícil acesso cirúrgico aberto. A maioria dos tratamentos pode atualmente ser realizada por via percutânea. O acesso preferido é a femoral comum mas, eventualmente, uma angulação aguda de um tronco visceral favorece um acesso pelo membro superior, sendo a artéria axilar nossa escolha habitual, visto que os sistemas de entrega normalmente são relativamente calibrosos (7 ou 8F, sobretudo se stents revestidos forem utilizados), o que favorece a trombose das artérias braquiais, se usadas.

A Figura 32.6 ilustra vários métodos de TEV dos AAV e DAV.

A tromboexclusão por embolização (TpE) é o método mais frequentemente empregado no tratamento dos AAV e DAV. A TpE pode ser realizada com o emprego de vá-

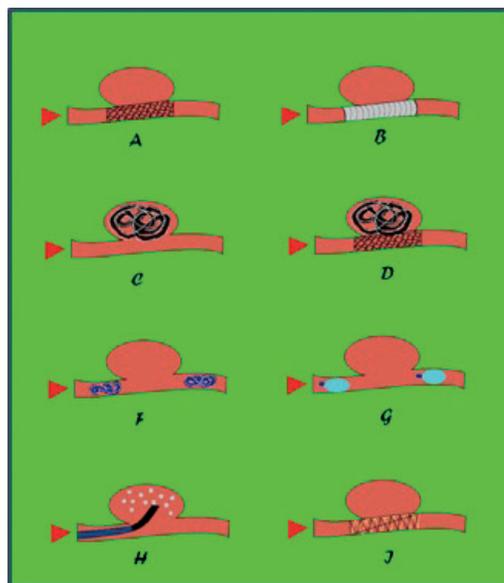


Figura 32.6 – Opções de tratamento endovascular de AAV e DAV: (A): Stent; (B): Stent revestido; (C): Molas intrassaco; (D): Molas suportadas por stent; (E): Molas proximais+distais; (F): Balões proximal+distal; (H): Polímero, cola e partículas; (J) – Stent Multilayer.

rios materiais – molas, micromolas, colas, polímeros (partículas ou líquidos), balões destacáveis, trombina e derivados e géis. Sistemas coaxiais com microcateteres permitem uma TpE superseletiva, inclusive de aneurisma de ramos arteriais. É importante ocluir os ramos aferentes (proximal) e eferente (distal) dos aneurismas, para evitar sua reperfusão, maior causa de falha em longo prazo. A Figura 32.7 A, B, C e D exemplifica um caso de aneurisma da artéria esplênica sintomático, com 3,4 cm de diâmetro, tratado por tromboexclusão com molas. Com o aumento de nossa experiência, vimos

ser necessário utilizar mais molas do que utilizávamos para excluir os aneurismas, criando um verdadeiro tampão embólico fixo, proximal e distal ao alvo⁹.

Embora o emprego de endopróteses (stents, stents revestidos) seja teoricamente ideal, na prática é muitas vezes impossível, devido ao pequeno calibre dos vasos, grande tortuosidade destes e discrepância de calibres entre o colo proximal e o distal. Quando possível, é um método muito eficaz de tratamento. Para tal, utilizamos stents revestidos ou, eventualmente, stents moduladores de fluxo (Figura 32.8 A, B, C, D).

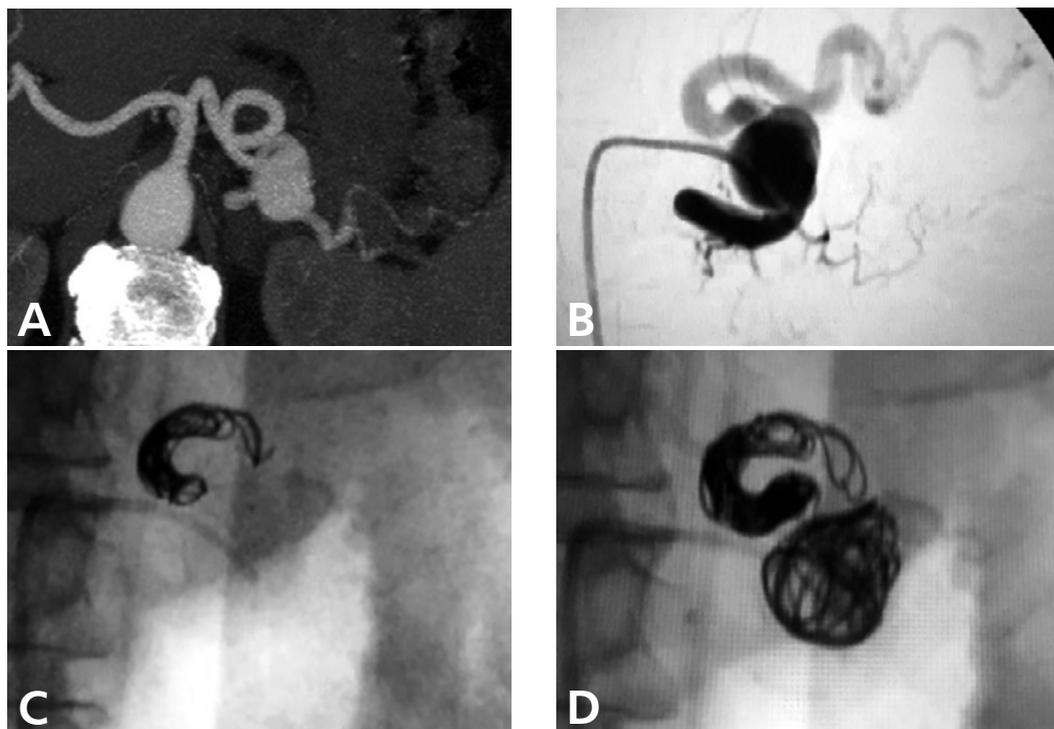


Figura 32.7 – (A): Reconstrução em MIP de ATC, evidenciando aneurisma da artéria esplênica em seu terço médio; (B): Cateterismo superseletivo da artéria esplênica. Através deste cateter guia, que dá estabilidade ao canal de trabalho, será introduzido um microguia e sobre este um microcateter, que permitirá a navegação das micromolas de destaque controlado até ao alvo – a artéria eferente e, posteriormente, a aferente; (C): tromboexclusão da artéria eferente; (D): aspecto final após TpE das artérias eferente, aferente e do saco aneurismático (micromolas *Pod* e *Rubi* – Penumbra Inc. Alameda, CA, USA)

