

Doenças do Aparelho Digestivo

Uma edição com o apoio:

AstraZeneca 

Diniz de Freitas

DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO

2ª EDIÇÃO

DINIZ DE FREITAS

*Professor Catedrático de Gastreenterologia da
Faculdade de Medicina de Coimbra*

*Director do Serviço de Gastreenterologia dos
Hospitais da Universidade de Coimbra*

*Director do Centro de Gastreenterologia
da Universidade de Coimbra*

Coimbra 2002

Edição e Distribuição

AstraZeneca - Produtos Farmacêuticos Lda
Rua Humberto Madeira 7 - Valejas
2745-663 Barcarena
Telf 21 434 61 00 Fax 21 434 61 92

Impressão e Acabamento - Rabiscos de Luz

A minha Mulher e a meus Filhos

A minha Família

A meus Mestres

Ao Serviço de Gastrenterologia
dos Hospitais da Universidade de Coimbra

A meus Discípulos

A meus Condiscípulos e Amigos

ÍNDICE

Prefácio	9
Introdução	11

SECÇÃO I ESÓFAGO

CAPÍTULO I

Pertubações Motoras do Esófago	15
--	----

CAPÍTULO II

Doença do Refluxo Gastro-Esofágico	31
--	----

CAPÍTULO III

Tumores do Esófago	73
------------------------------	----

CAPÍTULO IV

Outras Doenças do Esófago	93
-------------------------------------	----

SECÇÃO II ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO V

Infecção pelo <i>Helicobacter Pylori</i>	105
--	-----

CAPÍTULO VI

Gastrite	131
--------------------	-----

CAPÍTULO VII

Dispepsia	153
---------------------	-----

CAPÍTULO VIII

Úlcera Péptica	179
--------------------------	-----

CAPÍTULO IX

Tumores do Estômago	215
-------------------------------	-----

SECÇÃO III

INTESTINO

CAPÍTULO X

Síndromes de Má Absorção	245
--------------------------------	-----

CAPÍTULO XI

Doença Celíaca	265
----------------------	-----

CAPÍTULO XII

Intolerância à Lactose	281
------------------------------	-----

CAPÍTULO XIII

Infecções Intestinais	287
-----------------------------	-----

CAPÍTULO XIV

Parasitoses Intestinais	315
-------------------------------	-----

CAPÍTULO XV

Isquemia Intestinal	331
---------------------------	-----

CAPÍTULO XVI

Doença Inflamatória Intestinal	347
--------------------------------------	-----

CAPÍTULO XVII

Síndrome do Cólon Irritável	387
-----------------------------------	-----

CAPÍTULO XVIII

Doença Diverticular do Cólon	407
------------------------------------	-----

CAPÍTULO XIX

Pólipos e Polipose do Cólon e Recto	419
---	-----

CAPÍTULO XX

Tumores do Cólon e Recto	435
--------------------------------	-----

SECÇÃO IV

FÍGADO

CAPÍTULO XXI	
Insuficiência Hepática Aguda	463
CAPÍTULO XXII	
Hepatite Viral Aguda	477
CAPÍTULO XXIII	
Hepatite Viral Crónica	495
CAPÍTULO XXIV	
Doença Hepática Alcoólica	509
CAPÍTULO XXV	
Hepatotoxicidade por Drogas	525
CAPÍTULO XXVI	
Cirrose Hepática	537
CAPÍTULO XXVII	
Hipertensão Portal	551
CAPÍTULO XXVIII	
Ascite e Peritonite Bacteriana Espontânea	575
CAPÍTULO XXIX	
Complicações Sistémicas da Doença Hepática	593
CAPÍTULO XXX	
Doenças Hepáticas Auto-Imunes	619
CAPÍTULO XXXI	
Doenças Metabólicas e Genéticas	647
CAPÍTULO XXXII	
Tumores Hépaticos	665

SECÇÃO V

VESÍCULA E VIAS BILIARES

CAPÍTULO XXXIII

Litíase Biliar	685
--------------------------	-----

CAPÍTULO XXXIV

Tumores da Vesícula, dos Ductos Biliares e da Ampola de Vater	703
---	-----

SECÇÃO VI

PÂNCREAS

CAPÍTULO XXXV

Pancreatite Aguda	717
-----------------------------	-----

CAPÍTULO XXXVI

Pancreatite Crónica	753
-------------------------------	-----

CAPÍTULO XXXVII

Tumores do Pâncreas	773
-------------------------------	-----

PREFÁCIO

Este livro traduz o extraordinário labor daquele que é considerado um dos melhores Mestres da actual Faculdade de Medicina de Coimbra.

É, no fim de contas, um Manual de Gastreenterologia muito actualizado, sucinto e prático, destinado aos alunos de Medicina de qualquer das nossas Faculdades, mas também muito útil, por certo, aos clínicos gerais e a todos aqueles que se interessam pela Gastreenterologia e que desejam, numa consulta rápida, ficar informados sobre os conhecimentos actuais de qualquer capítulo da Gastreenterologia.

Não se limita, este livro, à Gastreenterologia, num sentido restrito, pois abarca também a Hepatologia, nomeadamente a doença hêpatica, alcoólica e viríca, nas suas formas aguda ou crónica e a patologia da árvore biliar.

A selecção e apresentação dos diversos temas, está sempre orientada pela grande experiência pessoal do autor e condicionada pelas suas excepcionais qualidades didácticas e de exposição.

Por tudo isto, recomendo a sua leitura e me sinto muito honrado por prefaciар tão valiosa e útil obra.

Tomé Ribeiro

*Professor Catedrático de Medicina Interna
Faculdade de Medicina do Porto*

INTRODUÇÃO

Com cerca de trinta anos de exercício do magistério universitário na Faculdade de Medicina de Coimbra, e de vida profissional nos Hospitais da Universidade de Coimbra, no âmbito da Gastreenterologia, entendemos que seria oportuno elaborar um novo compêndio de doenças do aparelho digestivo, preponderantemente orientado para a formação pré- e pós-graduação, e para a Clínica Geral.

Sendo este o objectivo educacional desta obra, idêntico ao de “Temas de Gastreenterologia”, em dois volumes, que publicamos em 1986 e 1989, procuramos coligir informação actualizada em matérias consideradas nucleares, e com o aprofundamento adequado a essa finalidade.

Durante o longo período da nossa vida académica e profissional, ocorreu uma vertiginosa aceleração do conhecimento científico e tecnológico, jamais testemunhada em épocas mais remotas. O desenvolvimento da fibroendoscopia, com fins de diagnóstico e de terapêutica, a descoberta do *Helicobacter pylori*, e das suas implicações patogénicas, os notáveis avanços na terapêutica farmacológica, a identificação dos vírus da hepatite, o recente desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia e a crescente implantação da transplantação hepática, são algumas das conquistas tecnocientíficas que distinguiram as últimas décadas e conferiram à Gastreenterologia um estatuto de especialidade intangível na sua autonomia, enorme na sua dimensão e essencial na prestação de cuidados de saúde. Entretanto, novos avanços se perfilam e prelibam nos horizontes desta especialidade.

Apesar deste cenário deslumbrante, marcado pela génese, transferência e consumo de novos conhecimentos, que conferem precaridade temporal a qualquer texto médico, não esmorecemos na concretização deste projecto editorial. Quem assume a docência clínica universitária tem redobrada responsabilidade na transmissão do saber e da experiência que os anos vão sedimentando. Que este compêndio de doenças do aparelho digestivo represente uma contribuição útil para a formação em Gastreenterologia, são as nossas acalentadas e gratificantes expectativas.

Diniz de Freitas

SECÇÃO I

ESÓFAGO

SECÇÃO I - ESÓFAGO

CAPÍTULO I

PERTURBAÇÕES MOTORAS DO ESÓFAGO

1. Introdução
2. Classificação e Noções Gerais
3. Acalásia
4. Espasmo Difuso do Esófago
5. Esófago “Quebra-Nozes”
6. Esfincter Esofágico Inferior Hipertensivo
7. Motilidade Esofágica Ineficaz
8. Opções Terapêuticas

1. INTRODUÇÃO

Funcionalmente o esófago pode ser dividido em três zonas: esfíncter esofágico superior, corpo do esófago e esfíncter esofágico inferior. A função dos esfíncteres encontra-se coordenada não só com a actividade do corpo do esófago, mas também com a actividade na orofaringe e no estômago.

Vários mecanismos de controlo da actividade motora esofágica estão localizados no sistema nervoso central bem como, periféricamente, nos nervos intramurais e nos músculos.

O esófago é um órgão em que os mecanismos de controlo voluntário e involuntário actuam conjuntamente. Durante a fase orofaríngea da deglutição, o bolo alimentar é movido voluntariamente para a faringe, onde se iniciam contracções. Depois, o processo torna-se involuntário.

No esófago, a actividade de dois tipos de músculo encontra-se intimamente coordenada. Cinco por cento do corpo superior do esófago, incluindo o esfíncter esofágico superior, é integrado por músculo estriado. Cerca de 50-60% do esófago distal, incluindo o esfíncter esofágico inferior, é constituído por músculo liso. A zona de transição dos segmentos estriado e liso pode atingir 40% do comprimento do esófago. Esta distribuição dos dois tipos de fibras musculares tem significado funcional, porque a maioria das perturbações motoras esofágicas envolve a musculatura lisa.

A deglutição desencadeia o processo de actividade esofágica integrada. Entre as deglutições, o corpo esofágico e os seus esfíncteres não se encontram totalmente passivos. O tónus do esfíncter esofágico superior constitui uma barreira protectora do refluxo esófago-faríngeo, e o do esfíncter esofágico inferior constitui um mecanismo de defesa contra o refluxo gastro-esofágico. No corpo esofágico, por outro lado, podem iniciar-se contracções peristálticas ou não peristálticas, independentemente da deglutição, designadamente após refluxo gastro-esofágico ou stress.

Aceita-se, no momento actual, que as perturbações motoras esofágicas podem ser explicadas pela ocorrência de mecanismos fisiológicos normais exagerados, ou pela interferência nesses mecanismos em um ou mais níveis do seu controlo.

Os distúrbios motores no esfíncter esofágico superior e no esófago cervical resultam primariamente de uma falência na excitação sequencial através da inervação extrínseca, ou de doença na musculatura estriada.

As perturbações da motilidade no corpo distal do esófago e no esfíncter esofágico inferior são condicionadas, numa perspectiva genérica, por dois tipos de anomalias, que podem no entanto sobrepor-se. Uma delas caracteriza-se por hipomotilidade,

registando-se diminuição da amplitude das contracções ou ausência delas durante o acto da deglutição. Na outra anomalia, predomina a hipermotilidade, caracterizada por ondas de contracção de elevada amplitude, prolongadas ou repetitivas, e por contracções espontâneas de variável frequência, podendo ocorrer elevação da pressão intraluminal e hipersensibilidade do esófago à estimulação por colinérgicos ou por outros agonistas excitatórios.

No esfíncter esofágico inferior, a hipomotilidade caracteriza-se por diminuição da pressão basal e debilidade na contracção, enquanto que a hipermotilidade pode manifestar-se sob a forma de um esfíncter hipertensivo, hipersensibilidade à estimulação excitatória, ou reduzido/ausente relaxamento com a deglutição.

Admite-se que quando existe hipomotilidade, pelo menos três mecanismos podem ser responsabilizados. O músculo está afectado e não consegue responder à estimulação, como sucede na esclerodermia avançada; ou existe diminuição da excitação muscular, de que é exemplo a fase inicial da esclerodermia; ou a actividade muscular é suprimida por excessiva ou não contrariada inibição, como ocorre nos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, observados na doença de refluxo gastro-esofágico.

Os distúrbios de hipermotilidade podem ser analisados na mesma perspectiva. Ou o músculo liso está alterado, como pode suceder nalguns doentes com espasmo esofágico difuso idiopático, que apresentam espessamento da túnica muscular; ou responde de forma exagerada aos neurotransmissores e hormonas circulantes; ou ainda, como terceira hipótese, pode aumentar a estimulação nervosa do músculo, ou encontrar-se abolida a inibição neuronal do tônus muscular. É também admissível que uma determinada perturbação motora seja condicionada pela conjugação de vários mecanismos patogénicos.

2. CLASSIFICAÇÃO E NOÇÕES GERAIS

De acordo com Katz e Castell, as perturbações da motilidade esofágica, primárias ou secundárias, são as seguintes:

Quanto às perturbações secundárias da motilidade esofágica, estão resumidas no qua-

PERTURBAÇÕES PRIMÁRIAS DA MOTILIDADE ESOFÁGICA		
DEFEITO FUNCIONAL	DESIGNAÇÃO	ACHADO MANOMÉTRICO
<ul style="list-style-type: none"> • Aperistalse 	<ul style="list-style-type: none"> • Acalásia 	<ul style="list-style-type: none"> • Peristalse distal ausente ^a • Pressão basal EEI ↑ (>45 mmHg) ^b • Relaxamento incompleto do EEI (pressão residual > 8 mmHg) ^b • Pressão basal do corpo esofágico ↑ ^b
<ul style="list-style-type: none"> • Incoordenação motora 	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo difuso 	<ul style="list-style-type: none"> • Contracções simultâneas >30 mmHg ^a (em ≥20% das deglutições) • Peristalse intermitente ^a • Contracções repetitivas (≥3 picos) ^b • Contracções prolongadas (>6 seg.) ^b • Contracções retrógradas ^b • Relaxamentos incompletos isolados do EEI ^b
<ul style="list-style-type: none"> • Hipercontractilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Esófago “Quebra-nozes” • EEI hipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude da peristalse distal ↑ ^a (≥180 mmHg) • Duração da peristalse distal ↑ ^b (>6 segundos) • Pressão basal do EEI >45 mmHg ^a • Relaxamento incompleto do EEI ^b (pressão residual >8 mmHg)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipocontractilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Motilidade esofágica ineficaz [*] • EEI hipotensivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Peristalse não transmitida ↑ ^c (≥30%) • Amplitude da peristalse distal ↓ ^c (<30 mmHg em ≥30 deglutições) • Pressão basal do EEI <10 mmHg ^a

EEI - Esfíncter esofágico inferior

a - Essencial para o diagnóstico

b - Pode ser observado, não essencial

c - Ambos ou um deles podem ser observados

* - Pode ser secundária à doença do refluxo gastro-esofágico

dro seguinte

PERTURBAÇÕES SECUNDÁRIAS DA MOTILIDADE ESOFÁGICA	
DIAGNÓSTICO	ACHADO MANOMÉTRICO
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerose sistémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda da peristalse distal • Pressão baixa no EEI (<10 mmHg) • Normalidade no esófago proximal e EES (músculo estriado)
<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Chagas 	<ul style="list-style-type: none"> • Idêntico ao da acalásia
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Várias anomalias motoras no corpo do esófago
<ul style="list-style-type: none"> • Pseudo-obstrução intestinal crónica idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda da motilidade esofágica distal
<ul style="list-style-type: none"> • Doença do refluxo gastro-esofágico 	<ul style="list-style-type: none"> • Motilidade ineficaz EEI hipotensivo

EES - Esfincter esofágico superior

Embora seja desconhecida a exacta prevalência das perturbações motoras do esófago, um estudo em 1.161 doentes adultos com dor torácica ou disfagia encontrou anomalias da motilidade em 33% dos casos (53% na disfagia e 28% na dor torácica).

Deve suspeitar-se de distúrbio motor esofágico nos doentes com queixas de disfagia, dor torácica e odinofagia. Infelizmente, não há sinais ou sintomas específicos que permitam formular um diagnóstico definitivo com base na história clínica. É essencial eliminar uma causa orgânica da disfagia com base no exame endoscópico ou radiológico. Quanto à dor torácica, deve eliminar-se, em primeiro lugar, a sua origem cardíaca. A odinofagia (deglutição dolorosa) ocorre raramente nas perturbações primárias da motilidade do esófago, exigindo a procura de outras causas: infecção, agressão por fármacos, doença do refluxo gastro-esofágico.

O diagnóstico de uma perturbação primária da motilidade esofágica assenta na clínica, nos exames endoscópico e radiológico, e no estudo da manometria esofágica. Este último é essencial para a definição da presença e do tipo de distúrbio motor.

3. ACALÁSIA

Definição

A acalásia é uma perturbação motora primária do esófago de causa desconhecida, caracterizada manometricamente por insuficiente relaxamento do esfíncter esofágico inferior (EEI) e ausência de peristalse esofágica, e radiologicamente por aperistalse, dilatação do esófago, abertura mínima do EEI, que apresenta um aspecto em “bico de pássaro”, e deficiente esvaziamento da papa baritada.

Os dados disponíveis sugerem como possíveis causas da acalásia: factores hereditários, degenerativos, auto-imunes e infecciosos. Os dois últimos são os mais frequentemente aceites.

Na autópsia ou em retalhos de miotomia, encontram-se alterações anatomo-patológicas a nível do plexo mientérico de Auerbach: reacção inflamatória intensa mas focal, com infiltrado de linfócitos T, eosinófilos e mastócitos, perda das células ganglionares e um certo grau de fibrose neuronal mientérica. O resultado final destas alterações inflamatórias, é a perda selectiva dos neurónios inibitórios pós-ganglionares que contêm óxido nítrico e VIP (vasoactive intestinal polypeptide). Os neurónios pós-ganglionares colinérgicos do plexo mientérico estão poupados, induzindo uma estimulação colinérgica não contrariada pela inibição. Estes achados justificariam o aparecimento das alterações manométricas típicas da acalásia.

Clínica

A acalásia pode originar um amplo espectro de sintomas: disfagia, dor torácica, regurgitação, odinofagia e por vezes azia.

A disfagia é o sintoma dominante, presente em virtualmente todos os doentes. Pode ser inicialmente intermitente e só para sólidos, mas lentamente vai piorando e acaba por incluir também líquidos. A evolução é indolente, de tal sorte que alguns doentes só procuram o médico após alguns anos de queixas.

A regurgitação é também um sintoma comum, ocorrendo tipicamente algumas horas após a refeição. A regurgitação nocturna pode originar tosse durante o sono. A pneumonia por aspiração é uma eventual complicação.

A dor torácica pode estar presente em percentagens que atingem os 50% nalgumas séries. No entanto, a acalásia contribui com menos de 1% para os casos de dor torácica não cardíaca.

A perda de peso acontece nos estádios iniciais da doença, secundária à incapacidade de esvaziamento adequado do esôfago e ao receio de dor ou disfagia com a ingestão de alimentos. À medida que o esôfago dilata, a pressão hidrostática do bolo alimentar retido consegue ultrapassar a hipertonia do EEI, pelo que o esvaziamento passa a estar mais facilitado, ocorrendo então recuperação ponderal.

A acalásia secundária, ou pseudo-acalásia, é uma situação clínica que mimetiza a acalásia genuína, sendo ocasionada sobretudo por processos tumorais que infiltram a junção esofago-gástrica. No entanto, neoplasias distantes, como o cancro do pulmão, podem também originar uma acalásia secundária. Três aspectos clínicos podem sugerir uma origem maligna da acalásia: curta duração da disfagia (< 1 ano), perda de peso significativa e idade superior a 55 anos. Ocasionalmente a pseudo-acalásia resulta de processos não malignos: doença de Chagas, pseudo-obstrução intestinal crônica, situação pós-vagotomia, amiloidose, sarcoidose e pseudo-quisto do pâncreas.

Avaliação Diagnóstica

Ante a suspeita clínica de acalásia, o doente deve ser submetido a um estudo radiológico baritado do esôfago, a exame manométrico, a endoscopia digestiva alta e eventualmente a outros exames, quando há suspeita de acalásia secundária.

No esofagograma baritado, é clássico o achado de uma dilatação do esôfago com afilamento regular da sua porção distal, lembrando um “bico de pássaro”. Frequentemente detectam-se níveis hidro-aéreos na zona médio-esofágica. Nas formas iniciais da doença, ainda sem dilatação esofágica, um exame fluoroscópico por radiologista experiente pode sugerir o diagnóstico.

A manometria esofágica é o “gold standard” no diagnóstico da acalásia. Os achados típicos estão indicados no quadro atrás apresentado.

O exame endoscópico tem muito interesse, não para formular o diagnóstico de acalásia, mas para excluir outras doenças e diagnosticar complicações. Na acalásia idiopática, a mucosa é normal e a passagem do endoscópio no cárdia faz-se com relativa facilidade, apesar de uma leve ou moderada resistência. À medida que a doença progride, a visualização de dilatação luminal e tortuosidade sugere fortemente o diagnóstico. Uma resistência acentuada na zona cárdica, ou a impossibilidade de penetração no estômago, apontam para a existência de uma estenose ou neoplasia como causa da acalásia. Na inspeção endoscópica, é importante obter uma imagem do cárdia mediante a retroflexão do endoscópio na cavidade gástrica.

Se existe suspeita de acalásia secundária, deve solicitar-se um Rx do tórax e uma tomografia computadorizada do tórax e abdômen. A eco-endoscopia pode ser muito útil na identificação de infiltração tumoral da submucosa.

Tratamento

Não existe tratamento para restaurar a actividade muscular do esófago acalásico desnervado. Todas as opções actuais de tratamento limitam-se a reduzir o gradiente de pressão no EEI, facilitando desse modo o esvaziamento esofágico pela gravidade. Isso consegue-se, de forma mais eficaz, pela dilatação pneumática ou pela miotomia cirúrgica, e de forma menos efectiva por agentes farmacológicos injectados por via endoscópica no EEI (toxina botulínica) ou tomados por via oral (bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos).

Dilatação pneumática. Trata-se da opção terapêutica não cirúrgica mais eficaz. Mediante a insuflação de um balão dilatador colocado na zona do esfíncter, promove-se a disrupção das suas fibras musculares circulares. Vários tipos de dilatadores foram utilizados no passado. Actualmente, os balões de polietileno (Microvasive Rigidflex Dilators) são porventura os mais utilizados. São balões com três diferentes diâmetros (3, 3.5 e 4 cm), colocando-se na posição correcta mediante o auxílio da endoscopia e da fluoroscopia. Após a dilatação pneumática, os doentes devem realizar um exame radiológico do esófago com gastrografina para excluir a hipótese de perfuração.

Utilizando os dilatadores graduados, ocorre alívio dos sintomas, bom ou excelente, em percentagens que variam, consoante as séries, entre 50-93%. Numa série recente de 359 doentes tratados sequencialmente com balões de 3, 3.5 e 4 cm, obtiveram-se resultados considerados bons ou excelentes, em 74%, 86% e 90% dos casos, respectivamente. A necessidade de novas dilatações baseia-se na persistência de sintomas, usualmente avaliados às quatro semanas pós-dilatação, ou na recorrência dos sintomas ao longo do tempo.

A taxa acumulada de perfuração é de 2%, aproximadamente e varia, naturalmente, com a experiência do operador. Outras possíveis complicações, menos prevalentes: refluxo gastro-esofágico (0-9%), pneumonia por aspiração, hemorragia digestiva e hematoma esofágico.

Os doentes com esófago dilatado e tortuoso, com divertículos esofágicos ou com prévia cirurgia na junção gastro-esofágica, têm maior risco de perfuração, estando neles indicada a miotomia cirúrgica.

Miotomia cirúrgica. Envolve a realização de uma miotomia anterior (intervenção de Heller) na zona do EEI, usualmente associada a cirurgia anti-refluxo (por ex. Nissen). Os resultados dos estudos publicados, utilizando uma abordagem abdominal ou torácica, evidenciam benefício sintomático, bom ou excelente, em 83% dos casos, com uma média de follow-up de 7 anos. A principal complicação da miotomia de Heller é o refluxo gastro-esofágico (10-22%). A mortalidade operatória é muito baixa (0.2 % a 1 %), não reportando a maioria das séries mortes directamente relacionadas com a

intervenção.

A cardiomiectomia laparoscópica é uma variante cirúrgica crescentemente utilizada. Numa série recente de 254 doentes tratados por este método, os resultados foram bons a excelentes em 94% dos casos. Antes da cirurgia laparoscópica, a indicação mais comum para sanção cirúrgica era a falência da dilatação pneumática. Com esta nova técnica laparoscópica, cresceu o número de doentes tratados inicialmente por cirurgia.

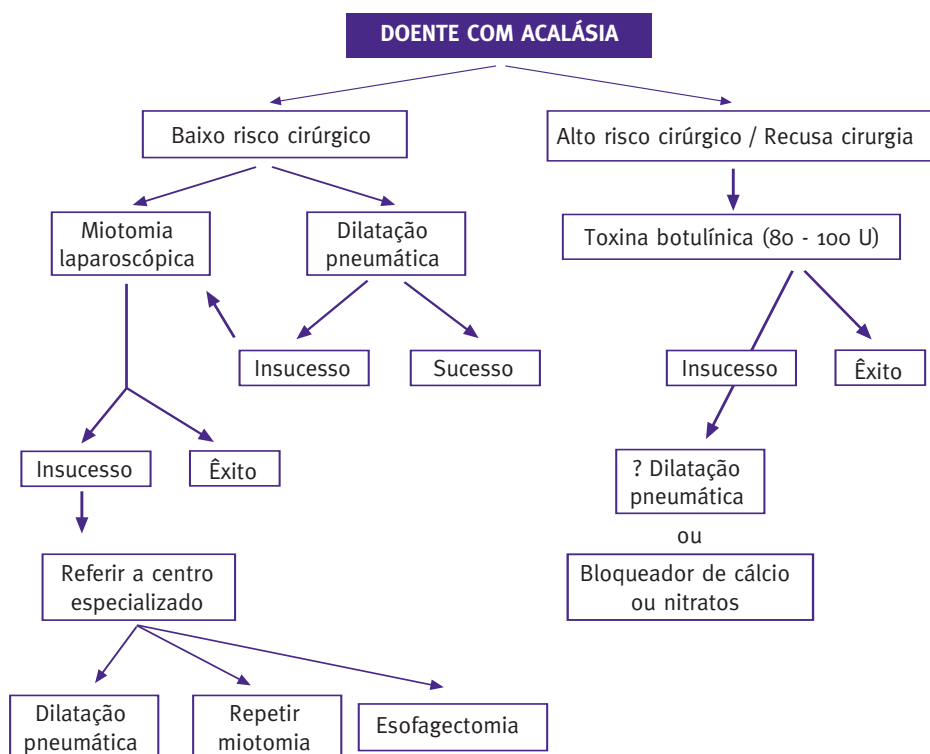
Injecção endoscópica de toxina botulínica. Trata-se da mais recente alternativa terapêutica para a acalásia. A toxina botulínica, tipo A, actua por inibição da libertação de acetilcolina nas transmissões nervosas, contrabalançando desse modo o efeito da perda selectiva dos neurotransmissores inibitórios na acalásia. Após diluição em soro fisiológico, a toxina botulínica é injectada endoscópicamente, utilizando uma agulha de escleroterapia, na zona do EEI, em quatro doses de 20-25 unidades, em cada um de quatro quadrantes, num total de 80-100 unidades.

A eficácia inicial no alívio dos sintomas é de cerca de 85%. Contudo, os sintomas recorrem em 50% dos doentes ao cabo de 6 meses, provavelmente por regeneração dos receptores afectados. Os doentes com mais de 60 anos de idade, e os que apresentam acalásia vigorosa (amplitude esofágica > 40 mmHg), têm uma resposta mais sustentada (até 1.5 anos) a esta terapêutica. Dos doentes que respondem à 1ª injeção, 76% responderão a uma 2ª injeção, mas a resposta vai diminuindo com a repetição do método, provavelmente pela formação de anticorpos.

A longo prazo, a injeção com toxina botulínica é menos eficaz do que a dilatação pneumática. Além disso, alguns trabalhos revelam que a cardiomiectomia cirúrgica é menos eficaz e mais difícil em doentes submetidos previamente à toxina botulínica. Por isso, esta terapêutica farmacológica deve ser reservada para pacientes idosos, ou de alto risco cirúrgico, ou que recusam a dilatação pneumática e a cirurgia.

Bloqueadores de cálcio e nitratos. São efectivos na redução da pressão do EEI, mas não melhoram o relaxamento do EEI ou a peristalse. A resposta clínica tem curta duração, e a eficácia vai diminuindo com o tempo. Utilizam-se por via sublingual, na dose de 10-30 mg para a nifedipina, e de 5-20 mg para o dinitrato de isosorbido, 15-45 minutos antes das refeições. Estão indicados nos doentes que recusam terapêuticas invasivas e onde falhou a toxina botulínica.

Tendo em conta as considerações tecidas, sugere-se o seguinte algoritmo de tratamento na acalásia:



Complicações

Podem desenvolver-se processos inflamatórios na porção distal do esófago acalásico por três mecanismos: infecção, que resulta mais frequentemente da candidíase; esta-se, que pode condicionar inflamação pela acção irritante de alimentos ou por efeito de proliferação bacteriana; e agressão iatrogénica por medicamentos e álcool.

Existe uma associação entre a acalásia e o carcinoma do esófago. Estima-se uma prevalência aproximada de 3.5% de carcinomas do esófago em doentes com acalásia. É de 17-28 anos o tempo que decorre entre o início dos sintomas desta doença, e o desenvolvimento de cancro esofágico. A maioria dos autores sugerem vigilância endoscópica cada 2-5 anos, em doentes com acalásia de longa evolução.

4. ESPASMO DIFUSO DO ESÓFAGO (EDE)

O EDE é uma perturbação motora observada em doentes com dor torácica de causa

indeterminada ou disfagia, associadas a peristalse esofágica desordenada e a severas contracções terciárias no estudo radiológico do esófago.

Manometricamente é caracterizado por incoordenação motora, detectando-se no registo da motilidade, em simultâneo, contracções esofágicas distais e peristalse normal.

Um estudo recente em 1.161 doentes com dor torácica não cardíaca ou disfagia, revelou que o EDE foi detectado em 10% dos traçados manométricos. Segundo Katz e Castell, a prevalência seria realmente menor.

No tocante à etiologia e patofisiologia, as investigações recentes sugerem que o esófago dos doentes com espasmo difuso evidencia hipersensibilidade na resposta a estímulos colinérgicos ou hormonais (metacolina, edrofonium, betanecol, pentagastrina). Este aumento da sensibilidade esofágica poderá ser mediado por um defeito da inibição neural possivelmente relacionada com diminuição do óxido nítrico disponível. Não se sabe se estes efeitos também ocorrem noutras anomalias motoras.

Os sintomas dominantes do EDE são, como já acentuamos, a dor torácica recorrente e a disfagia. A dor é frequentemente indistinguível do angor pectoris, podendo inclusivamente ser aliviada com a nitroglicerina. No entanto, raramente se relaciona com o exercício. A disfagia é intermitente, não progressiva, associada a líquidos e sólidos, e pode ser precipitada pelo stress, bebidas quentes ou frias, ou pela deglutição rápida de alimentos. O diagnóstico requer confirmação por radiologia e manometria.

Os achados radiológicos do esófago são variáveis. Muitos exames são normais. A disrupção da peristalse primária distal com aparecimento de actividade terciária, originando o clássico aspecto em “saca-rolhas”, é o achado mais comum. A propulsão proximal do contraste é normal.

Os achados manométricos encontram-se descritos no quadro apresentado no capítulo “Classificação”.

Em geral, o prognóstico é excelente. A transição para um quadro de acalásia pode ocorrer em 3-5% dos doentes com EDE. Relativamente ao tratamento, será abordado no final deste tema, englobando outras perturbações motoras não acalásicas.

5. ESÓFAGO “QUEBRA-NOZES”

Trata-se de uma situação de hipercontractilidade esofágica, com pressões peristálticas no esófago distal superiores a 180 mmHg em indivíduos sintomáticos. Podem também ocorrer contracções de duração prolongada.

Os padrões manométricos do esófago “quebra-nozes” foram detectados em 48% de

doentes com dor torácica não cardíaca, na maior série de casos estudados (910 doentes).

A etiologia é desconhecida. A ocasional transição para outras anomalias motoras ou para a acalásia, suscita a hipótese de o esófago “quebra-nozes” representar o início de um espectro de situações que culminaria na acalásia. É interessante sublinhar que existe com frequência uma sobreposição de quadros clínicos de esófago “quebra-nozes” e de cólon irritável, sugerindo que podemos estar em presença de um distúrbio funcional generalizado.

Cerca de 90% dos doentes apresentam dor torácica. A disfagia é um sintoma menos comum. Sintomas associados incluem: depressão, ansiedade e somatização. Como sublinhamos, é frequente a associação com quadros de cólon irritável.

Por definição, todos os doentes têm peristalse normal, pelo que o estudo radiológico do esófago não evidencia habitualmente anomalias. Ocasionalmente ocorrem ondas terciárias e evidência de hérnia hiatal.

O diagnóstico de esófago “quebra-nozes” exige um estudo manométrico. Os achados manométricos típicos estão indicados no quadro já antes referenciado. É interessante acentuar que os doentes com esta perturbação motora têm tendência para evidenciar achados manométricos diferentes no “follow-up” a longo prazo. Registam-se por vezes traçados normais, ou traçados mais sugestivos de EDE ou de distúrbios motores não específicos.

Embora seja ainda controversa a relação entre o esófago “quebra-nozes” e a dor torácica não cardíaca, na medida em que alguns factos depõem contra essa potencial relação, no momento actual tende a considerar-se que o padrão motor típico do esófago “quebra-nozes” é um marcador da síndrome de dor torácica não cardíaca.