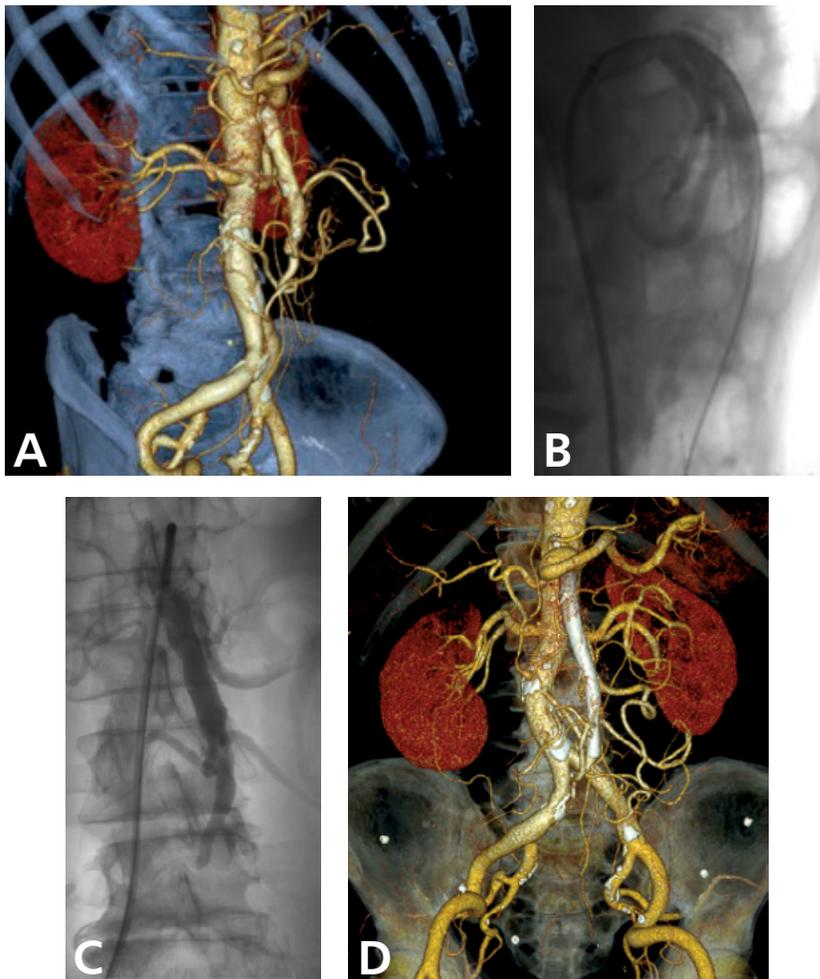


Figura 32.8 – (A): Reconstrução volumétrica de ATC de caso de degeneração aneurismática de dissecção crônica, evidenciando aneurisma com envolvimento dos ramos proximais da AMS; (B): Angiografia peroperatória demonstrando claramente a dupla luz arterial (tipo 1 de Sakamoto); (C): Angiografia peroperatória em AP, com cateterismo superseletivo da luz verdadeira, onde será implantado o stent divisor de fluxo *Multilayer*[®] (Cardiatis, Ysnes, Bélgica); (D): Reconstrução de ATC tardia, mostrando exclusão do aneurisma com perviedade dos ramos viscerais.

Outra opção, em artérias nas quais a perfusão do órgão alvo seja vital, nas quais a artéria seja tortuosa ou frágil para suportar um stent revestido usual, podemos utilizar a TpE suportada com stents. A Figura 32.9 A e B exemplifica um aneurisma fusiforme da artéria renal, tipo 2, localizado na bifurcação da artéria, com

21 mm de diâmetro, tratado com o implante de micromolas suportadas por stent (stent Solitaire+micromolas Axiom/Helix – Medtronic, Santa Clara, USA). As molas foram introduzidas por um microcateter, através da malha do stent. Desta forma, mantém-se pérvia a luz do tronco e dos ramos renais.

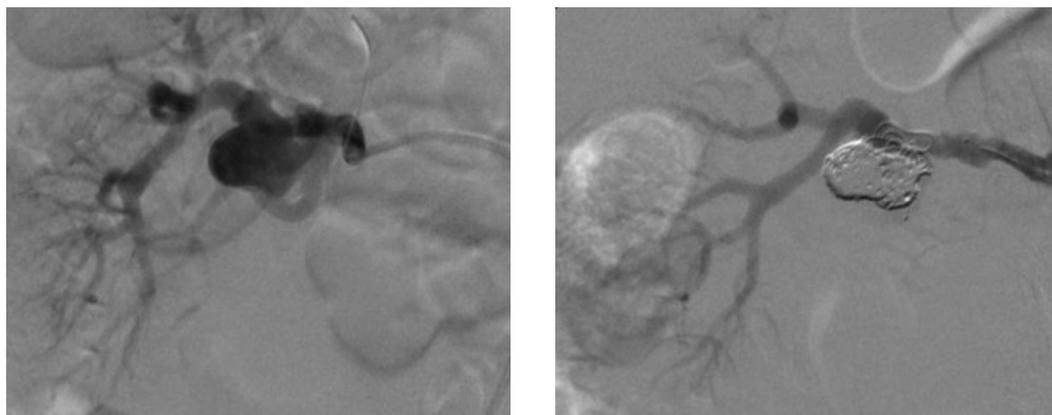


Figura 32.9 – (A): Aneurisma fusiforme renal direita; (B): Resultado final após Implante de stent reposicionável e tromboexclusão com micromolas através de suas malhas, mantendo a luz da artéria renal pérvia¹.

O uso de polímeros é útil sobretudo em aneurismas saculares, nos quais a perviade da artéria é importante, como nas renais. O uso de *Onix*[®] ou de *Phill*[®], com o lúmen vascular protegido por balão específico, permite o tratamento de casos desafiadores. Em casos de grandes sacos aneurismáticos, como o exemplificado na Figura 32.10, de aneurisma da artéria hepática, com cerca de 110 mm de diâmetro, o saco foi preenchido com cola biológica (Floreal[®], Baxter, Hayward, CA, EUA) e o colo proximal tromboexcluído com micromolas de destaque controlado (micromolas *Pod* e *Rubi*[®] – Penumbra Inc. Alameda, CA, USA). O preenchimento do saco com polímeros seria excessivamente dispendioso.

TRATAMENTO HÍBRIDO

Em algumas situações um tratamento híbrido, cirúrgico aberto e endovascular pode ser justificado, como por exemplo durante uma cirurgia de grandes aneurismas proximais e utilização de técnicas baseadas em cateter, para tratar os vasos mais distais.

Conforme apresentado anteriormente, existem indicações claras de tratamento dos AAV e DAV com determinadas características, sobretudo se sintomáticos. A Figura 32.11, adaptada de Joviliano, resume de uma forma ímpar a conduta frente aos AAV e DAV assintomáticos²⁴.

TRATAMENTO ESPECÍFICO DAS DISSECÇÕES DAS ARTÉRIAS VISCERAIS

O tratamento varia em função do quadro clínico, dos achados dos exames de imagem e dos riscos da evolução da dissecação, tanto com estenose como por oclusão da artéria em questão. Um cenário dramático, com dor e instabilidade hemodinâmica, todavia, se restringe à minoria dos casos. Nos casos de DAV, na fase inicial normalmente não temos a formação de aneurismas, sendo esta uma consequência tardia do enfraquecimento da parede arterial. Assim, temos artérias delaminadas, muitas vezes com trombos intraluminais (sobretudo na luz falsa), podendo estar associadas à isquemia variável do órgão alvo.