6. ESFINCTER ESOFÁGICO INFERIOR HIPERTENSIVO

Trata-se de uma anomalia motora rara, de etiologia desconhecida, caracterizada manometricamente por uma pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI), em repouso, usualmente superior a 45 mmHg, associada a peristalse normal.

É um distúrbio tipicamente observado em doentes em avaliação por dor torácica inexplicável. A frequência do EEI hipertensivo varia entre 0.5 – 2.8 %.

É interessante salientar que traçados de EEI hipertensivo podem ocorrer ocasionalmente na doença do refluxo gastro-esofágico.

7. MOTILIDADE ESOFÁGICA INEFICAZ (MEI)

Após o importante estudo de Leite et al, vários trabalhos foram realizados para melhor caracterizar a MEI. Aceita-se, actualmente, que se trata de uma entidade manométrica distinta, caracterizada por um esófago hipocontráctil. A amplitude das contracções no esófago distal é inferior a 30 mmHg em ? 30% das deglutições. A MEI é um achado manométrico reprodutível, comumente detectado na doença do refluxo gastro-esofágico, particularmente quando associada a sintomas respiratórios.

8. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

No quadro que se apresenta, estão sintetizadas as potenciais opções terapêuticas para as perturbações da motilidade esofágica, exceptuando-se a acalásia que já foi objecto de referência especial.

POTENCIAIS TERAPÊUTICAS DAS PERTURBAÇÕES MOTORAS DO ESÓFAGO (Excluindo a acalásia)		
MODALIDADE DE TRATAMENTO	DOSE	MODO DE ADMINISTRAÇÃO
• Apoio psicológico		
• Nitratos - Nitroglicerina - Isosorbido	• 0.4 mgr sublingual • 10 – 30 mgr oral	• usualmente antes das refeições • 30 minutos antes das refeições
• Analgesia visceral - Imipramina	• 50 mgr oral	• ao deitar
• Sedativos, antidepressivos - Alprazolam - Trazodona	• 2 – 5 mgr oral • 50 mgrs oral	• 4 x / dia • 3-4 x / dia
• Bloqueadores dos canais de cálcio - Nifedipina - Diltiazem	• 10 – 30 mgr • 60 – 90 mgr	• 4 x / dia • 4 x / dia
• Relaxantes do músculo liso - Hidralazina - Toxina botulínica	• 25 – 50 mgr oral • 80 Unidades	• 3 x / dia • injeção no EEI (via endoscópica)
• Dilatação estática	• Velas 56-60 French	• Repetir se necessário
• Dilatação pneumática ^a		
• Esofagmiotomia ^b		

a – Pode estar indicada nos casos de disfagia proeminente

b – Raramente indicada (intratabilidade)

REFERÊNCIAS

- Katz PO, Castell JA. *Nonachalasia motility disorders*. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus. Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 215-234.
- Janssens J, Tack J. *The esophagus and noncardiac chest pain*. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus. Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 581-590.
- Castell JA, Gideon RM. *Esophageal manometry*. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus. Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 101-118.
- Smout AJP. *Ambulatory monitoring of esophageal pH and pressure*. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus. Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 119-134.
- American Gastroenterological Association medical position statement on management of oropharyngeal Dysphagia. *Gastroenterology* 1999; 116: 452-454.
- Cohen S, Parkman HP. *Achalasia*. In: Wolfe MM, ed. Therapy of Digestive Disorders. W.B.Saunders Co.; 2000: 17-26.
- Richter JE. *Approach to the patient with noncardiac chest pain*. In: Wolfe MM, ed. Therapy of Digestive Disorders. W.B.Saunders Co.; 2000:27-36.
- Rome II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut*; 1999, 45: Suppl.II.
- Fass S, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. *The clinical and economical value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain*. *Gastroenterology*; 1998, 115: 42-49.
- Ringel Y, Drossman DA. *Treatment of patients with functional esophageal symptoms*. *J Clin Gastroenterol*; 1999, 28(3): 189-193.
- Richter JE, Vaezi MF. *Current therapies for achalasia*. *J Clin Gastroenterol*; 1998, 27(1): 21-35.
- Podas T, Eaden J, Mayberry M, et al. *Achalasia: a critical review of epidemiological studies*. *Am J Gastroenterol*; 1998, 93: 2345-47.
- Richter JE. *Functional esophageal disorders*. In: Drossman DA ed. The functional gastrointestinal disorders. Little, Brown and Comp; 1994: 25-70.
- Evans DF. *The esophagus: clinical physiology*. In: Phillips SF, Wingate DL, eds. Functional Disorders of the Gut. Churchill Livingstone; 1998: 152-176.
- Tobin RW, Pope II CE. *The esophagus: disorders of swallowing and chest pain*. In: Phillips SF, Wingate DL, eds. Functional Disorders of the Gut. Churchill Livingstone; 1998: 177-195.
- Camilleri M. *Gastrointestinal motility in clinical practice*. *Gastroenterol Clin N Am*; 1996: 25(1).
- Mittal RK. *Pharmacotherapy of the esophageal motor disorders*. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW, eds. Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics. Lippincott-Raven; 1997: 97-102.
- Souto P, Gomes D, Gregório C, Gouveia H, Freitas D. *Tratamento da acalásia esofágica com injeção de toxina botulínica*. *GE J Port. Gastroenterol*; 1998; 5(3): 169-176.
- Patti MG, Diener U, Molena D. *Esophageal achalasia: preoperative assessment and postoperative follow-up*. *J Gastrointest Surg*. 2001 Jan-Feb;5(1):11-2.
- Urbach DR, Hansen PD, Khajanchee YS, Swanson LL. *A decision analysis of the optimal initial approach to achalasia: laparoscopic Heller myotomy, with partial fundoplication, thoracoscopic Heller myotomy, pneumatic dilatation, or botulinum toxin injection*. *J Gastrointest Surg*. 2001 Mar-Apr;5(2):192-205.
- Richter JE. *Comparison and cost analysis of different treatment strategies in achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):359-70.
- Ali A, Pellegrini CA. *Laparoscopic myotomy: technique and efficacy in treating achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):347-58.
- Kadakia SC, Wong RK. *Pneumatic balloon dilation for esophageal achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):325-46.
- Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. *Pharmacologic therapy in treating achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):311-24, vii. Review.
- Gonlachanvit S, Fisher RS, Parkman HP. *Diagnostic modalities for achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):293-310.
- Eckardt VF. *Clinical presentations and complications of achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):281-92.
- Achkar E. *Diseases associated with or mimicking achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):267-80.
- Paterson WG. *Etiology and pathogenesis of achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):249-66.
- Mayberry JF. *Epidemiology and demographics of achalasia*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Apr;11(2):235-48.
- Bittinger M, Wienbeck M. *Pneumatic dilation in achalasia*. *Can J Gastroenterol*. 2001 Mar;15(3):195-9.
- Mearin F, Fonollosa V, Vilardell M, Malagelada JR. *Mechanical properties of the gastro-esophageal junction in health, achalasia, and scleroderma*. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Jul;35(7):705-10.
- Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. *The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis*. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1153-8.
- Peracchia A, Bonavina L. *Achalasia: dilation, injection or surgery?* *Can J Gastroenterol*. 2000 May;14(5):441-3.
- Storr M, Allescher HD. *Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders*. *Dis Esophagus*. 1999;12(4):241-57.
- Bowrey DJ, Blom D, Lord RV. *Surgical treatment of achalasia: thoracoscopic or laparoscopic?* *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr;95(4):1087-8.
- Kolbasnik J, Waterfall WE, Fachnie B, Chen Y, Tougas G. *Long-term efficacy of Botulinum toxin in classical achalasia: a prospective study*. *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3434-9.
- Vaezi MF, Richter JE. *Diagnosis and management of achalasia*. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3406-12.
- Raymond L, Lach B, Shamji FM. *Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus*. *Histopathology*. 1999 Nov;35(5):445-53.
- Bassotti G, Annese V. *Review article: pharmacological options in achalasia*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Nov;13(11):1391-6.
- De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V, Barbara G, Tonini M, Salvioli B, Mattioli S, Corinaldesi R. *Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia*. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2357-62.
- Ho KY, Tay HH, Kang JY. *A prospective study of the clinical features, manometric findings, incidence and prevalence of achalasia in Singapore*. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Aug;14(8):791-5.
- Ponce J, Garrigues V, Pertejo V, Sala T, Berenguer J. *Comments on current therapies for achalasia*. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Sep;29(2):212. No abstract available.
- Vaezi MF. *Achalasia: diagnosis and management*. *Semin Gastrointest Dis*. 1999 Jul;10(3):103-12.
- Alonso P, Gonzalez-Conde B, Macenlle R, Pita S, Vazquez-Iglesias JL. *Achalasia: the usefulness of manometry for evaluation of treatment*. *Dig Dis Sci*. 1999 Mar;44(3):536-41.
- Torbey CF, Achkar E, Rice TW, Baker M, Richter JE. *Long-term outcome of achalasia treatment: the need for closer follow-up*. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Mar;28(2):125-30.
- Horgan S, Pellegrini CA. *Botulinum toxin injections for achalasia symptoms*. *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):300-1.
- Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, et al. *Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial*. *Gut*. 1999 Feb;44(2):231-9.

SECÇÃO I - ESÓFAGO

CAPÍTULO II

DOENÇA DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO

1. Definição
2. Epidemiologia
3. Factores de Risco
4. Patofisiologia
5. Clínica e História Natural
6. Diagnóstico
7. Tratamento

1. DEFINIÇÃO

O refluxo gastro-esofágico corresponde à passagem de uma parte do conteúdo gástrico para o esôfago. Na prática clínica designa uma afecção frequente caracterizada por sintomas e/ou lesões esofágicas relacionadas com esse refluxo. As lesões da mucosa esofágica correspondem à esofagite por refluxo (esofagite péptica). Esta esofagite pode complicar-se de estenose, úlcera, hemorragia ou de metaplasia cilíndrica do esôfago distal denominada endobraquiesôfago ou esôfago de Barrett. Os sintomas podem evoluir sem lesões esofágicas ou, mais raramente, as lesões esofágicas podem ser assintomáticas.

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) não tem, infelizmente, uma definição precisa. Consequentemente, o conhecimento da sua real epidemiologia ou da sua história natural tem sido dificultado. Na ausência de um “gold standard” para diagnosticar a DRGE, vários investigadores e clínicos têm procurado definir esta entidade com base em sintomas, em sinais endoscópicos, na pH-metria das 24 horas ou mesmo na resposta à terapêutica de inibição ácida. É importante sublinhar que cada uma destas vertentes caracteriza somente um aspecto particular da doença. De facto, como assinalamos, a DRGE pode existir quando só ocorrem sintomas sem evidência de esofagite macroscópica, ou vice-versa. Por outro lado, uma exposição aumentada ao ácido pode induzir, ou não, sintomas e lesões erosivas. A ausência de sintomas em presença de uma exposição ácida aumentada, significa a inexistência de sensibilidade esofágica ao ácido clorídrico. Deste modo, existe uma crescente percepção de que o refluxo sintomático, as alterações endoscópicas e a exposição anormal ao ácido são três indicadores da DRGE, independentes mas relacionadas.

Em termos gerais, a DRGE é usualmente classificada em dois grupos, com base nos achados do exame endoscópico: DRGE erosiva ou não erosiva. Nos doentes deste último grupo, a pH-metria das 24 horas define dois subtipos: os que evidenciam um aumento da exposição ao ácido clorídrico, e os que não apresentam essa característica. Estes últimos doentes têm um “esôfago ácido-sensível” ou “azia funcional”, como alguns autores preferem.

Deste modo, a estratificação dos doentes com DRGE poderá ser feita da seguinte forma:

Características típicas	DRGE erosiva	DRGE não-erosiva (exposição anormal ao ácido)	DGRE não-erosiva (ácido-sensível/azia funcional)
• Sintomas de refluxo	• Presente/ /ausente	• Presente	• Presente
• pH-metria (24 horas)	• Anormal	• Anormal	• Normal
• Erosões	• Presente	• Ausente	• Ausente

2. EPIDEMIOLOGIA

A maioria dos estudos que procuram analisar a epidemiologia da DRGE, baseiam-se na prevalência dos sintomas ou nos achados endoscópicos.

A – Epidemiologia da DRGE com base nos sintomas

A azia e a regurgitação ácida são considerados os sintomas cardinais da DRGE. A epidemiologia da azia é razoavelmente consistente nos países ocidentais. Numa prospecção à escala nacional realizada na USA, 44% da população referiu sintomas de DRGE em períodos mensais. Num questionário endereçado por via postal a 2.200 indivíduos predominantemente de raça branca, na USA, Locke et al. apuraram uma prevalência de azia e de regurgitação ácida nos últimos 12 meses, de 42% e 45%, respectivamente. Nesse estudo, os autores registaram sintomas de azia e/ou regurgitação, pelo menos semanal, em 20% dos inquiridos. Estas cifras de prevalência foram confirmadas num estudo canadiano recente, onde se apurou, numa pesquisa envolvendo 1036 indivíduos, uma taxa de prevalência de azia, nos últimos 3 meses, de 43%; sintomas de intensidade moderada, ocorrendo pelo menos uma vez por semana, estavam presentes em 13%. Taxas elevadas de prevalência de GERD sintomática têm sido registadas igualmente em países europeus. Na Finlândia, um estudo englobando 1700 indivíduos recrutados na população, registou uma prevalência de azia no mês anterior, ou no ano anterior, de 21% e 27%, respectivamente.

Em resumo, a prevalência de sintomas de DRGE, pelo menos ocasionais, no mundo ocidental, situa-se entre 12-54% (D. Provenzale). Um estudo na população chinesa revelou uma prevalência de azia e/ou regurgitação ácida de 16.9%, dentro dos limites reportados nos estudos dos países ocidentais.

B – Epidemiologia da DRGE com base nos achados endoscópicos

A prevalência real de esofagite endoscópica é difícil de avaliar em rastreios populacionais, por razões logísticas, éticas e de custo. De modo que estes dados só podem ser inferidos indirectamente, mediante a avaliação endoscópica de doentes observados no internamento hospitalar ou no ambulatório. Por outro lado, a comparação destes estudos é complicada pela circunstância de existirem vários critérios de classificação das lesões esofágicas detectadas no exame endoscópico. Além disso, alguns doentes com quadros de esofagite erosiva, não vão à consulta.

Alguns investigadores avaliaram a prevalência de esofagite macroscópica em doentes de uma região demarcada, que procuraram cuidados médicos, e extrapolaram os dados para a população global. Por exemplo, Loof et al. analisaram os resultados de 6733 endoscopias digestivas altas efectuadas ao longo de 2 anos, em Uppsala, Suécia. A prevalência de esofagite endoscópica foi de 10%, e a incidência calculada

foi de 120/100.000 habitantes, por ano. A incidência média de Barrett foi calculada em 1.7/100.000, por ano.

Venables et al. num estudo multicêntrico realizado no Reino Unido, detectaram uma prevalência de esofagite erosiva em 32% dos doentes submetidos a exame endoscópico no ambulatório, que apresentavam como sintoma dominante a azia. Também Achem et al. verificaram a existência de esofagite erosiva em 29% dos doentes avaliados por sintomatologia suspeita de DRGE.

Pode dizer-se, em conclusão, que $1/3 - 1/2$ dos doentes com sintomas de DRGE evidenciam lesões de esofagite (erosões ou ulcerações) quando submetidos a exame endoscópico. A taxa de prevalência aumenta com a idade.

3. FACTORES DE RISCO

Neste item, vamos sumariar os dados actuais sobre os factores de risco da DRGE, sublinhando a evidência existente, e as concepções ainda questionáveis.

Hérnia hiatal

É de 5 por 1000 a prevalência estimada de hérnia hiatal na população global. Não há um claro predomínio de sexo, demonstrando os estudos radiográficos que 50% dos doentes com mais de 50 anos de idade, têm hérnia hiatal.

A presença de hérnia hiatal aumenta o risco de DRGE por várias razões: (1) diminuição da clearance esofágica do ácido; (2) diminuição da acção esfinteriana do diafragma crural na junção esofago-gástrica; (3) aumento do refluxo do conteúdo gastroduodenal para o esófago.

Há evidência epidemiológica que suporta a convicção de que a hérnia hiatal constitui um importante factor de risco. De facto, 50-60% dos doentes com hérnia do hiato diafragmático desenvolvem esofagite por refluxo, e mais de 90% dos doentes com esofagite endoscópica têm hérnia hiatal. Segundo Sontag et al., esta constitui o mais importante factor de predição de frequência do refluxo, tempo de contacto com o ácido e esofagite.

A dimensão da hérnia hiatal parece estar relacionada com o risco de desenvolvimento da DRGE. Vários estudos evidenciaram que a azia e a regurgitação são mais comuns em doentes com hérnia hiatal > 5 cm. Quanto maior a hérnia, menor é a pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior (EEI), a amplitude das contracções no esófago distal e a clearance esofágica do ácido, e maior é o tempo de exposição esofágica ao ácido.

Obesidade

Ainda não existe evidência indiscutível quanto ao papel da obesidade como factor de

risco da DRGE. E se esse risco existe, está relacionado com o gradiente de pressão gastroesofágico, com o esvaziamento esofágico e gástrico, ou com factores anatómicos como a hérnia hiatal?

O conceito de que a DRGE é mais frequentemente observada em doentes obesos, e de que a perda de peso no obeso melhora a DRGE, é amplamente aceite quando se analisa a patofisiologia desta doença. No entanto, uma análise criteriosa dos dados disponíveis revela profundas contradições entre os estudos realizados neste âmbito, pelo que é importante continuar a pesquisa científica no tocante à relação obesidade/DRGE.

Álcool

Em contraste com a correlação ténue entre obesidade e DRGE, existe evidência mais consistente correlacionando o álcool com esta doença.

De facto, vários estudos evidenciaram que o álcool inibe a pressão no EEI, diminui a normal capacidade de esvaziamento esofágico e diminui a secreção salivar. Por outro lado, o etanol estimula a secreção ácida do estômago e a libertação de gastrina.

Tabaco

Está demonstrado que o consumo de tabaco determina diminuição da pressão do EEI e aumenta os episódios de refluxo gastro-esofágico. Por outro lado, nos fumadores crónicos existe redução da função salivar, contribuindo para o enfraquecimento da função de “clearance” esofágica, sendo ainda de aceitar a hipótese do efeito irritativo do fumo do tabaco na mucosa esofágica.

Intubação naso-gástrica

A sonda nasogástrica pode determinar refluxo gastro-esofágico, sobretudo nas seguintes condições: doente em supinação, volume elevado de ácido no estômago (>300 ml) e intubação prolongada (>72 horas).

Fármacos

Está documentada uma acção potencialmente deletéria de alguns fármacos no âmbito da DRGE. Esses fármacos actuariam por mecanismos variados: alteração na pressão do EEI, interferência na motilidade esofágica ou no esvaziamento gástrico e acção directa cáustica na mucosa esofágica.

Existe evidência clara de que a teofilina diminui a pressão no EEI e aumenta a secreção ácida, podendo agravar as manifestações de DRGE. A cafeína teria o mesmo efeito, ainda que mais atenuado. Alguns bloqueadores dos canais do cálcio, designadamente a nifedipina, devem ser evitados em doentes com DRGE, bem como os anticolinérgicos. Deve ser prudente a prescrição, nestes doentes, de benzodiazepinas e de AINE's.

Gravidez

O refluxo gastro-esofágico é provavelmente a situação gastro-enterológica mais fre-

quentemente associada à gravidez. Resulta essencialmente dos efeitos da progesterona no EEI, cuja tonicidade diminui. Contrariamente a uma convicção há longos anos perfilhada, reconhece-se actualmente que o incremento da pressão abdominal pelo aumento do útero não constitui papel importante na gênese dos sintomas de refluxo gastro-esofágico associados à gravidez.

Esclerodermia

Em quase 90% dos doentes com esta enfermidade do tecido conectivo existem anormalias esofágicas, traduzidas na diminuição ou ausência de peristalse nos 2/3 distais do esôfago e na redução da pressão no EEI. Estas alterações, que determinam uma falência no processo de esvaziamento esofágico, condicionam quadros mais ou menos severos de DRGE.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Inicialmente pensou-se que a hipergastrinémia típica desta síndrome, induziria aumento da pressão do EEI, pelo que a DRGE seria uma raridade. Com o volver dos anos e a experiência acumulada, verificou-se que era elevada a incidência de DRGE na síndrome de Z-E, apontando-se como factor primordial a hipersecreção ácida gástrica. Recentemente verificou-se que a gastrina pode incrementar a frequência de relaxamentos transitórios do EEI.

Atraso no esvaziamento gástrico

O atraso no esvaziamento gástrico representa um factor de risco da DRGE, ou esta afecção condiciona hipocinésia gástrica? O esvaziamento gástrico retardado reflecte meramente uma manifestação de uma ampla desordem motora que envolve também a DRGE? Será que o esvaziamento gástrico lento protege contra a esofagite por refluxo? Há fármacos ou condições médicas associadas a atraso do esvaziamento gástrico, que impliquem risco aumentado de DRGE? Estas questões ainda não se encontram cabalmente respondidas

De facto, a literatura médica contém evidência que suporta ou refuta a associação entre atraso de esvaziamento e DRGE. Existem outros estudos que suportam o conceito da existência de uma disfunção autonómica primária que culminaria num deficiente esvaziamento esofágico e gástrico. São necessários mais estudos nesta área, com contornos ainda nebulosos.

Helicobacter Pylori

Vários estudos analisaram a possível relação entre a infecção por esta bactéria e a DRGE. Embora a maioria dos trabalhos sustente que não existe associação do *H. pylori* com a DRGE, alguns autores, como Vicari et al., opinam que este microorganismo poderá induzir ou agravar quadros de DRGE, por várias razões: (1) aumento do débito ácido, (2) inflamação da zona cárdica, estimulando os relaxamentos transitórios do EEI; (3) agressão da mucosa esofágica por citotoxinas libertadas pelo *H. pylori*, e (4)

atraso no esvaziamento gástrico, consequência da gastrite provocada pela bactéria.

Pelo contrário, há evidência experimental e epidemiológica que suporta um efeito protector do *H. pylori*. Estudos epidemiológicos demonstram que quando são elevadas as taxas de infecção pelo *H. pylori* Cag A+ (por ex. na China), é baixa a correspondente incidência de esofagite (<5%). Além disso, as complicações da DRGE, designadamente o Barrett e o adenocarcinoma esofágico, são significativamente mais comuns em indivíduos da raça branca, em comparação com indivíduos de raça negra ou asiática, apesar da maior prevalência do *H. pylori* na Ásia. O *H. pylori* conferiria protecção contra a DRGE porque: (1) a infecção Hp induz diminuição da acidez gástrica pela libertação de amónia e (2) a infecção Hp, especialmente com estirpes Cag A+, pode induzir quadros severos de gastrite no corpo do estômago, condicionando hipocloridria. De facto, alguns autores verificaram aumento na incidência de DRGE anos após a erradicação do *H. pylori* (Labenz et al). A questão da correlação entre a infecção Hp e a DRGE continua por esclarecer, pelo que se justificam mais trabalhos científicos nesta área.

4. PATOFISIOLOGIA

A DRGE é uma doença ácido-péptica ou uma perturbação motora do esófago? Na realidade, o ácido clorídrico é o principal agente agressor e o responsável pelas lesões da mucosa esofágica na doença de refluxo. Contudo, a secreção ácida gástrica é normal na maioria dos doentes com DRGE. A razão porque o suco gástrico atinge o esófago, radica numa anomalia motora do esfíncter esofágico inferior (EEI). Por outro lado, alterações na peristalse esofágica, quando existem, possibilitam que o ácido clorídrico e outros agentes agressivos permaneçam no esófago por longos períodos de tempo, induzindo lesões da mucosa. Deste modo, ainda que o ácido clorídrico seja de facto o factor mais importante na agressão esofágica, as anomalias motoras do EEI e do esófago são factores etiológicos primários e fundamentais na compreensão da fisiopatologia da DRGE. Está demonstrado, por outro lado, que uma diminuição da resistência da mucosa esofágica pode contribuir, nalguns casos de forma significativa, para o desenvolvimento do processo lesional que caracteriza a DRGE. Nestes termos, a perspectiva da patofisiologia desta doença deve ser encarada em duas vertentes: em primeiro lugar, é essencial analisar o comportamento da barreira anti-refluxo e dos mecanismos de “clearance” esofágica; e em segundo lugar, importa reflectir sobre o papel desempenhado pela resistência tissular da parede esofágica.

A – BARREIRA ANTI-REFLUXO E CLEARANCE ESOFÁGICA

1. Barreira anti-refluxo

Em condições normais, existe uma barreira funcional e anatômica que impede o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Essa barreira é integrada pelos seguintes componentes:

- Esfíncter esofágico inferior (EEI)
- Compressão do EEI pelo diafragma crural
- Segmento do esôfago abdominal
- Configuração anatômica do cárdia gástrico (ângulo de His)

EEI é um segmento do esôfago distal, com cerca de 3-4 cm de comprimento, com uma pressão normal em repouso de 10-30 mmHg relativamente à pressão intragástrica. Essa pressão do EEI é generosa, na medida em que uma pressão mínima basal de 5-10 mmHg usualmente previne o refluxo. É o componente mais importante da barreira anti-refluxo, sendo capaz de manter a competência gastro-esofágica mesmo se completamente deslocado do diafragma por hérnia hiatal. Os 2 cm distais deste esfíncter localizam-se na cavidade abdominal, circunstância que favorece a manutenção da competência gastro-esofágica.

O EEI mantém uma zona de alta pressão por contracção tónica mediada por mecanismos miogénicos e neurogénicos. No homem, o principal mecanismo parece ser de origem neurogénica, com mediação por nervos colinérgicos, uma vez que a atropina reduz em 70% a pressão basal do EEI. O tônus miogénico resulta da libertação de cálcio. Há considerável variação diurna da pressão basal do esfíncter, encontrando-se os valores mais baixos após as refeições, e os mais elevados durante a noite. O EEI é influenciado por vários peptídeos e hormonas em circulação, por alimentos, sobretudo gorduras, e por fármacos.

O EEI encontra-se rodeado pelo pilar direito do diafragma e ancorado pelo ligamento freno-esofágico. Este arranjo anatómico é importante para o funcionamento da barreira anti-refluxo. O diafragma crural tem uma pressão basal de 6 mmHg. A sua contracção, designadamente durante a respiração, impõe uma pressão rítmica de 5-10 mmHg sobre a pressão intrínseca do EEI. Além disso, a contracção do diafragma crural aumenta também a pressão na junção gastro-esofágica durante o esforço de defecção ou na compressão abdominal.

A entrada oblíqua do esôfago no estômago cria uma angulação aguda na junção esofago-gástrica, designada por ângulo de His. Este ângulo determina um efeito de válvula que contribui para a competência gastro-esofágica.

2. Falência da barreira anti-refluxo

A falência da barreira anti-refluxo pode ser condicionada por três factores: disfunção do EEI, traduzida em relaxamentos transitórios do esfíncter; hipotonia crónica do EEI; e disrupção anatómica da junção gastro-esofágica (hérnia hiatal).

Disfunção do EEI

É o principal mecanismo que está na base do refluxo gastro-esofágico, consubstanciado no relaxamento transitório do EEI. A proporção de episódios de refluxo atribuíveis a relaxamentos transitórios é de 60-80%, consoante as séries estudadas. Nem sempre esses relaxamentos transitórios do EEI culminam em refluxo. No indivíduo normal, cerca de 40-60% desses relaxamentos são acompanhados por refluxo, mas essa percentagem sobe para 60-70% nos doentes com DRGE, desconhecendo-se a razão. Por definição, os relaxamentos transitórios do EEI não são induzidos pela deglutição. Têm longa duração (10-45 segundos) e o seu início associa-se frequentemente a ondas de pressão simultâneas no esófago distal. Pode coexistir também inibição da peristalse primária do esófago. Mas o evento mais importante durante o relaxamento transitório do EEI é a inibição do diafragma crural, essencial para que ocorra refluxo. O ritmo de relaxamentos transitórios do EEI é influenciado por vários factores. O estímulo mais importante parece ser a distensão gástrica, designadamente por refeições. A importância de alimentos específicos (gorduras, álcool, café, chocolate e cebola) ainda não foi clarificada. A fermentação cólica de ácidos gordos de cadeia curta é um outro estímulo comprovado. Por outro lado, identificaram-se factores que inibem os relaxamentos transitórios do EEI: postura em supinação, sono e anestesia.

A evidência actual aponta para uma mediação neurogénica, através de vias vagais, no desencadeamento dos relaxamentos transitórios. A distensão gástrica estimularia mecano-receptores no estômago proximal, particularmente em torno do cárdia, com envio de sinais por via vagal para centros nervosos localizados na região dos núcleos do vago, tendo como sequência a ocorrência intermitente de um complexo estruturado de eventos motores: relaxamento do EEI, inibição do diafragma rural e contrações no corpo do esófago.

Nos últimos anos aconteceram importantes avanços na compreensão da neuro-farmacologia dos relaxamentos transitórios do EEI, que poderão propiciar, no futuro, a possibilidade de controlar terapêuticamente, por via farmacológica, esses eventos. De facto, foram identificados vários agentes que reduzem o ritmo dos relaxamentos transitórios: antagonistas da colecistoquinina-A, agentes anticolinérgicos, morfina, somatostatina, inibidores da síntese do óxido nítrico, antagonistas da 5-hidroxitriptamina e agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Hipotonia crónica do EEI

Durante algum tempo pensou-se que o refluxo gastro-esofágico resultava de um défice crónico da pressão do EEI. Presentemente sabe-se que a maioria dos doentes com

DRGE têm uma pressão basal do EEI dentro dos limites normais. Só uma pequena fracção desses doentes, usualmente com esofagite severa, apresentam pressões basais do EEI sistematicamente abaixo dos limites da normalidade. Na prática, portanto, é pouco comum o refluxo por baixa ou ausente pressão basal do EEI.

São ainda desconhecidos os mecanismos que determinam a hipotonia crónica do EEI. A presença de hérnia do hiato pode ser um factor agravante. Alguns casos podem ser devidos a embotamento dos estímulos colinérgicos para o EEI.

Hérnia do hiato

Como já foi referido no capítulo sobre factores de risco, a hérnia do hiato enfraquece a função do EEI, assim como a “clearance” esofágica. De facto a hérnia hiatal pode condicionar: hipotonia e encurtamento do EEI, perda do suporte diafragmático do esfíncter, estiramento e rotura do ligamento freno-esofágico, alargamento do hiato diafragmático, perda do segmento intra-abdominal do EEI e retenção de fluidos no saco herniado.

Além disso, a hérnia hiatal compromete a “clearance” do ácido pelo esófago porque há uma tendência aumentada para o refluxo ocorrer a partir do saco herniado durante o relaxamento do esfíncter pela deglutição.

3. Clearance esofágica

Após um episódio de refluxo, o período em que a mucosa esofágica persiste com um $\text{pH} < 4$ é definido como tempo de clearance do ácido. Esta clearance inicia-se com o esvaziamento do fluido refluído por acção da peristalse e é completada pela neutralização do ácido residual pela saliva deglutida. Como durante o sono a salivação virtualmente cessa, o mecanismo da clearance pode ficar comprometido nesse período nocturno.

Dois mecanismos podem prolongar a remoção do ácido do esófago: retardamento no esvaziamento esofágico e diminuição da função salivar.

Quanto ao atraso no esvaziamento do esófago, é motivado por dois factores: disfunção peristáltica e “refluxo” associado à hérnia hiatal.

A disfunção peristáltica traduz-se essencialmente por contracções ineficazes ou por contracções hipotensivas (< 30 mmHg) que esvaziam incompletamente o esófago. Essa disfunção é tanto mais grave, quanto maior for a severidade da esofagite. Recentemente, tem sido aplicada a esta disfunção peristáltica a designação de “motilidade esofágica ineficaz”, definida pela ocorrência de $\geq 30\%$ de contracções ineficazes (amplitude < 30 mmHg ou aperistalse) num teste de 10 deglutições. Os doentes com motilidade esofágica ineficaz exibem tempos de exposição do esófago ao ácido e tempos de “clearance” esofágica significativamente superiores aos indivíduos com motilidade esofágica normal.

Discute-se se a disfunção peristáltica associada à esofagite péptica é um processo reversível. Provavelmente será reversível, excepto se ocorrem extensos processos de fibrose. No entanto, nalguns estudos verificou-se que essas perturbações da motilidade não desapareceram após cicatrização da esofagite, ou após cirurgia anti-refluxo.

Como já salientamos, a hérnia do hiato também compromete o esvaziamento esofágico. De facto, alguns estudos têm revelado fenómenos de “rerefuxo” a partir do saco herniado durante a deglutição. Por outro lado, a presença de hérnia hiatal pode comprometer os mecanismos de defesa do diafragma crural.