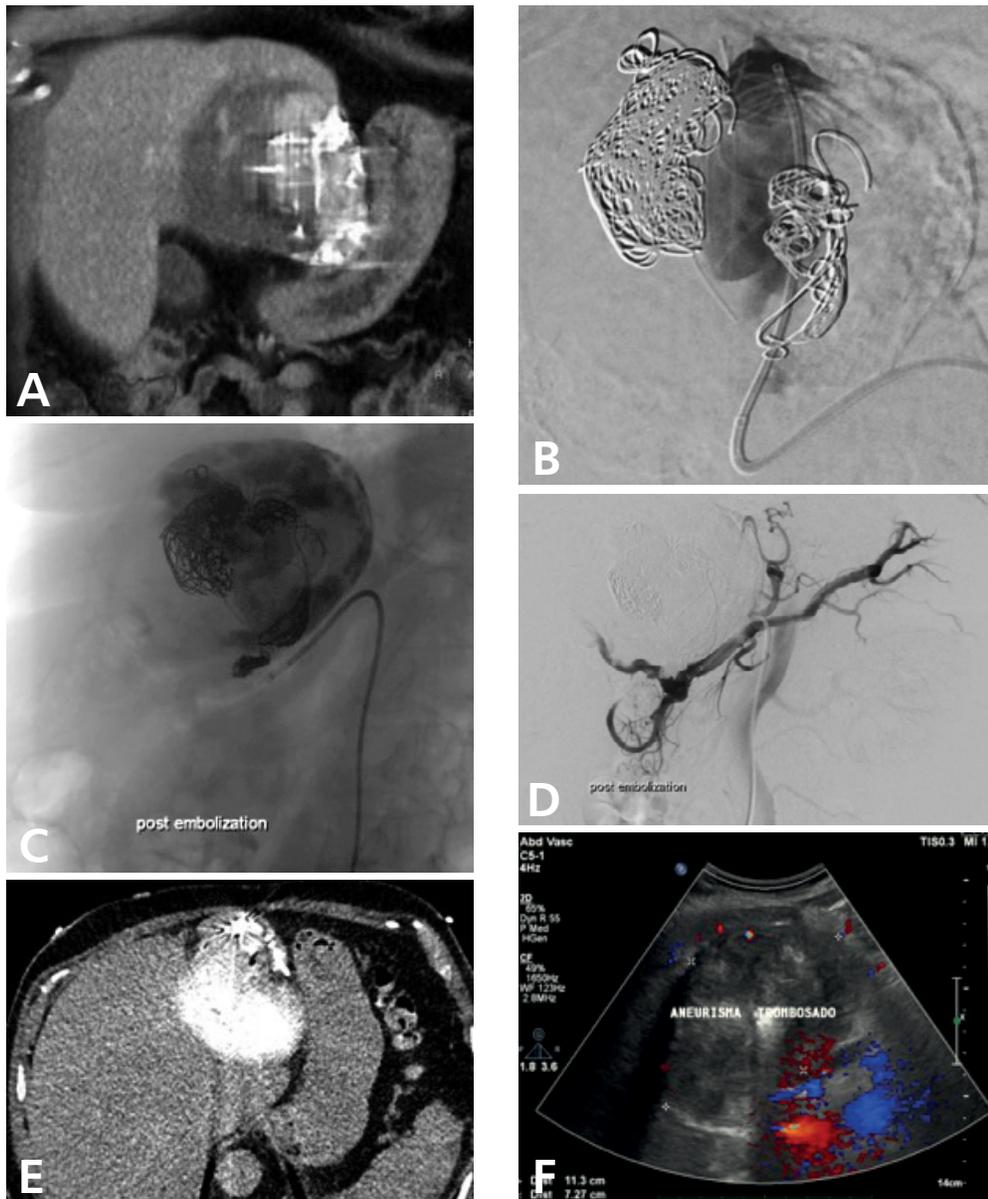
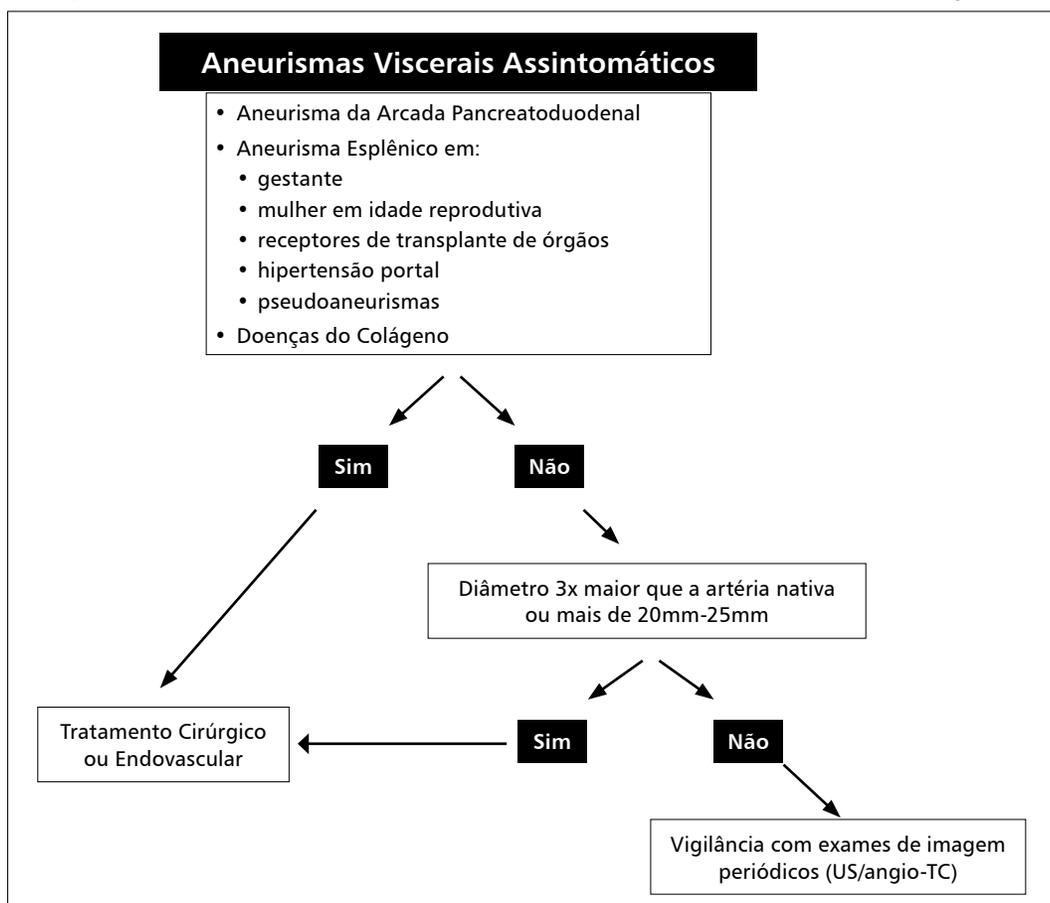


Figura 32.10 – (A): ATC axial de gigantesco aneurisma da artéria hepática esquerda, após duas tentativas de tratamento com tromboexclusão em outro serviço. O aneurisma havia crescido de 56 a 110 mm nos últimos meses (observar os artefatos criados pelas molas anteriormente implantadas na imagem); (B): Angiografia realizada pelo cateter guia implantado no colo do aneurisma, evidenciando o saco com sangue fluido e as molas antigas; (C): imagem após preenchimento do saco com cola de fibrina diluída com contraste iodado e pelas primeiras molas de destaque controlado no colo do aneurisma); (D): angiografia final de controle, mostrando oclusão completa da hepática esquerda; (E): ATC de controle de uma semana, mostrando ausência de perfusão do aneurisma. O contraste retido dentro do saco é evidente; (F): EcoDoppler a cores de controle um ano após o procedimento: aneurisma excluído.