A redução do fluxo salivar ou a diminuição da sua capacidade de neutralização, podem comprometer a clearance do ácido. Como vimos, a secreção salivar é interrompida durante o sono, existindo nesse período um prolongamento do tempo de esvaziamento do ácido. Similarmente, a xerostomia crónica, associa-se a tempos prolongados de exposição do esófago ao ácido, com consequente esofagite. Também é interessante sublinhar a ocorrência de diminuição da salivação nos fumadores, mediada por um efeito anticolinérgico. O bicarbonato é o principal componente da saliva que intervém na neutralização do ácido clorídrico. A saliva contém também vários factores de crescimento que poderiam exercer um potencial efeito na reparação de lesões da mucosa. Esta hipótese ainda não foi cabalmente demonstrada

B – RESISTÊNCIA TISSULAR

O refluxo gastro-esofágico é uma ocorrência quase universal e diária, mesmo em indivíduos assintomáticos. Contudo, só uma percentagem da população desenvolve DRGE.

A barreira anti-refluxo é o primeiro e melhor estudado componente da defesa contra a agressão da mucosa esofágica pelo conteúdo gástrico. Esta barreira limita a frequência e o volume do contacto entre o fluido que reflui e o epitélio esofágico.

Quando esta barreira falha, entra em jogo o segundo mecanismo de defesa, designado de clearance luminal esofágica, que limita a duração de contacto entre o material refluido e a mucosa esofágica. Essa clearance depende, como vimos, da peristalse esofágica, da gravidade e do fluxo salivar. No entanto, essa remoção do ácido do esófago não é instantânea, requerendo usualmente 3-5 minutos para que o pH do esófago normalize. Além disso, durante a fase do sono, os mecanismos de neutralização do ácido encontram-se comprometidos.

Por esta razão, existe uma terceira linha de defesa para manter a saúde e a integridade do epitélio esofágico: a resistência tissular. Esta resistência inclui os factores da mucosa destinados a limitar os danos durante o contacto do material refluido com o epitélio esofágico.

De acordo com Roy Orlando (2000), os potenciais componentes da resistência tissular contra a agressão ácida no esôfago são:

Defesa pré-epitelial

Barreira de muco/bicarbonato

Defesa epitelial

Membranas celulares

Junções intercelulares

Transplante epitelial

Tampões intra e extra-celulares

Replicação celular

Defesa pós-epitelial

Fluxo sanguíneo

Equilíbrio ácido-básico nos tecidos

Segundo este autor, os dados existentes relativamente à defesa pré-epitelial indicam que esta barreira tem uma capacidade de protecção limitada, ao contrário do que sucede no estômago e no duodeno, o que explicaria a necessidade de um controlo ácido muito mais profundo na DRGE.

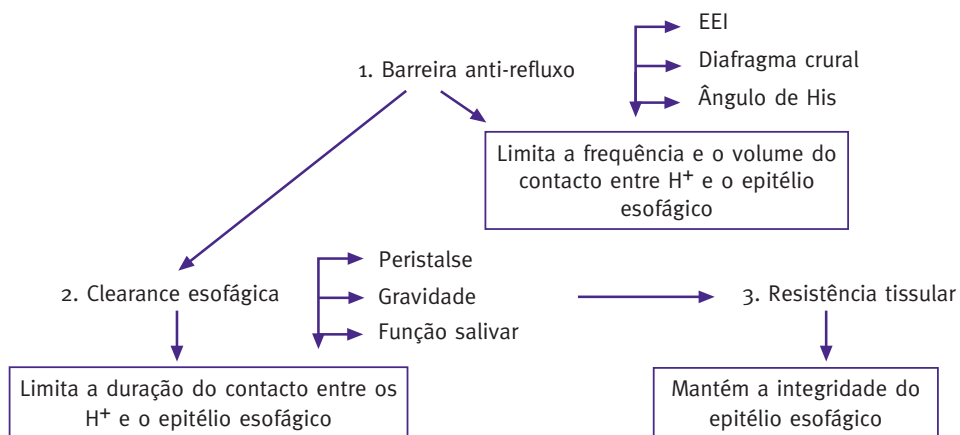
Os componentes estruturais e funcionais da segunda linha de protecção – a defesa epitelial – têm um papel fulcral. Se ocorre falência desta barreira, desencadeia-se uma sequência de fenómenos que culminam nas lesões típicas da DRGE. Basicamente, a patogénese da DRGE envolve um ataque directo e a lesão das junções intercelulares pela secreção cloridro-péptica gástrica, indiscutivelmente o factor mais nocivo do conteúdo gástrico refluído. A lesão dessas junções aumenta a permeabilidade paracelular, com consequente difusão e acidificação dos espaços intercelulares pelos hidrogénios (H^+). Esta acidificação rapidamente se estende ao citosol celular, sendo este o evento crucial que determina o edema celular e a necrose.

Se, como defendem Roy Orlando e outros autores, o ácido lesa inicialmente as junções intercelulares e aumenta a sua permeabilidade, deduz-se que a ocorrência de azia nas formas não erosivas de DRGE reflecte a maior acessibilidade do H^+ luminal aos nervos aferentes (sensoriais) do epitélio esofágico, localizados nos espaços intercelulares logo abaixo das camadas celulares superficiais. Estas observações contrariam a noção de hipersensibilidade visceral esofágica como causa do esôfago “ácido-sensível” em doentes com DRGE não erosiva. A designação de hipersensibilidade visceral é inapropriada porque as terminações nervosas sensoriais em doentes com DRGE não erosiva respondem apropriadamente a níveis excessivos de acidificação intercelular. Além disso, se o ácido inicialmente lesa as junções inter-epiteliais, está criada uma condição que justifica a progressão de formas de DRGE não erosivas, para formas erosivas, em consequência de exposições luminiais repetidas ao H^+ . Tradicionalmente, a DRGE tem sido considerada essencialmente uma doença motora.

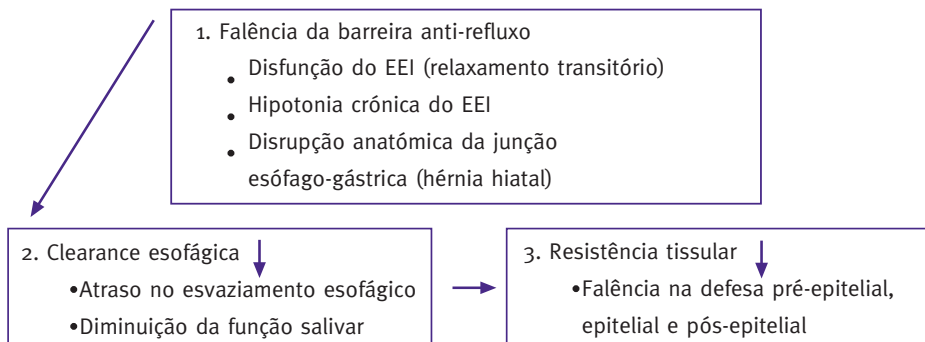
No entanto, em face das considerações expendidas, pode afirmar-se que a DRGE também resulta, pelo menos em parte, de um enfraquecimento da resistência tissular. A evidência mais relevante para esta asseveração, radica na observação de que uma percentagem significativa de doentes com DRGE não erosiva (até 50%), e cerca de 30% dos que apresentam quadros erosivos, têm tempos de contacto do ácido no esôfago dentro dos padrões normais, mediante avaliação por pH-metria das 24 horas. Dado que estes tempos de contacto normais significam que os mecanismos da barreira anti-refluxo e da clearance luminal funcionam normalmente, as lesões de esofagite nesses doentes resultam, ou de uma excessiva agressividade do conteúdo gástrico refluído, o que até agora não foi comprovado, ou de uma deficiência na resistência tissular. Este últimos mecanismo está hoje claramente demonstrado.

SINOPSE DA PATOFISIOLOGIA DA DRGE

A - MECANISMOS DE DEFESA CONTRA A AGRESSÃO CLORIDRO-PÉPTICA



B - MECANISMOS PATOGENICOS DA DRGE



5. CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL

É extraordinariamente variegado o espectro clínico da DRGE, circunstância que dificulta uma avaliação rigorosa da sua epidemiologia e história natural, e também do seu diagnóstico e terapêutica.

De facto, a DRGE pode traduzir-se por queixas típicas, por sintomas e sinais atípicos e ainda por complicações variadas. Além disso, há doentes que podem apresentar lesões na mucosa esofágica, com sintomas discretos ou mesmo ausentes. Por outro lado, há muitos doentes que têm sintomas característicos de DRGE, sem evidência de alterações morfológicas no esófago. Finalmente, há doentes com queixas de DRGE, sem lesões esofágicas nem alterações nos registos da pH-metria das 24 horas.

Vamos procurar analisar, sequencialmente, os sintomas típicos, as complicações e a história natural da DRGE.

A. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DRGE

SINTOMAS	SINAIS
• Azia	• Hematemeses
• Regurgitação	• Anemia ferropénica
• Odinofagia	• Sangue oculto nas fezes
• Dor torácica não cardíaca	
• Hipersalivação	

Azia

É a manifestação mais comum da DRGE ocorrendo frequentemente após a refeição, nomeadamente quando esta é abundante e rica em gorduras.

Não há correlação entre a frequência e a severidade da azia, e o grau das lesões da mucosa esofágica detectado no exame endoscópico.

São factores precipitantes de azia (e de outros sintomas de DRGE):

- Alimentos: álcool, carminativos, chocolate, citrinos, café, bebidas com cola, gorduras, tomate.
- Estilo de vida/actividades: flexão do tronco (por ex. trabalhador rural), ciclismo, reclinar/deitar após refeições, vestuário apertado.
- Drogas e fármacos: álcool, tabaco ou nicotina, antagonistas α -adrenérgicos, anti-colinérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, inibidores dos canais de cálcio, nitratos, diazepam, progesterona, relaxantes do músculo liso.
- Condições médicas: gravidez, diabetes mellitus, esclerodermia, síndrome de Raynaud, síndrome Crest, síndrome de Sjögren, sicca, xerostomia, Zollinger-Ellison, sondagem naso-gástrica.

Regurgitação

É a retropulsão sem esforço do conteúdo gástrico para a cavidade oral, sem náusea, ânsia de vômito ou contracção abdominal. Frequentemente ocorre com manobras que aumentam a pressão intra-abdominal. O material regurgitado tem um sabor amargo ou ácido.

Disfagia

Queixas disfágicas podem ocorrer em muitos doentes com DRGE (até 40%), testemunhando a existência de estenose péptica, dismotilidade esofágica, anel de Schatzki ou mesmo carcinoma.

Odinofagia

A odinofagia, ou deglutição dolorosa, pode ser induzida por esofagite erosiva ou úlcera esofágica. No entanto, há duas outras causas frequentes: a esofagite infecciosa e a esofagite iatrogénica.

Esofagite infecciosa: Candida, Citomegalovírus, Herpes simplex, HIV (agentes mais comuns).

Esofagite iatrogénica: antibióticos (doxi-tetraciclina, clindamicina), ácido ascórbico, sulfato ferroso, nifedipina, AINE's, CKI quinidina, teofilina, alendronato (Fosamax) e zidovudina (AZT).

Dor torácica

Segundo a maioria dos autores, a DRGE contribui para 50% das dores torácicas de origem não cardíaca. A dor resultaria directamente da acção agressiva do ácido refluído, ou de dismotilidade esofágica induzida pelo ácido.

Hipersalivação

Podem acontecer episódios de hipersalivação em doentes com DRGE, mediada pela presença de ácido no esófago que estimula um reflexo vagal esofagosalivar. A sialorreia não é amarga, ao contrário da regurgitação, tendo muitas vezes um sabor salino.

Hematemeses

A esofagite péptica é causa de 2-6% de episódios de hemorragia digestiva alta. Quatro factores predispoem para hemorragia esofágica: Barrett, ingestão de AINE's, condições reumatológicas e diabetes mellitus.

Anemia ferropénica

Acontece sobretudo quando existem as chamadas “lesões de Cameron”, ou seja, erosões detectadas em hérnias do hiato, que resultariam de fenómenos de isquémia, trauma mecânico ou agressão pelo ácido clorídrico.

Sangue oculto nas fezes

A esofagite péptica pode originar, com certa frequência, o aparecimento de sangue oculto nas fezes. Alguns autores descreveram a ocorrência de testes positivos em mais de um quarto dos doentes com esôfago de Barrett.

B. COMPLICAÇÕES DA DRGE

1. Complicações Esofágicas

- Ulceração
- Anel de Schatzki
- Estenose
- Barrett ? Adenocarcinoma

Ulceração

A prevalência de úlcera péptica do esôfago na DRGE é de cerca de 5%.

A odinofagia é a queixa clínica mais comum, mas o doente pode referir também disfagia, dor torácica e anorexia.

Em doentes com DRGE complicada de Barrett, deve verificar-se se a úlcera está localizada neste epitélio. Estas “úlceras de Barrett” são por vezes resistentes à terapêutica médica, e podem constituir um factor de risco independente para displasia ou cancro.

A úlcera péptica do esôfago deve ser biopsada e eventualmente submetida a outros estudos no contexto do exame endoscópico: cultura para vírus, fungos, micobactérias atípicas ou outros agentes patogénicos.

De facto, a úlcera da DRGE pode ser macroscopicamente indistinguível de: infecções virais (citomegalovírus, Herpes simplex, HIV), bacterianas (tuberculose, micobactérias atípicas) e fúngicas, úlceras mecânicas (síndrome de Mallory-Weiss e úlcera de Cameron), úlceras iatrogénicas (intubação nasogástrica, escleroterapia ou laqueação de varizes, medicamentos, radioterapia), úlceras neoplásicas benignas ou malignas, e úlceras idiopáticas (pênfigo, epidermólise bolhosa distrófica, doença de Crohn, sarcoidose e doença de Behçet).

Anel de Schatzki

O anel de Schatzki ocorre na junção entre o epitélio escamoso esofágico e a mucosa cilíndrica gástrica. O anel é usualmente fino, medindo menos de 5 mm no exame radiológico. A invaginação pronunciada deste anel para o lúmen esofágico pode originar disfagia.

Desconhece-se a etiologia do anel de Schatzki. Pode tratar-se de uma variante congénita, no entanto há alguma evidência de uma maior prevalência de DRGE em doentes com este anel.

Estenose péptica

Cerca de 10% dos doentes em tratamento médico por DRGE desenvolvem estenose esofágica. A incidência desta complicação aumenta com a idade, e é mais frequente no sexo masculino.

A patogénese da estenose péptica parece ser multifactorial. Alguns dados foram apurados relativamente aos doentes com DRGE complicada de estenose: (1) são menos sensíveis ao ácido intra-esofágico do que os doentes sem estenose; (2) apresentam uma pressão basal do EEI mais baixa do que os doentes sem estenose; (3) é mais frequente a associação com hérnia hiatal; (4) evidenciam peristalse esofágica de menor amplitude e frequência, circunstância que compromete a “clearance” do ácido. Cerca de 70% dos doentes com DRGE e estenose péptica apresentam uma história passada de sintomas da doença. Os restantes 30% não evidenciam queixas no passado sugestivas de DRGE. Este fenómeno tem sido atribuído à menor sensibilidade ao ácido no esôfago, como já referimos. A maioria dos doentes apresentam disfagia para sólidos, podendo ocorrer odinofagia e impactação alimentar.

Cerca de 70% das estenoses do esôfago são consequência da DRGE. O exame prioritário de diagnóstico é a endoscopia complementada com biópsias. Se a estenose é cerrada e não permite a passagem do endoscópio, é pertinente a realização de um estudo baritado do esôfago.

O diagnóstico diferencial das estenoses pépticas do esôfago faz-se com as seguintes situações: estenose maligna, estenose cáustica, estenose infecciosa (sífilis, tuberculose, citomegalovirus, Herpes simplex, Candida), estenose iatrogénica (radioterapia, terapêutica fotodinâmica, escleroterapia ou laqueação esofágica, pós-operatória, ingestão de fármacos, intubação nasogástrica crónica), e estenose idiopática (epidermólise bolhosa distrófica, tilose, pênfigo, esclerodermia, membranas esofágicas, esofagite eosinofílica, doença de Crohn, sarcoidose).

Epitélio de Barrett

A. DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

O esôfago de Barrett é uma condição em que o epitélio escamoso estratificado que normalmente tapeta o esôfago distal, é substituído por um epitélio cilíndrico anormal. Na maioria ou possivelmente em todos os casos, o Barrett é uma sequela da DRGE. No exame histológico o epitélio cilíndrico que recobre o esôfago distal é uma forma incompleta de metaplasia intestinal, podendo ter características de epitélio do intestino delgado, do cólon ou do estômago.

O diagnóstico de esôfago de Barrett é suspeitado no exame endoscópico, ao observar-se uma mucosa anormal tapetando o esôfago distal, de coloração avermelhada e textura aveludada. O diagnóstico é confirmado por biópsias, que revelam metaplasia intestinal especializada.

No entanto, tem havido recentemente intensa controvérsia relativamente aos critérios

de diagnóstico do Barrett por duas razões: (1) é difícil identificar o preciso local onde o esófago termina e começa o estômago (isto é, a junção anatômica esofago-gástrica); e (2) em indivíduos normais pode observar-se um curto segmento do esófago distal tapetado por epitélio cilíndrico tipo gástrico (macroscopicamente indistinguível do epitélio metaplásico do esófago de Barrett).