Figura 32.11 – Conduta nos AAV assintomáticos. Adaptado de Joviliano (c/autorização).²⁴

Ao contrário do diagnóstico, que tem nos recursos de imagem a assertiva da definição do quadro, não há padronização do tratamento. Nas séries apresentadas até o momento, verificam-se as modalidades de tratamento conservador, farmacológico, cirúrgico e endovascular^{9,11,17-22,25-28-30}. De uma forma geral, a primeira terapêutica empregada é o controle da hipertensão e a anticoagulação sistêmica, com heparina venosa. A angiotomografia evidencia a presença de infartos isquêmicos, se existentes. A intervenção será ditada pela dor, sobretudo. O comportamento das degenerações aneurismáticas das DAV é imprevisível e sua

história natural pouco conhecida. Assim, no controle dos casos submetidos ao tratamento conservador e farmacológico, os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem mais amiúde do que nos AAV. Nossa conduta atual é de obter uma ATC de controle em 30 dias do episódio agudo e periodicamente após: normalmente em seis meses e um ano após. Crescimento deve ser um sinal de alerta e demanda intervenção, assim como o surgimento de sintomas. Dificilmente uma DAV em que toda a falsa luz não esteja trombosada, irá cicatrizar em um ano. A Figura 32.12 exemplifica um caso de DAV que evoluiu para ruptura.

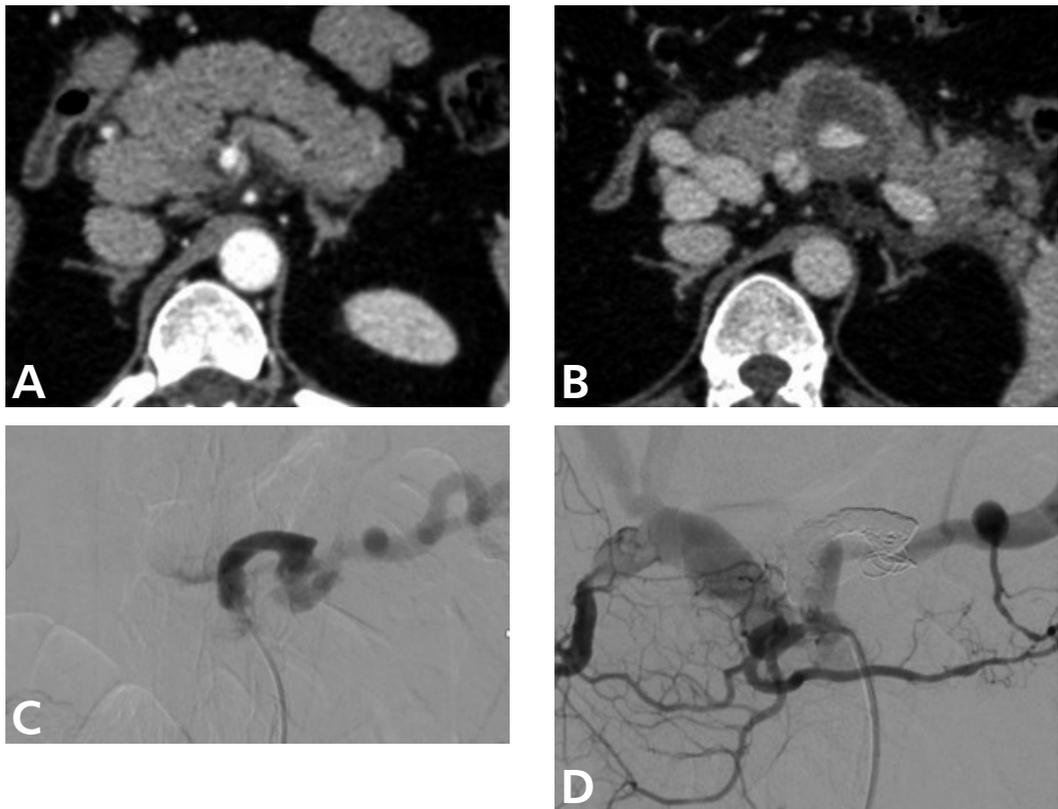


Figura 32.12 – (A): TC de homem de 41 anos, avaliado com dor epigástrica aguda e distensão abdominal - dissecção aguda do tronco celiaco estendendo-se à artéria esplênica, em junho de 2016. Tratamento conservador em outro Serviço; (B): em janeiro de 2019, dor epigástrica progressiva ao longo de uma semana, Evolução com acentuação da dor e irradiação para o dorso e hipotensão. TC evidencia ruptura de degeneração aneurismática da artéria esplênica para dentro da massa do pâncreas; (C): Arteriografia seletiva do TC evidencia extravasamento de contraste pela luz falsa da dissecção da artéria esplênica; (D): Arteriografia final de controle: TpE da falsa luz, com controle da hemorragia. Luz verdadeira pérvia com preservação do baço.

COMPLICAÇÕES

À parte de problemas relacionados com as vias de acesso, várias complicações têm sido descritas e também observadas em nosso material, como infartos de órgão com circulação terminal, por ex. rins e fígado. O tratamento da síndrome pós-embolização (dor, febre, elevação transitória de enzimas correspondentes ao órgão-alvo ou mesmo inespecíficas), geralmente, cede com tratamento sintomático.

Devemos prevenir a embolização inadequada de toda forma. Migrações de stents podem ocorrer no momento de sua liberação e são difíceis de corrigir. Por esta razão, damos preferência ao uso de stents reposicionáveis, sempre que aplicáveis. Ruptura da artéria sendo tratada é rara, mas sempre dramática. Seu tratamento imediato deve ser realizado com oclusão da artéria aferente com um balão, até que uma solução adequada seja determinada. Preferentemente, o

tratamento deve ser também endovascular. Para tal, é crucial não se “perder” o fio guia de dentro da artéria alvo. Uma laparotomia somente está indicada em hemorragia incontrolável desta forma.

A reperfusão é a complicação tardia mais frequente. Os valores mais frequentes desta ocorrência se situam em torno de 5%, mas há relatos de incidência de até 43%¹⁴⁻¹⁷! O uso de compactação das molas de tromboexclusão reduziu em muito esta complicação⁹. Como em qualquer TEV, um acompanhamento dedicado e periódico é mandatório. Reintervensões devem ser indicadas e realizadas se necessário.

RESULTADOS

Resultados positivos e consistentes têm sido publicados recentemente com o tratamento tanto dos AAV como das DAV. Taxas de sucesso com tromboexclusão por embolização (TpE) variam de 75% a 100%, com taxas de morbidade de 12% a 25%. A taxa de reperfusão varia de 3% a 20% em séries recentes^{6,7,8,9,14,31-34}. Nesta situação, uma nova intervenção endovascular normalmente é possível. Em nossa experiência, a reperfusão foi praticamente eliminada com o uso da compactação maciça e o uso de micromolas de destaque controlado⁹. A mortalidade é baixa e altamente relacionada com o percentual de casos agudos tratados^{1-4,6,9,10,13,14,31,34}. Em nossa série, nenhuma ruptura foi observada nos pacientes em acompanhamento vigiado. Nos pacientes tratados por cirurgia aberta ou endovascular, a mortalidade total foi zero⁹. Infartos de órgãos de perfusão terminal ocorrem eventualmente após embolização de aneurismas viscerais, sobretudo no baço. Geralmente envolvem segmentos do órgão e nos nossos

casos foram manejados conservadoramente com medicação sintomática.

COMENTÁRIOS

O tratamento percutâneo dos AAV e das DAV oferece várias vantagens em relação à cirurgia aberta: é menos invasivo, os órgãos perfundidos pelas artérias aneurismáticas podem ser poupados na maioria dos casos e aneurismas de difícil acesso são abordáveis pelos cateteres. Além disso, a cirurgia normalmente pode ser empregada na falha do TEV.

Embora a embolização seja a principal forma terapêutica atualmente, prevemos que com a evolução tecnológica aumentará o uso de stents revestidos, em conjunto com técnicas de tromboexclusão. Um programa supervisionado e regular de acompanhamento com métodos de imagem é a forma mais segura de obtermos resultados duradouros com qualquer método de tratamento.

CONCLUSÕES

A história natural dos AAA e das DAV ainda não está totalmente esclarecida. Embora alguns AAV e DAV evoluam para ruptura, alguns nunca crescem ou o fazem muito lentamente, não demandando tratamento. Há alguns aneurismas menores, mais no grupo das DAV localizadas, que podem evoluir para cura. O tratamento é mandatório para os pacientes que apresentem sintomas, portadores de pseudoaneurismas e em situações especiais, como na gestação e nos aneurismas que tenham a forma sacular. Casos assintomáticos podem ter seu tratamento baseado no tamanho dos aneurismas (vide acima). Infelizmente, o reparo em emergência ainda é associado a alta mortalidade.

O TEV dos AAV e das DAV é factível e seguro, de baixo risco e efetivo na maioria dos casos. Um planejamento meticuloso, baseado em estudos de imagem, permite obter excelentes resultados. Embora o TEV seja primeira linha de tratamento, limitações anatômicas podem limitar o método, sendo melhor a cirurgia direta. O tratamento deve ser individualizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stanley JC. Aneurysms of the celiac and mesenteric circulation. In Yao ST & Pearce WH (Eds): *Aneurysms – New findings and treatment*. Norwalk, Appleton & Lange, 1994, pg 423-437
2. Upchurch GR, Zelenock GB, Stanley JC. Splancnic artery aneurysms. In Rutherford RB et al (Eds): *Vascular Surgery, sixth edition*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pg. 1565-1581.
3. Huang YK, Hsieh HC, Tsai FC, Chang SH, Lu MS, Ko PJ. Visceral artery aneurysm: risk factor analysis and therapeutic option. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:293-301.
4. Ristow Av, Massière BV (Eds). *Diagnóstico vascular por imagem*. Rio de Janeiro, Revinter, 2008, 82 pg.
5. Ristow Av, Peixoto CC, Martin HS, Vescovi A, Cury JM, Massiere BV, Gress MHT, Pedron C, Medina AL. Visceral Artery Aneurysms: Embolization, Stent Grafts or Open Surgery. What Treatment for Which Lesion? In Becquemin JP et al (Eds): *Controversies and Updates in Vascular Surgery 2010, Torino - Italia: Edizione Minerva Medica, 2010, p. 65-71*.
6. Sachdev U, Baril DT, Ellozy SH et al. Management of aneurysms involving branches of the celiac and mesenteric arteries: a comparison of surgical and endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2006;44:718-724.
7. Ristow Av, Vescovi A, Massière BV, Peixoto CCS, Martin HS. Aneurismas das Artérias Viscerais. In Brito CJ et al (Eds): *Cirurgia Vascular, Rio de Janeiro – Brazil: Revinter, 2013, pg 879-899*.
8. Cardoso Neto J, Ristow Av, Massière BV et al. Dissecção aguda das artérias viscerais: O que fazer na falência do tratamento conservador? *Rev Angiol Cir Vasc RJ* 2013;11:1-15.
9. Ristow Av, Vescovi A, Ristow BD, Cardozo J. Aneurismas e Dissecções das artérias viscerais. In Brito CJ (Ed): *Cirurgia Vascular (4ª ed)*, Rio de Janeiro, Thieme-Revinter, Cap 81, 2019. pg 919-38.
10. Zhang WW, Killeen JD, Chiriano J, Bianchi C, Teruya TH, Abou-Zamzam AM. Management of symptomatic isolated visceral artery dissection: is emergent intervention mandatory? *Ann Vasc Surg* 2009;23:90-94.
11. Lumsden AB, Smith III, RB. Treatment of Visceral Artery Aneurysms. In Calligaro KD (Ed): *Diagnosis and treatment of aortic and peripheral arterial aneurysms*. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pg. 307-319.
12. Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Pratesi G, Innocenti AA, Pratesi C. Surgical treatment of visceral artery aneurysms: a 25-year experience. *J Vasc Surg* 2008;48:334-42.
13. Sharif MA, O'Donnell ME, Johnston LC, Lau LL. Successful surgical management of ruptured true pancreaticoduodenal artery aneurysm following failed trans catheter embolization. *Vascular* 2007;15:231-234.
14. Laganá D, Carrafiello G, Mangini M et al. Multimodal approach to endovascular treatment of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *Eur J Radiology* 2006;59: 104–111.
15. Chaillou P, Moussu P, Noel SF et al. Spontaneous Dissection of the Celiac Artery. *Ann Vasc Surg*. 1997. 413-415.
16. Conrad MF, Cambria RP. Aortic Dissection. In: Cronenwett, J.L.; Johnston, K.M. et al. *Rutherford's vascular surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
17. Yun WS et al. Clinical and angiographic follow-up of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:572-77.