Estes dois factos tornam difícil para o endoscopista determinar se segmentos curtos do epitélio cilíndrico pertencem de facto ao esófago ou ao estômago (cárdia gástrica), e se o epitélio cilíndrico é anormal seja qual for a sua localização.

No momento actual, é usualmente fácil diagnosticar segmentos longos de esófago tapetados por epitélio de Barrett. Nos segmentos curtos, a definição de Barrett continua controversa, tendo sido propostos recentemente dois tipos de classificação:

Classificação de Sharma et al

- Longo segmento de esófago de Barrett (metaplasia intestinal ≥ 3 cm)
- Curto segmento de esófago de Barrett (metaplasia intestinal < 3 cm)
- Metaplasia intestinal do cárdia gástrico

Classificação de Spechler et al

- Esófago tapetado por epitélio cilíndrico com metaplasia intestinal especializada
- Esófago tapetado por epitélio cilíndrico sem metaplasia intestinal especializada
- Metaplasia intestinal especializada na junção esofago-gástrica

B. PATOGÉNESE

A evidência actual sugere que há diferenças fundamentais entre as formas gástrica e esofágica de metaplasia intestinal.

A primeira diferença reside no facto de existir uma estreita correlação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a metaplasia intestinal gástrica, correlação que não se observa no tocante à metaplasia intestinal esofágica.

A segunda diferença situa-se na relação com a DRGE. Enquanto que esta doença é o maior factor de risco da metaplasia intestinal do esófago, não tem qualquer relação com a metaplasia gástrica.

A terceira diferença tem a ver com o tipo morfológico e histoquímico da metaplasia intestinal nos dois órgãos. No estômago predomina a metaplasia completa, tipo I. No esófago, a metaplasia intestinal é usualmente incompleta (tipo II ou III).

Finalmente, em estudos recentes por microscopia electrónica, concluiu-se que também há diferenças entre as metaplasias esofágica e gástrica no que respeita ao padrão de coloração das citoqueratinas.

Se se aceita a premissa de que existem importantes diferenças na metaplasia intesti-

nal detectada no esôfago e no estômago, então é importante sublinhar que ao serem colhidas biópsias na região da junção esofago-gástrica, importa saber se essas biópsias são colhidas no esôfago distal ou no cárdia gástrico.

C. CLÍNICA DO ESÔFAGO DE BARRETT

O esôfago de Barrett tradicional é usualmente detectado em adultos na idade média ou idosos. A idade média na altura do diagnóstico é de 55 anos, aproximadamente. Na maioria das séries predominam homens de raça branca. Por razões desconhecidas, a raça negra é habitualmente poupada.

A maioria dos doentes são observados inicialmente por queixas típicas de DRGE. O epitélio metapásico de Barrett não origina sintomas por si só, podendo mesmo ser menos sensível ao ácido do que a mucosa escamosa normal.

Dentre os doentes submetidos a exame endoscópico por queixas de DRGE, o esôfago de Barrett tradicional (>3-5 cm de extensão) é detectado em 10%, aproximadamente. A prevalência do Barrett está associada à duração dos sintomas. Quanto mais antigos estes forem, maior será a prevalência.

Muitos doentes com esôfago de Barrett não apresentam sintomas, ou estes são discretos, não solicitando uma avaliação endoscópica. Há dados que sugerem que mais de 90% de indivíduos com esôfago de Barrett não procuram assistência médica por sintomas esofágicos, e por isso a maioria dos casos não são identificados.

Os doentes que procuram assistência médica, têm usualmente formas severas de DRGE, complicada de ulceração, estenose e hemorragia. Pelo contrário, os doentes com segmento curto de Barrett, frequentemente não têm sintomas ou sinais de DRGE.

D. DRGE EM DOENTES COM BARRETT

Os doentes com esôfago de Barrett tradicional evidenciam um certo número de anomalias fisiológicas que poderão contribuir para a severidade da DRGE:

- Secreção ácida gástrica muitas vezes elevada;
- Frequência aumentada de refluxo duodeno-gástrico (conteúdo gástrico refluído mais cáustico);
- Frequente hipotensão marcada do EEI (maior predisposição para refluxo);
- Deficiente contractilidade esofágica (atraso na clearance do ácido);
- Alguns doentes evidenciam menor sensibilidade ao ácido (menor frequência de azia);
- Menor secreção salivar do factor epidérmico do crescimento, um peptídeo que acelera a cicatrização da úlcera péptica do esôfago.

Estas anomalias que caracterizam o esôfago de Barrett tradicional, não têm sido descritas em doentes com Barrett em segmento curto do esôfago. Como já frisamos, muitos destes doentes não têm sinais nem sintomas de DRGE.

E. RISCO DE CANCRO NO ESÓFAGO DE BARRETT

Nas últimas duas décadas, a frequência do adenocarcinoma do esôfago quase quadruplicou. Actualmente, nos Estados Unidos da América, cerca de 50% dos câncros do esôfago são adenocarcinomas.

A DRGE e o esôfago de Barrett são os maiores factores de risco do adenocarcinoma esofágico. Uma recente meta-análise de seis estudos prospectivos sugere que a incidência média anual de adenocarcinoma em doentes com Barrett, é de 1%. O risco calculado de malignização do Barrett tradicional é pelo menos 30 vezes maior do que o da população global.

O risco de malignização do esôfago em doentes com segmento curto de Barrett, ou com metaplasia do cárdia gástrico, ainda não está esclarecido.

F. DISPLASIA NO ESÓFAGO DE BARRETT

Na via da carcinogénese iniciada na metaplasia intestinal do Barrett, a displasia é a lesão histológica precursora do carcinoma. As alterações displásicas são usualmente classificadas de baixo ou de alto grau, em função do grau de alterações na morfologia nuclear e na arquitectura glandular.

O erro de amostragem na biópsia endoscópica é um importante problema que limita a utilidade da displasia como biomarcador de malignização no epitélio de Barrett.

Para diminuir esse erro de amostragem, defendem alguns autores a realização de múltiplas biópsias endoscópicas nos protocolos de vigilância dos doentes com esôfago de Barrett. No entanto, foi demonstrado que a utilização de protocolos rígidos, com biópsias em quatro quadrantes com intervalos de 2 cm, e utilizando o forceps jumbo, também pode falhar.

Embora a displasia de alto grau seja considerada actualmente a lesão precursora do cancro invasivo, ainda se desconhece a sua história natural. Alguns estudos sugerem que a displasia de alto grau evolui rápida e frequentemente para a cancerização. No entanto, outros trabalhos evidenciam que este tipo de displasia pode persistir durante anos, sem aparente progressão para carcinoma.

Outro factor que limita a utilidade do achado histológico como biomarcador de malignidade, é a variação interobservador na gradação da displasia do Barrett.

Tendo em conta estas limitações da displasia como biomarcador de potencial cancerização, têm sido estudadas outras alternativas, tendendo a melhorar as possibilidades de definição atempada de risco de malignização no esôfago de Barrett.

Os biomarcadores que têm sido ensaiados e propostos são os que constam no quadro seguinte:

BIOMARCADORES DE MALIGNIDADE NO ESÓFAGO DE BARRETT

- Ornitina descarboxilase
- Antígeno carcinoembrionário
- Anomalias do muco
- Citometria de fluxo – aneuploidia
- Citometria de fluxo – proliferação celular anormal
- Anomalias cromossômicas
- Oncogenes (c-Ha-ras, c-erb-B)
- Genes de supressão tumoral (p53)
- Factores reguladores do crescimento (EGF, TNF- α , EGF-R)
- Marcadores de proliferação celular (PCNA, Ki 67)

Apesar de resultados promissores obtidos sobretudo com o estudo das anomalias do p53 e da citometria de fluxo, estes marcadores ainda não justificam a sua aplicação rotineira na prática clínica. Apesar das limitações apontadas, o achado da displasia continua a ser o biomarcador mais apropriado para a avaliação clínica dos doentes com esófago de Barrett.

G. TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS DE IDENTIFICAÇÃO DA DISPLASIA

Durante a vigilância endoscópica de doentes com esófago de Barrett, o clínico usualmente apoia-se nos resultados das biópsias múltiplas para detecção de tumores iniciais no epitélio metaplásico.

Para melhorar a acuidade da vigilância endoscópica, várias técnicas têm sido propostas no sentido de propiciar informação adicional que facilite a identificação de áreas de tecido anormal durante o exame endoscópico.

Esses novos avanços no diagnóstico endoscópico, incluem as seguintes técnicas: cro-moendoscopia, endosonografia, tomografia de coerência óptica e técnicas de detecção de fluorescência. As maiores expectativas situam-se nas duas últimas modalidades de diagnóstico endoscópico, ainda em fase experimental. Os ensaios preliminares são muito promissores.

2. Complicações extra-esofágicas da DRGE

A DRGE pode complicar-se de sintomas e sinais extra-esofágicos, que por vezes surgem isoladamente, dificultando deste modo o diagnóstico de base. São os chamados quadros clínicos “atípicos” de apresentação da DRGE. No quadro que segue indicam-se as principais situações clínicas que podem ser consequência da DRGE:

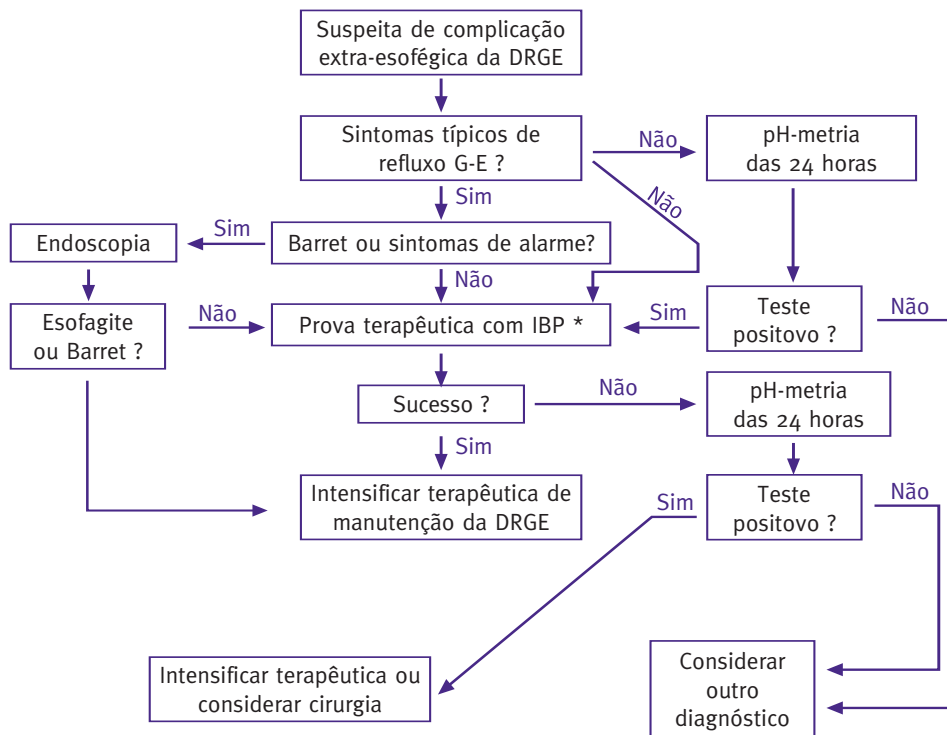
FORO OTORRINOLARINGOLÓGICO
Rouquidão
Tosse
Globus
Faringite
Otite
Laringite
Sinusite
Granuloma das cordas vocais
Estenose subglótica
Cancro da laringe
FORO PULMONAR
Asma
Bronquite
Bronquiectasia
Pneumonia por aspiração
Fibrose pulmonar idiopática
OUTROS
Halitose
Erosões dentárias
Úlceras / ardor na boca
Apneia do sono

Infelizmente, tem sido difícil estabelecer uma relação directa entre os episódios de refluxo gastro-esofágico e a maioria destas complicações supra-esofágicas. Este dilema complica-se por dois outros factores: (1) os doentes com suspeita de apresentarem complicações extra-esofágicas, não referem frequentemente queixas típicas de DRGE, designadamente azia e regurgitação, e muitas vezes não apresentam no exame endoscópico lesões típicas de DRGE; (2) por outro lado, o doente pode ter simultaneamente duas enfermidades independentes.

Dois mecanismos têm sido postulados na explicação fisiopatológica das complicações supra-esofágicas por refluxo ácido: (1) um reflexo vagal despertado pelo ácido refluído, entre o corpo do esófago e o sistema broncopulmonar, induzindo constrição bronquiolar ou tosse; (2) microaspiração do conteúdo gástrico refluído, para as estruturas supra-esofágicas e broncopulmonares, induzindo reacção inflamatória e/ou resposta contráctil reactiva focalizada.

O diagnóstico destas formas “atípicas” de apresentação da DRGE exige uma cuidada história clínica e a realização de estudos complementares. A pH-metria das 24 horas e a esofagoscopia são considerados exames nucleares. Recentemente tem sido advogado também o teste terapêutico com inibidores da bomba de protões, duas vezes por dia, antes das refeições, durante 1-3 meses.

No quadro seguinte, apresenta-se uma proposta de abordagem de doentes com suspeita de complicações extra-esofágicas da DRGE:



IBP - Inibidores da bomba de protões.

C – HISTÓRIA NATURAL

A DRGE é muito provavelmente uma enfermidade crónica, como a hipertensão arterial. No entanto a medicação actualmente disponível modificou a história natural da DRGE. Estudos controlados demonstraram inequivocamente que na ausência de terapêutica de manutenção, um elevado número de doentes (até 85%) com DRGE erosiva apresentam recaída dentro de 6 meses, sendo a taxa de recorrência tanto maior, quanto mais severo for o grau de severidade da esofagite.

Em estudos de controlo a longo prazo, verificou-se que só numa minoria dos doentes com DRGE erosiva, sem terapêutica profiláctica, ocorreu o desaparecimento dos sintomas. Nos restantes, as queixas persistiram, episódica ou regularmente, e desenvolveram-se, designadamente, complicações de Barrett. A história natural das formas não erosivas de DRGE, sobrepõe-se à das formas erosivas, em termos de taxa de

recorrência. É de sublinhar, porém, que só uma minoria dos doentes com DRGE não erosiva, apresentam evolução para quadros erosivos.

Não se encontra ainda cabalmente esclarecida a história natural dos doentes com esôfago ácido-sensível.

6 . DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRGE baseia-se na clínica e em exames complementares.

A realização de exames complementares é essencial, sobretudo quando o doente não apresenta queixas típicas de azia e regurgitação. De facto, importa recordar que a DRGE evidencia um amplo espectro clínico: sintomas sem lesões da mucosa esofágica, sintomas com lesões, lesões sem sintomas, ou mesmo, ausência de sintomas e de lesões. Além disso, os sintomas podem ser típicos ou atípicos. E por último, não há correlação entre a severidade dos sintomas e o grau lesional da mucosa esofágica.

Os testes de diagnóstico da DRGE podem dividir-se em três grupos: (a) os que comprovam a existência de refluxo e sua correlação com os sintomas; (b) os que estudam o grau e a severidade das lesões da mucosa esofágica; (c) os que avaliam a função do esôfago e do EEL.

A. Testes que comprovam a presença de refluxo e sua correlação com sintomas

1.pH-metria das 24 horas

o registo do pH esofágico durante 24 horas, em regime ambulatorio, é um método com boa reprodutibilidade no diagnóstico da DRGE, possibilitando o estudo da correlação entre sintomas e refluxo ácido.

A quantidade total de ácido refluído é expressa em percentagem de tempo com pH esofágico abaixo de 4. Outros parâmetros que podem ser analisados: número e duração de episódios de refluxo, número de episódios de refluxo com duração superior a 5 minutos, e duração do mais longo pico de refluxo. Os parâmetros que quantificam a duração dos episódios de refluxo, reflectem a capacidade de clearance esofágica.

Segundo as recomendações da American Gasroenterology Association (1996), as principais indicações clínicas para a realização deste teste são:

- Avaliação do refluxo ácido patológico e sua correlação com sintomas em doentes com exame endoscópico normal.
- Documentação da resposta à terapêutica em doentes com sintomas persistentes, apesar de submetidos a tratamento de inibição ácida.
- Detecção de sintomas associados ao refluxo ácido em doentes com dor torácica não cardíaca e exame endoscópico negativo (neste caso é preferível associar a este teste o estudo manométrico esofágico).
- Avaliação de refluxo patológico e de sintomas associados em doentes indicados para cirurgia anti-refluxo.
- Documentação de refluxo ácido patológico e de sintomas associados, após cirurgia anti-refluxo.