18. Wang HC. Spontaneous dissection of the celiac artery: a case report and literature review. *Am J Emerg Med* 2013;31(6):1000.e3-5.
19. Min SI et al. Current strategy for the treatment of symptomatic spontaneous isolated dissection of superior mesenteric artery. *J Vasc Surg* 2011;54:461-66.
20. Cho BS et al. Treatment Guidelines for Isolated Dissection of the Superior Mesenteric Artery Based on Follow-up CT Findings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:780-85.
21. Sakamoto I et al. Imaging appearances and management of isolated spontaneous dissection of the superior mesenteric artery. *Eur J Radiol* 2007;64:103-10.
22. Wadhvani R et al. Color Doppler sonographic diagnosis of dissecting aneurysm of the superior mesenteric artery. *J Clin Ultrasound* 2001;29:247-49.
23. Chiesa R, Astore D, Guzzo G et al. Visceral artery aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 42-48.
24. Joviliano EE, Ribeiro MS. Aneurismas esplâncnicos: como seguir e como tratar. In Presti C (Ed): *Conceitos Atuais em Doença Vasculiar Periférica*. São Paulo, SBAVC-SP-SENAC, 2017. Pg 125-8.
25. Dong Z. Treatment of symptomatic isolated dissection of superior mesenteric artery *J Vasc Surg* 2013;57:69S-76S.
26. Rivera AMQ. Manejo conservador de tres casos de disseción espontánea de la artéria mesentérica superior. *Angiología* 2012;64(1):7-12.
27. Nordanstig J, Gerdes J, Kocys AE. Spontaneous isolated dissection of the celiac trunk with rupture of the proximal splenic artery: a case report. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:194-97.
28. Watring NJ et al. Spontaneous superior mesenteric artery dissection: an unusual cause of abdominal pain. *J Emerg Med* 2010;39(5):576-78.
29. Marques RG, Petroianu A, Coelho JMCO et al. Regeneration of splenic autotransplants. *Ann Hematol* 2002;81:622-26.
30. Yun W. S. et al. Clinical and Angiographic Follow-up of Spontaneous Isolated Superior Mesenteric Artery Dissection *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37: 572-577.
31. Tulsyan N, Kashyap VS, Greenberg RK et al. The endovascular management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2007;45:276-83.
32. Fankhauser GT, Stone WM, Oderich GS et al. The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53:966-70
33. Koganemaru M, Abe T, Nonoshita M et al. Follow-up of true visceral artery aneurysms after coil embolization by three-dimensional contrast-enhanced MR angiography. *Diagn Interv Radiol* 2014;20:129-35.
34. Huang Y, Banga P, Reis de Souza L, Oderich GS. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. *J Cardiovasc Surg* 2015;56:567-577.

Marta Carvalho Galvão
José Galvão-Alves

Em 2017 o mesentério foi reconhecido como o 79º órgão do corpo humano, tendo sido a partir de então redefinido pelo consagrado livro “Gray’s Anatomy” como tal.

Esta descoberta permitirá categorizar as doenças abdominais que acometem o mesentério e, uma vez estabelecida sua anatomia e estrutura, também que se conheça suas funções.

O mesentério consiste de um folheto duplo de peritônio que conecta o intestino à parede posterior do abdome e já havia sido descrito em 1508 por Leonardo da Vinci e, desde então, permaneceu por séculos como apenas uma parte do sistema digestório.

Hoje sabemos que o mesentério é contínuo do delgado ao cólon, dele fazendo parte os mesocólon direito e esquerdo, o mesosigmoide e o mesorreto.

O mesentério tem interface com outros órgãos da economia através do seu “hilo”, sendo rico em adipócitos que produzem proteína C reativa, interferindo assim com o metabolismo glicêmico e lipídico. Não é apenas uma estrutura de fixação de alças, possuindo funções próprias.

Não tem sido infrequente os clínicos e gastroenterologistas serem procurados por pacientes que, ao se submeterem a uma tomografia computadorizada do abdômen por dor abdominal inespecífica, serem surpreendidos por um apontamento no laudo sugerindo a presença de “mesenterite”, “aumento da atenuação da gordura mesentérica” ou “infiltração da raiz do mesentério”. Do ponto de vista prático o clínico encontra-se usualmente frente a uma das três possibilidades:

- a) um processo de infiltração mesentérica secundária frequentemente a um processo inflamatório e/ou infeccioso loco-regional manifesto clínica e/ou tomograficamente, como por exemplo apendicite aguda, doença inflamatória intestinal, pancreatite etc.
- b) um achado secundário como manifestação de uma entidade não manifesta, que merece investigação (síndrome IgG4, linfoma e outras neoplasias).
- c) uma entidade primária, de causa ainda desconhecida, podendo ser autolimitada e usualmente responsável a corticoterapia.

Genericamente a literatura tem preferido denominar estes achados de “Paniculite mesentérica” (*umbrella term*) embora haja considerável confusão quanto à terminologia para os diferentes achados histopatológicos, refletindo a controversa natureza deste processo.

Os sintomas não variam significativamente dentre estes três grupos, o que pode ser confirmado pela publicação aqui referenciada e intitulada “*Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity?*” Dentre estes se destacam dor abdominal, distensão, diarreia, constipação, anorexia, perda de peso, fadiga, febre de origem desconhecida, ascite, derrame pleural e pericárdico, e eventualmente apenas como achado de imagem sem queixa.

Recentemente tem se chamado a atenção para uma forte correlação com o fumo de cigarros.

Paniculite mesentérica ou Infiltração mesentérica (*misty mesentery – mesentério nebuloso, borrado, infiltrado*) ou, simplesmente, mesenterite, significa aumento patológico da atenuação da gordura mesentérica, de causas múltiplas, e em muitas situações secundária a uma afecção que está próxima ou distante, detectável ou não ao procedimento de imagem. Neste contexto, esta alteração pode chamar a atenção e conduzir o radiologista na procura de uma causa específica.

As diferentes terminologias propostas utilizam como critério o predomínio de fibrose, inflamação crônica ou necrose gordurosa, denominando respectivamente estes achados de *mesenterite retráctil* ou *esclerosante*, *paniculite mesentérica* e *lipodistrofia mesentérica*, diferenças estas que necessi-

tam, portanto, de amostra tecidual para a avaliação patológica. A grande maioria dos casos apresenta simultaneamente algum grau de fibrose, necrose ou inflamação.

Outras vezes observamos que termos diferentes são utilizados como sinônimos, mostrando a dificuldade de classificá-la do ponto de vista clínico, morfológico ou patológico (Quadro 33.1). Parece não haver consenso se representam doenças distintas ou a mesma entidade em fases de evolução diferentes.

Paniculite Mesentérica – e suas inúmeras variantes (Quadro 33.1) – é um processo inflamatório crônico incomum e inespecífico da gordura mesentérica, com infiltração por linfócitos e macrófagos. Em 98,8% das vezes é descoberto incidentalmente numa tomografia do abdome realizada por diferentes motivos. O termo tem sido proposto para os casos com infiltração idiopática.

O que vamos ressaltar aqui é a mesenterite como um achado de aumento da atenuação da gordura mesentérica à tomografia computadorizada, e sem evidências histopatológicas, portanto como manifestação primária ou secundária, mas que deve ser assinalado no laudo e chamar a atenção do clínico quanto à necessidade de maiores investigações dependendo da apresentação clínica individual, uma vez que carcinoma e linfoma figuram dentre as causas da infiltração mesentérica.

A tomografia computadorizada *multislice*, pela excelente resolução isotrópica e graças a sua versatilidade em avaliar compartimentos das mais diversas densidades (ar, partes moles, osso e, nesse caso, gordura) tem possibilitado a demonstração dessa alteração com mais frequência do que no passado.

O mesentério (Figura 33.1) é uma prega dupla do peritônio que conecta o jejuno, íleo e porções do colón à parede abdominal posterior.

Origina-se na flexura duodenojejunal e se estende à junção ileocecal. Contém ramos da AMS e VMS, vasos linfáticos, linfonodos, nervos e quantidade variável de gordura e tecido conectivo.