2. Monitorização ambulatoria do refluxo biliar

Tem sido evidenciado que a presença de conteúdo duodenal no esófago contribui para o desenvolvimento de esofagite. Embora o refluxo duodenogástrico-esofágico só provoque agressão da mucosa esofágica na presença de ácido, pode, por si só, originar sintomas.

Tendo em conta estes factos, a monitorização da bÍlis no esófago é um teste muito selectivo. A análise da concentração da bilirrubina no esófago tem interesse clínico nas situações em que existe forte redução ou inibição da secreção ácida gástrica (por ex. após gastrectomia subtotal ou durante a inibição ácido por fármacos), e no entanto subsistem sintomas de refluxo.

3. Teste de Bernstein (perfusão ácida)

É um teste que caiu em desuso desde o advento da pH-metria ambulatoria. Pretende avaliar se os sintomas referidos pelo doente são devidos ao refluxo patológico do ácido.

O teste é de realização simples. Colocação de uma sonda nasogástrica no terço médio do esófago, posto o que se inicia uma infusão de soro fisiológico, seguida da introdução de CLH 0.1 N, num ritmo de 6-8 ml/minuto. Se surgem sintomas típicos (azia ou dor torácica) nos 15-30 minutos subsequentes, suspende-se a infusão ácida e retoma-se o soro fisiológico. Se este alivia as queixas, o doente é novamente submetido à infusão ácida, e repete-se a sequência.

O teste de Bernstein está indicado sobretudo em doentes com dor torácica atípica e com endoscopia e pH-metria negativas.

Trata-se de um teste com limitações: tem carácter subjectivo, apresenta falsos positivos (úlceras pépticas e gastrite), não considera os efeitos de substâncias endógenas (bÍlis, pepsina, enzimas pancreáticas) na produção dos sintomas, não consegue reproduzir a ampla variedade de substâncias exógenas e actividades diárias que promovem a DRGE e alteram a sensibilidade da mucosa ao ácido.

4. Teste com inibidores da bomba de prótons

Este teste consiste na monitorização da resposta sintomática a um inibidor da bomba de prótons (IBP), administrado em doses elevadas durante um curto período. A dose de omeprazole utilizada em vários estudos variou entre 40 e 80 mg/dia, durante 1-2 semanas. Dado que o omeprazole foi o primeiro IBP a ser utilizado com este objectivo, este teste também é chamado de “teste do omeprazole”.

O teste é considerado positivo quando se observa uma melhoria de 50-75% nos sintomas. No entanto, a maior acuidade na predição da DRGE foi atingida com um “cut-off” de 65% ou mais.

Este teste é barato, simples, seguro e não invasivo. No entanto, tem falsos-positivos e falsos-negativos.

A informação disponível sugere que é aceitável realizar um teste com IBP em doentes com sintomas sugestivos de DRGE. No entanto, são necessários mais estudos para definir rigorosamente a sua sensibilidade e especificidade.

B. Técnicas que avaliam o grau e a severidade das lesões da mucosa

1. Endoscopia

De acordo com as recomendações da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (1999), a endoscopia digestiva alta é o exame de escolha em doentes com azia se há dados clínicos sugestivos de severidade do refluxo, ou se outras doenças poderão estar presentes. Esses critérios clínicos incluem: sintomas de disfagia ou odinofagia; sintomas persistentes ou progressivos apesar da terapêutica já instituída; sintomas atípicos (extra-esofágicos); sintomas esofágicos em doentes imunodeprimidos; presença de massa, estenose ou úlcera no exame radiológico do esófago; evidência de hemorragia gastrointestinal ou de anemia derropénica.

A endoscopia não é um método de comprovação de refluxo patológico ou de análise da correlação refluxo/sintomas. De facto, cerca de 30-60% dos doentes com sintomas sugestivos de DRGE e endoscopia normal, evidenciam, no registo da pH-metria ambulatoria, correlação entre os sintomas e o refluxo ácido, ou uma exposição patológica ao ácido.

São conhecidos mais de 30 sistemas de classificação endoscópica dos quadros lesionais induzidos pela DRGE. Nenhum deles é universalmente aceite. No entanto, há actualmente dois sistemas de graduação das lesões endoscópicas da DRGE que têm suscitado ampla aceitação: o sistema de Savary-Miller, e a classificação de Los Angeles:

CLASSIFICAÇÃO DE SAVARY-MILLER	
• Grau I	• Lesão simples, erosiva ou exsudativa; oval ou linear; envolvendo só uma prega longitudinal.
• Grau II	• Erosões múltiplas ou lesão exsudativa, não circulares, envolvendo mais de uma prega longitudinal, com ou sem confluência.
• Grau III	• Lesão erosiva ou exsudativa circular.
• Grau IV	• Lesões crónicas: úlceras, estenoses ou esófago curto, isoladas ou associadas aos graus I-III.
• Grau V	• Epitélio de Barrett, isolado ou associado a lesões de grau I-IV.

CLASSIFICAÇÃO DE LOS ANGELES	
• Grau A	• Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa limitada a pregas isoladas e não superiores a 5 mm.
• Grau B	• Idem, mas pelo menos uma das soluções de continuidade é superior a 5 mm.
• Grau C	• Soluções de continuidade da mucosa, contínuas entre duas ou mais pregas, envolvendo menos de 75% da circunferência do esófago.
• Grau D	• Soluções de continuidade da mucosa envolvendo pelo menos 75% da circunferência do esófago.

No âmbito do diagnóstico da DRGE, o exame endoscópico permite não só identificar as lesões induzidas pelo refluxo patológico, mas também colher biópsias para confirmação do achado endoscópico ou eventual definição de outras patologias.

2. Estudo baritado do esófago

Tem actualmente pouco interesse, na medida em que apresenta uma acuidade francamente inferior à da endoscopia na identificação das lesões de esofagite e suas complicações.

Está indicado em doentes relutantes à realização de endoscopia, ou quando esta não é acessível ou é contra-indicada. Também tem interesse na diferenciação entre hérnia por deslização e hérnia para-esofágica.

C – Testes que avaliam a função do esófago e do EEI

1. Manometria

A disfunção peristáltica esofágica ocorre em 25% dos doentes com esofagite ligeira e em quase metade dos doentes com esofagite severa. Essa disfunção traduz-se em peristalse hipotensiva ou aperistalse. Além disso, a hiotonia do esfíncter esofágico inferior (EEI) é mais comum nos doentes com DRGE do que nos indivíduos saudáveis.

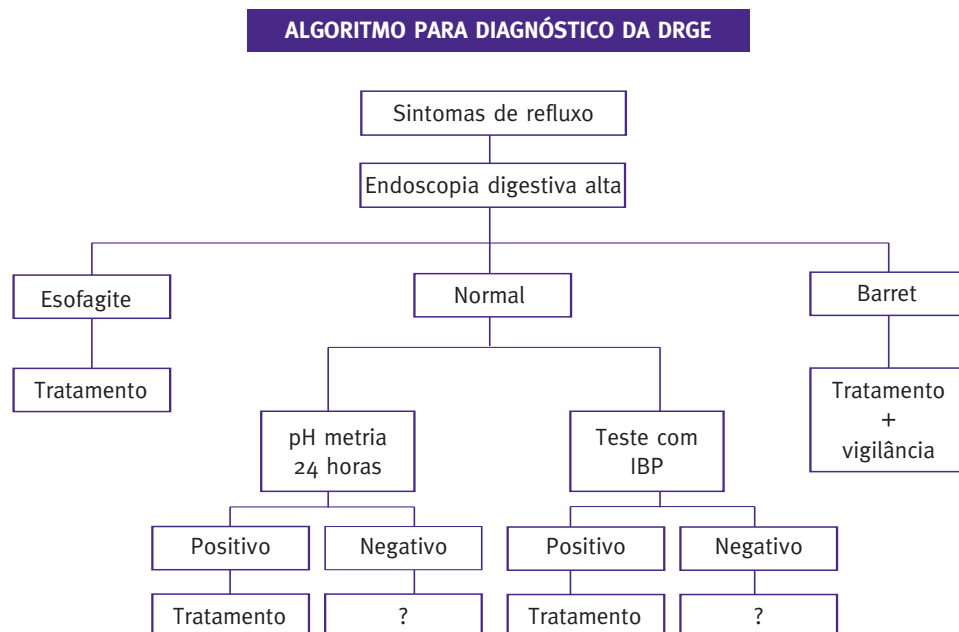
As indicações mais importantes para realizar estudos manométricos em doentes com suspeita de DRGE são: localização precisa dos limites do EEI, manobra importante para o posicionamento correcto dos eléctrodos de pH; detecção de distúrbios da moti-

lidade do esôfago ou do EEI em doentes com queixas de disfagia; detecção de lesões sistêmicas associadas à DRGE; avaliação pré-operatória ou pós-operatória da motilidade esofágica; avaliação da terapêutica médica ou cirúrgica na acalásia.

2. Exame fluoroscópico / cintigrafia esofágica

A observação fluoroscópica durante a ingestão de bário é uma técnica útil para evidenciar deficiências no esvaziamento esofágico em doentes com disfagia não obstrutiva. Utiliza-se eventualmente a cintigrafia radioisotópica para estudar o trânsito esofágico em doentes com DRGE.

Têm sido propostos vários algoritmos no diagnóstico da DRGE, tendo em conta que não existe nenhum teste 100% sensível e específico. Uma das abordagens de diagnóstico que consideramos adequada no nosso País, encontra-se espelhada no quadro seguinte:



COMENTÁRIOS

Entendemos que o exame endoscópico é prioritário na abordagem dos doentes com queixas de DRGE, de qualquer tipo ou intensidade, porque:

- No nosso País é acessível e barato;
- Não há correlação entre os sintomas e as lesões de esofagite;

- Queixas discretas, nomeadamente no idoso, podem traduzir lesões severas, inclusivé a metaplasia de Barrett;
- O conhecimento do grau lesional, em conformidade com as classificações de Savary ou de Los Angeles, orienta na atitude terapêutica, quer na fase aguda, quer na terapêutica de manutenção;
- O exame endoscópico tranquiliza o doente e o médico assistente;
- As queixas clínicas podem ser devidas a patologias diferentes da DRGE.

Se o exame endoscópico não evidencia lesões, deve solicitar-se a realização de pH-metria ambulatoria. Não sendo possível realizar este exame, recomenda-se em alternativa um teste com um inibidor da bomba de prótons. Se estes testes forem negativos, deve ponderar-se caso a caso, a melhor conduta a prosseguir.

7. TRATAMENTO

Os objectivos do tratamento da DRGE são:

- Controlo dos sintomas
- Cicatrização das lesões da mucosa esofágica
- Prevenção de recidivas e complicações
- Tratar as complicações

Para a concretização desses objectivos, o clínico dispõe actualmente das seguintes modalidades terapêuticas:

- Medidas dietéticas e de estilo de vida
- Tratamento farmacológico
- Cirurgia
- Terapêutica endoscópica

É tradicional recomendar a todos os doentes com DRGE algumas medidas gerais, do foro dietético e de estilo de vida. A grande maioria dos doentes são submetidos a terapêutica farmacológica. A cirurgia é a abordagem correcta, em determinadas situações. E a terapêutica endoscópica é utilizada essencialmente no tratamento de algumas complicações.

1. Medidas dietéticas e de estilo de vida

Estão consagradas na rotina clínica e universalmente recomendadas certas medidas não farmacológicas, a maioria delas, aliás, de duvidosa eficácia. Numa revisão recente sobre esta matéria, Meining e Classen (2000) apresentam as seguintes conclusões e sugestões: Alguns doentes queixam-se de agravamento dos sintomas com certos alimentos ou

	Evidência científica	Fundamento patofisiológico	Recomendar?
• Dieta Evitar gorduras Evitar doces Evitar picantes/cebola crua Evitar bebidas gaseificadas Preferir bebidas descafeinadas Evitar citrinos	Equívoca Fraca Fraca Moderada Equívoca Fraca	Equívoco Sim Equívoco Sim Equívoco Sim	Geralmente não Geralmente não Geralmente não Sim Geralmente não Geralmente não
• Hábitos alimentares Evitar refeições copiosas	Fraca	Sim	Sim
• Obesidade Tentar emagrecer	Equívoca	Equívoco	Sim
• Consumo de álcool Tentar evitar	Fraca	?	Geralmente não
• Consumo de tabaco Tentar evitar	Fraca	Sim	Sim
• Actividade física Evitar excessos	Fraca	Sim	Sim, em doentes sintomáticos
• Posição de dormir Elevação da cabeceira Preferir o lado esquerdo	Equívoca Inequivoca	Equívoco Sim	Geralmente não Sim, se possível

hábitos de vida. Nesses casos, o senso clínico recomenda o aconselhamento de medidas que decorrem dessa informação.

2. Terapêutica farmacológica

A prevalência de sintomas típicos de DRGE é muito elevada, como já sublinhamos. Só uma pequena fracção desse “iceberg” de doentes, usualmente os que apresentam queixas mais incômodas que afectam a qualidade de vida, decide consultar o seu médico assistente.

Há muitos doentes que se auto-medicam, utilizando sobretudo antiácidos, ou avian-do na farmácia receitas iterativas, muitas delas já inadequadas ou ultrapassadas.

A terapêutica da DRGE deve ser eficaz, segura e de custo aceitável para a generalidade dos doentes. A eficácia implica não só a jugulação dos sintomas e a cicatrização das lesões da mucosa esofágica, quando existem, mas também a prevenção de recaídas. As complicações da DRGE implicam uma abordagem terapêutica mais específica.

À luz da classificação de Los Angeles, a percentagem de doentes de grau A ou B, é muito mais elevada do que a de doentes de grau C ou D. Por outro lado, importa referir que nos doentes do ambulatório é muito frequente encontrar situações de DRGE sem evidência de lesões no exame endoscópico.

Vamos analisar o tratamento farmacológico da DRGE, considerando em primeiro lugar as formas erosivas, e depois a DRGE não erosiva.

A – DRGE EROSIVA

A1. Fase aguda

O tratamento mais comum e eficaz da esofagite péptica é a redução da secreção ácida do estômago. O objectivo é elevar o pH intra-gástrico e intra-esofágico acima de 4, durante o maior tempo possível no período das 24 horas.

De facto, está hoje inequivocamente demonstrado, que quanto mais profunda e prolongada for a inibição ácida, mais depressa se jugulam os sintomas e cicatrizam as lesões da mucosa.

Na inibição ácida para tratamento dos episódios agudos da DGRE, têm sido utilizados os antagonistas H₂ (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina) e quatro inibidores da bomba de prótons (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole e rabeprazole). Recentemente foi introduzido um novo inibidor da bomba de prótons, o esomeprazole, um S-isómero do omeprazole. Os dados já acumulados indicam que o esomeprazole é superior ao omeprazole em termos de disponibilidade e de menor variação do pH intragástrico inter-pacientes, evidenciando ainda superioridade no controlo da acidez das 24 horas, relativamente ao omeprazole, lansoprazole e pantoprazole. Nos ensaios já realizados, apurou-se que o esomeprazole é o primeiro inibidor da bomba de prótons (IBP) a revelar superioridade sobre o omeprazole, em termos de resolução dos sintomas e cicatrização das lesões de esofagite erosiva.

Os antagonistas dos receptores H₂ têm uma duração de acção relativamente curta, não ultrapassando usualmente 8 horas. Além disso, provocam uma inibição incompleta da secreção ácida pós-prandial. Uma terceira limitação reside no facto de poder ocorrer tolerância aos inibidores H₂ dentro de 2 semanas de administração, de que resulta um declínio da supressão ácida. Este facto tem sido explicado pelo aumento das concentrações de histamina derivada das células enterocromafins nos receptores H₂, aumento que seria determinado pela gastrina.

Pelo contrário, os IBP controlam quer a secreção basal, quer a estimulada or alimentos, e induzem uma supressão ácida mais completa e prolongada do que os inibidores H₂. Essa inibição elimina virtualmente a acção agressiva da actividade péptica sobre a mucosa esofágica. Além disso, não existe evidência do fenómeno da tolerância com os IBP.

Num estudo elaborado por Kahrilas (1996), apurou este autor que os inibidores H₂ evidenciam um ganho terapêutica de 10-24% relativamente ao placebo, na cicatrização da esofagite. Utilizando doses mais elevadas destes fármacos, não encontrou aumento significativo no benefício terapêutico. No entanto, verificou que os IBP eram uniformemente mais eficazes, exibindo um quadro terapêutico de 57-74% relativamente ao placebo.

Segundo Jones e Bitzer (2001), os IBP são mais eficazes do que os inibidores H₂ na supressão dos sintomas e na cicatrização da esofagite erosiva. De facto, os resultados de 33 ensaios terapêuticos randomizados em mais de 3000 doentes, demonstram uma resolução dos sintomas em 83% dos doentes tratados com IBP, contra 60% dos medicados com inibidores H₂. Por outro lado, as taxas de cicatrização da esofagite foram de 78% e 50%, respectivamente.