É um pedículo, portanto, com funções nutridoras e inervadoras.

O mesentério contém tecido conjuntivo rico em fibras colágenas, elásticas e mastócitos, tendo este último como principal função armazenar potentes mediadores químicos da inflamação, como histamina, heparina, fator quimiotáxico de eosinófilos, serotoninas etc.

Quadro 33.1 – Paniculite mesentérica – sinônimos

- Mesenterite retráctil ou esclerosante
- Paniculite nodular sistêmica
- Mesenterite lipoesclerótica
- Mesenterite xantogranulomatosa
- Pseudotumor inflamatório
- Lipogranulomatose esclerosante



Figura 33.1 – Mesentério

O adipócito mesentérico é também fonte extra-hepática de proteína C-reativa e recentemente tem-se investigado sua correlação com a atividade inflamatória transmural na doença de Crohn (Gut 2012;61:78-85).

O mesentérico é, portanto, tecido vivo com atividade e reatividade no organismo, participando na cadeia de processos inflamatórios abdominais.

A gordura mesentérica à tomografia computadorizada usualmente tem densidade que varia entre -100 a -160 unidades Hounsfield – (UH negativas)*. Quando há infiltração, esta densidade aumenta na proporção do grau de infiltração (50 UH [positivas], por exemplo).

Uma variedade de situações como edema, inflamação, neoplasia, trauma e hemorragia pode aumentar a atenuação da gordura mesentérica.

Podem acometer o mesentério do intestino delgado, o mesoapendice, mesocólon ou envolver simultaneamente os dois últimos. Menos frequentemente pode envolver sítios como a área peripancreática e o omento.

Apresentamos o caso de um paciente masculino, de 44 anos, branco, natural do Rio de Janeiro.

Queixava-se de dor epigástrica tipo cólica há cerca de 3 meses, de intensidade progressiva, que piorava com alimentação e melhorava com uso de antiespasmódicos (hioscina).

* As densidades fundamentais à TC variam em uma escala de - 1.000 a + 1.000, em que a menor densidade é o ar e a maior densidade, o metal. Os tecidos com densidade de partes moles possuem densidade positiva acima de zero, enquanto que a gordura tem densidade negativa, abaixo de zero.

Há uma semana piorou da dor com dois episódios de vômitos, o que motivou a consulta. Negava outras queixas digestivas, febre ou emagrecimento.

Relatava que seis meses antes desta consulta, ao realizar uma TC em razão de dor abdominal, teve diagnóstico de *paniculite mesentérica* e *coletíase*, quando submeteu-se a colecistectomia, sem intercorrências (*sic*). Nega tabagismo. Etilista social.

Exame clínico: dor à palpação da região mesogástrica, sem visceromegalias.

Solicitado tomografia computadorizada (TC) de abdome, que demonstrou infiltração mesentérica, com densidade de cerca de 34 UH (positivas) e espessamento segmentar de alça de jejuno, podendo corresponder a neoplasia (Figura 33.2).

Havia linfonodo regional de 1,5cm (Figura 33.3).

Solicitado TC do tórax que evidenciou metástases pulmonares. O paciente foi submetido à cirurgia laparoscópica do abdômen, com conversão para laparotomia para ressecção do segmento de alça jejunal, linfonodos e parte do mesentério acometidos (Figura 33.4), cujo diagnóstico histopatológico mostrou tratar-se de adenocarcinoma jejunal.

Realizada quimioterapia. Paciente bem atualmente, em seguimento clínico regular.

Embora tumores malignos do jejuno e duodeno sejam incomuns, eles podem envolver diretamente a rota do mesentério do delgado. Esses tumores podem disseminar-se por extensão direta, ao longo dos plexos neurais, por extensão ao longo dos ligamentos vizinhos ou pelos vasos linfáticos ao longo do mesentério.

A detecção de neoplasias malignas em pacientes com achado incidental de mesenterite correlaciona-se com a presen-

ça e tamanho do linfonodo mesentérico. Linfonodos com menos de 10mm (menor eixo), sem outras áreas adicionais de linfonodopatia, demonstram um curso benigno, sem necessidade de seguimento. A taxa de malignidade varia de 17% a 69%.



Figura 33.2 – TC do abdome com contraste venoso. Observa-se aumento da atenuação da gordura mesentérica (+ 34 UH) e espessamento segmentar da alça de jejuno

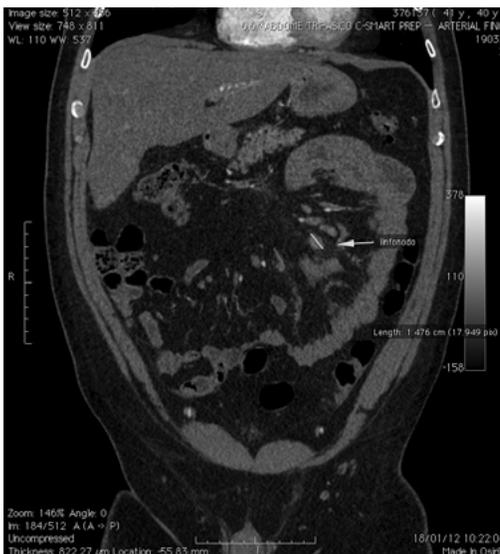


Figura 33.3 – Linfonodo regional de 1,5cm



Figura 33.4 – Peroperatório – segmento estenosado de alça de jejuno

Quando há acometimento do tubo digestivo, adenocarcinomas e linfomas são os mais frequentes (70%).

Neoplasias malignas podem disseminar-se pelo mesentério por extensão direta, ao longo dos plexos neurais, por extensão ao longo dos ligamentos vizinhos ou pelos vasos linfáticos.

As doenças inflamatórias agudas (diverticulite, apendicite, colecistite e pancreatite) são também causas frequentes de infiltração mesentérica, no entanto os commemorativos clínicos da doença primária apontam para o diagnóstico, e a mesenterite aparece aqui como mais um sinal de envolvimento regional (Figura 33.5).

As Figuras 33.6, 33.7 e 33.8 referem-se a um paciente de 72 anos, portador de linfoma folicular que apresentava massa linfonodal periaórtica e intensa infiltração do mesentério (-11 Hu), com deslocamento de vasos e com linfonodos com mais de 10mm de permeio.

Presença do sinal do halo (Figura 33.9) e pseudocápsula sugerem etiologia benigna, enquanto que massa que capta contraste, desloca vasos, tem contornos espiculados, associada a nódulos peritoneais, sugere malignidade (Figura 33.3).



Figura 33.5 – Paciente de 23 anos.

Apendicite aguda com acentuada infiltração periapendicular. O apêndice não tem um mesentério verdadeiro, mas uma prega peritoneal, usualmente denominada mesoapêndice



Figura 33.6 – OFC. Paciente de 72 anos, portador de linfoma folicular. Massa linfonodal periaórtica

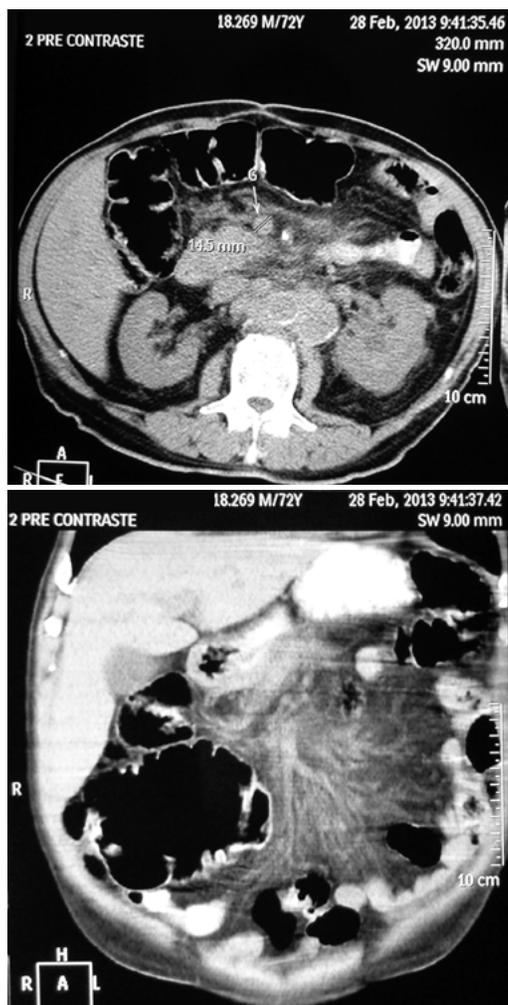


Figura 33.7 – OFC. Paciente de 72 anos, portador de linfoma linfocítico. Massa linfonodal periaórtica. Presença de linfonodo de 14,5mm no mesentério



Figura 33.8 – OFC. Paciente de 72 anos, portador de linfoma linfocítico. Massa linfonodal periaórtica. Infiltração mesentérica com densidade de -11 UH

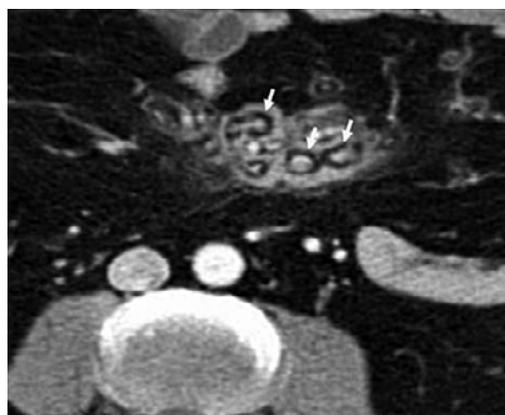


Figura 33.9 – Mesenterite esclerosante. Sinal do halo – hipodensidade envolvendo os vasos mesentéricos. Sinal de benignidade

Alguns artigos recentes sugerem que a mesenterite possa tratar-se de síndrome paraneoplásica ou um epifenômeno, já que são os pacientes portadores de tumores os mais propensos a realizarem tomografia do abdome. É prudente, no entanto, lembrar que a mesenterite pode ser um indicador precoce preditivo de neoplasia oculta ao exame clínico e por imagem, e negligenciar

este achado pode postergar o diagnóstico de uma neoplasia tratável.

É importante, portanto, observar o padrão morfológico do envolvimento mesentérico e achados associados (gânglios, massas etc.).

Finalizando, as principais conclusões em relação à mesenterite são:

1. Pode ser primária ou secundária.

2. Pode associar-se a doença maligna ou benigna.
3. Ser de aspecto difuso ou segmentar.
4. Manifestar-se como massa, apresentar pseudocápsula e sinal do halo.
5. Associar-se a linfonodos.
6. Deslocar alças adjacentes.
7. Ser sintomática ou não.

BIBLIOGRAFIA

- Badet N, Saille N, Briquez C et al. Mesenteric panniculitis: Still an ambiguous. *Diagnostic and Interventional Imaging* (2015) 96, 251-257.
- Canyigit M, Koksal A, Akgoz A et al. Multidetector –row computed tomography findings of sclerosing mesenteritis with associated diseases and its prevalence. *Jpn J Radiol* 2011; 29:495-502.
- Coffey JC, O’Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 238–47.
- Corwin MT, Smith AJ, Karm AR et al. Incidentally Detected Misty Mesentery on CT: Risk of Malignancy Correlates With Mesenteric Lymph Node Size. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36:26-9.
- Coulier B. Mesenteric panniculitis. Part 1: MDCT – pictorial review. *JBR-BTR* 2011; 94: 229–40.
- Emory, TS, Monihan, JM, Carr, NJ et al. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? *Am J surg Pathol* 1997; 21: 392-398.
- Fillippon A, Cianci R, Di Fabio F et al. Misty mesentery: a pictorial review of multidetector-row CT findings. *Radiol med* 2011; 116:351-65.
- Ghanem N, Pache G, Bley T et al. MR Findings in a rare case of sclerosing mesenteritis of the mesocolon. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005;21:632-636.
- Horton KM, Fishman EK. Multi-Detector Row CT of Mesenteric Ischemia: can it be done? *RadioGraphics* 2001; 21:1475-90.
- Kara T, Canyigit M. Relationship between abdominal trauma or surgery and mesenteric panniculitis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15: 6139.
- Protin-Catteau L, Thieffin G, Soyer P et al. Mesenteric panniculitis: review of abdominal MDCT examinations with a matched-pair analysis. *European Society of Radiology. Electronic Presentation online System. ECR* 2015.
- Putte-Katier N V, Van Bommel EFH, Elgersma O E, Hendriksz T R. Mesenteric panniculitis: prevalence, clinicoradiological presentation and 5-year follow-up. *Br J Radiol* 2014;87: 20140451.
- Sahin A, Artas H, Eroglu Y et al. An Overlooked Potentially Treatable Disorder: Idiopathic Mesenteric Panniculitis. *Medical Principles and Practice* . DOI: 10.1159/000484605.
- Siegmund B. Mesenteric fat in Crohn’s disease: the hot spot of inflammation? *Gut* 2012; 61:78-85.
- Smith ZL, Sifuentes H, Deepak P et al. Relationship Between Mesenteric Abnormalities on Computed Tomography and Malignancy Clinical Findings and Outcomes of 359 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:409–414.
- Wilkes A, Griffin N, Dixon L et al. Mesenteric Panniculitis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012; 55(7): 806–9.
- Wilkes A, Griffin N, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Mesenteric panniculitis: a para- neoplastic phenomenon? *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 806–9.



Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Fundada em 1582, berço do ensino médico no Brasil

Em 2020 alcançamos o emblemático número de 30 anos ininterruptos de realização da tradicional Jornada de Gastroenterologia do Rio de Janeiro, e mais uma vez brindamos os participantes com o **Temas de Atualização em Gastroenterologia**. Em sua 22ª edição, este livro representa, seguramente, uma expressão da importância que temos dedicado à ciência, ao ensino continuado e à atualização de nossos profissionais.

São 33 capítulos cuidadosamente preparados por importantes nomes da gastroenterologia nacional, compreendendo a atualização de alguns dos mais relevantes temas da especialidade.

ISBN 978-85-89242-22-6



9 788589 242226