Numa meta-análise de 17 ensaios, Huang e Hunt (1998) evidenciaram que a taxa de cicatrização da esofagite erosiva foi consistente e significativamente mais elevada com a administração de IBP em comparação com inibidores H₂ (95% v. 62% à 12^a semana), independentemente do grau de esofagite. Estudos de meta-análise evidenciaram também superioridade dos IBP no tocante à rapidez de resolução dos sintomas (Chiba et al. 1997).

Além dos fármacos inibidores da secreção ácida, tem sido também advogada a utilização de agentes procinéticos na DRGE. Teriam a propriedade de aumentar o tonus do EEI, acelerar o esvaziamento gástrico e melhorar a peristalse esofágica.

Dentre os fármacos rocinéticos, o betanecol e a metoclopramida, foram paulatinamente abandonados, por evidenciarem efeitos secundários significativos. Um ouro fármaco que ganhou notoriedade na Europa e nos Estados Unidos da América, é o cisapride. No entanto, o aparecimento de casos de arritmias cardíacas graves, atribuídas a este produto, particularmente quando administrado em associação com macrólidos (eritromicina e claritromicina) ou drogas imidazólicas, determinou o seu cancelamento pela FDA (USA) na rotina clínica. Aliás, sumariando os dados europeus, verifica-se que o cisapride não é superior aos inibidores H₂ no tratamento das formas ligeiras de esofagite. Evidenciou algum benefício nos tratamentos em que se associaram os dois fármacos.

A2 – Terapêutica de manutenção

A DRGE é uma enfermidade crónica. Dentro de 6 meses após a cessação da terapêutica supressora ácida, ocorre recorrência sintomática, em percentagens que podem atingir 80% (Hetzl et al). Em face das propensão para a recidiva, coloca-se a questão da necessidade de terapêutica de manutenção.

Vários ensaios documentaram, de forma inequívoca, que a terapêutica contínua com IBP evidencia taxas de recorrência a longo prazo muito inferiores às do placebo. Também nos estudos comparativos entre os IBP e os bloqueadores H₂, é indiscutível a superioridade dos primeiros.

Foi questionada, por alguns autores, a terapêutica de manutenção com IBP, postulando que a inibição ácida prolongada poderia ocasionar efeitos adversos. Não se confirmaram os receios suscitados, designadamente no tocante ao potencial desenvolvimento de gastrite atrófica ou de processos displásicos/neoplásicos.

Nas formas severas de esofagite péptica (graus C e D de Los Angeles), a terapêutica de manutenção com IBP é geralmente indispensável. Nos quadros mais ligeiros, é necessário ponderar a sua prescrição, caso a caso.

Finalmente, é importante sublinhar que os estudos até agora divulgados, relativamente ao custo-eficácia dos inibidores H₂ v. IBP, concluem que estes últimos são mais vantajosos, numa perspectiva económica global (Jones e Bytzer, 2001).

B – DRGE NÃO EROSIVA

B1. Fase aguda

Contrariamente à visão tradicional, a DRGE não erosiva ou endoscopicamente negativa, não é uma doença de severidade ligeira. De facto, quer no plano fisiopatológico, quer no plano clínico, existe grande similitude entre as formas erosivas e não erosivas. Nestas últimas, e num estudo de 451 doentes, Lind et al encontraram aumento de exposição ao ácido em 63% dos casos. Por outro lado, nem a severidade, nem a frequência dos sintomas, nomeadamente a azia, permitem distinguir entre formas erosivas e não erosivas.

Em oito ensaios publicados de terapêutica anti-refluxo para supressão dos sintomas a curto prazo, apurou-se um controlo adequado dos sintomas, particularmente da pirose, em 23-45% dos doentes medicados com cisapride, em 24-40% dos doentes tratados com cimetidina ou ranitidina, e em 60-70% dos que foram submetidos a terapêutica com 20 mg de omeprazole ou 30 mgr de lansoprazole por dia. A resposta ao placebo, nestes ensaios, situou-se entre 24-44% (Carlsson e Holloway, 2000). Aparentemente, a resposta destes doentes aos IBP é inferior à registada nos casos de DRGE erosiva.

B2. Terapêutica de manutenção

Em 44-75% dos doentes com DRGE não erosiva, ocorre recidiva sintomática dentro de

6 meses após a interrupção do tratamento. Essa recaída é maior nos casos com maior duração dos sintomas na fase pré-tratamento, e nas situações onde a remissão sintomática na fase aguda foi mais difícil.

Tal como na DRGE erosiva, esta forma não erosiva exige, em muitos casos, terapêutica de manutenção. Noutras situações é possível controlar a sintomatologia com terapêutica intermitente ou “on demand”.

3. Cirurgia anti-refluxo

A introdução da cirurgia laparoscópica anti-refluxo originou um renovado interesse no tratamento cirúrgico da DRGE. No entanto, estes avanços técnicos cirúrgicos têm de se confrontar com os poderosos fármacos actualmente disponíveis, que possibilitam, numa percentagem elevada de casos, facultar ao doente uma qualidade de vida absolutamente satisfatória.

A cirurgia pode estar indicada na DRGE complicada de estenose, de epitélio de Barrett ou de complicações extra-esofágicas, nomeadamente pulmonares, como adiante veremos. No entanto, o que interessa analisar, neste momento, é a problemática da cirurgia anti-refluxo v. terapêutica farmacológica de manutenção na DRGE não complicada.

Na esteira de J. Dent, um autor australiano que tem devotado uma boa parte do seu labor científico a esta doença, pensamos que os critérios e os benefícios de maior

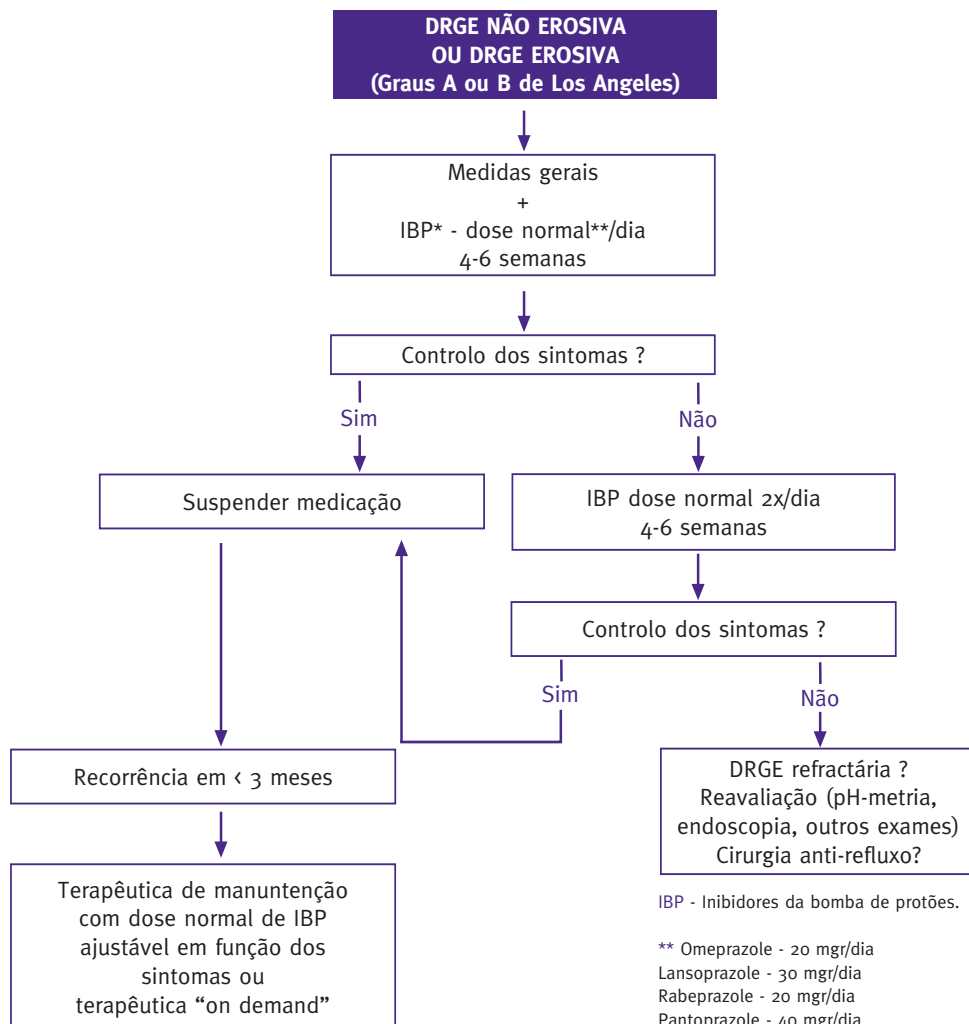
A FAVOR DE CIRURGIA ANTI-REFLUXO	A FAVOR DE TERAPÊUTICA MÉDICA
<ul style="list-style-type: none"> • Doente jovem sem doenças associadas • Recusa de terapêutica de manutenção a longo prazo • Equipa cirúrgica de elevada qualidade • Preferência do doente por outras razões • Menor risco de infecções entéricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Doente idoso com doenças associadas significativas • Aceitação pelo doente de terapêutica médica prolongada • Menor morbilidade • Incerteza na qualidade da cirurgia • Preferência do doente por outras razões

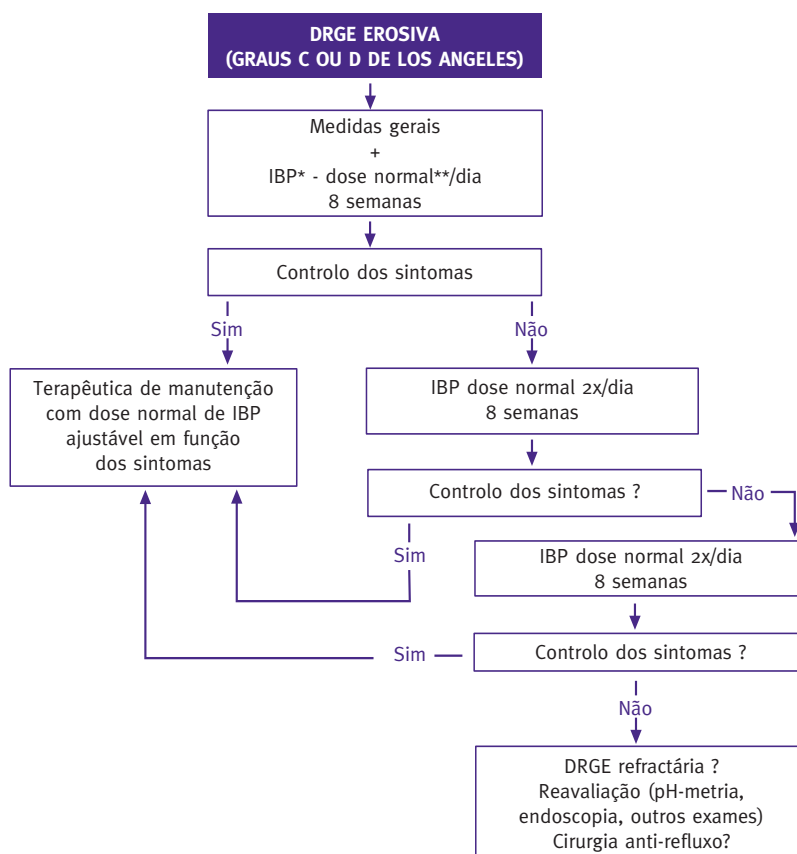
relevância na opção por uma dessas modalidades de tratamento, são os seguintes: Algumas afirmações que têm sido produzidas no sentido de favorecer a atitude cirúrgica, são controversas ou não demonstradas: (1) é questionável a afirmação da durabilidade do efeito da cirurgia laparoscópica anti-refluxo ao longo de décadas; (2) não está demonstrado que a cirurgia anti-refluxo reduza o risco do Barrett e do adenocarcinoma; (3) não está provado que em termos de custo-eficácia, o pêndulo favoreça a cirurgia.

A cirurgia laparoscópica anti-refluxo, vai confrontar-se, a curto prazo, com técnicas de terapêutica endoscópica da DRGE. De facto, encontram-se já comercializados equipa-

mentos endoscópicos que viabilizam a realização de gastroplastia transendoscópica, mediante sutura ou aplicação de “clips”. Um outro método endoscópico, consiste na implantação submucosa, na área do EEI, de um material gelatinoso contendo PMMA (polimetilmetacrilato), em microesferas, no intuito de aumentar a espessura do córion.

Tendo em conta as considerações expendidas quanto aos méritos do tratamento farmacológico, na fase aguda e na manutenção, e quanto aos fármacos mais eficazes actualmente disponíveis, e após esta breve sinopse das potenciais indicações da cirurgia anti-refluxo, entendemos que no momento actual é aconselhável a seguinte estratégia terapêutica na DRGE não complicada:





4. TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

A. BARRETT

Objectivos do tratamento:

- (1) Eliminar sintomas de DRGE
- (2) Prevenir complicações da DRGE
- (3) Prevenir a extensão proximal do epitélio de Barrett
- (4) Induzir regressão do epitélio de Barrett existente
- (5) Prevenir progressão para a cancerização

Meios disponíveis para perseguir esses objectivos:

- (1) Terapêutica farmacológica
- (2) Vigilância e terapêutica endoscópica
- (3) Cirurgia

Terapêutica farmacológica

A moderna terapêutica farmacológica anti-refluxo permite satisfazer o primeiro dos objectivos acima indicados.

Não existem dados convincentes relativamente ao benefício da terapêutica médica da DRGE na satisfação dos restantes objectivos.

No entanto, admite-se que uma terapêutica anti-ácida agressiva, utilizando IBP em dose normal duas vezes/dia, poderá ter os seguintes benefícios:

- a) A cicatrização das lesões de esofagite facilita a identificação da displasia;
- b) Redução na proliferação e diferenciação celular;
- c) Redução do refluxo duodenogastro-esofágico (bólis);
- d) Diminuição da expressão da COX-2 e da prostaglandina PG2;
- e) Tratamento adjuvante da terapêutica ablativa endoscópica.

Vigilância e terapêutica endoscópica

Vigilância endoscópica

É discutível a eficácia da vigilância endoscópica na diminuição da morbilidade e da mortalidade do adenocarcinoma do esófago.

Apesar disso, o American College of Gastroenterology (1998) elaborou as seguintes recomendações:

- a) Nos doentes sem displasia nas biópsias endoscópicas, vigilância cada 2-3 anos;
- b) Nos doentes com displasia de baixo grau, vigilância com biópsias endoscópicas duas vezes/ano, no primeiro ano, e depois anualmente;
- c) Nos doentes com displasia de alto grau, vigilância endoscópica intensiva (alguns autores propõem um ritmo trimestral), com biópsias múltiplas, ou, em alternativa, ressecção cirúrgica esofágica.

Na ausência de dados clínicos definitivos relativamente ao valor da vigilância endoscópica, alguns autores, como Provenzale et al., elaboraram estudos matemáticos utilizando o modelo de Markov. De acordo com estes autores, a vigilância endoscópica seria função da incidência do adenocarcinoma esofágico. Se essa incidência é inferior a 0.5%, não se justificaria realizar vigilância. Se a incidência excede 2.0%, a vigilância deveria ser anual. Recorde-se que, em estudos prospectivos, a incidência do epitélio de Barrett situa-se entre 0.5% e 1.9%.

Terapêutica endoscópica

A terapêutica endoscópica de ablação do epitélio de Barrett tem sido ensaiada em doentes com displasia de alto grau. Várias técnicas têm sido propostas:

- a) Energia térmica
 - Laser (argon, Nd:YAG, KTP)
 - Electrocoagulação multipolar
 - Coagulação por argon plasma
- b) Crioterapia
 - Azoto líquido

- c) Energia ultrassônica
 - Aspirador ultrassônico
- d) Energia fotoquímica
 - Terapêutica fotodinâmica
- e) Energia por radiofrequência

Os resultados até agora obtidos com estas técnicas, ainda que promissores, não autorizam a sua implantação na rotina clínica, por enquanto. São técnicas experimentais, a utilizar em centros de referência, no âmbito de estudos protocolados.

Cirurgia

Cirurgia anti-refluxo

À semelhança do que sucede com a terapêutica médica moderna da DRGE, a cirurgia anti-refluxo satisfaz o primeiro dos objectivos do tratamento do Barrett, atrás enunciados. Não está demonstrado que esta técnica cirúrgica seja benéfica nomeadamente no tocante à regressão do epitélio de Barrett ou à prevenção na progressão para a cancerização.

Ressecção esofágica

Tem sido recomendada, por alguns sectores, no tratamento do epitélio de Barrett com displasia de alto grau. Os argumentos aduzidos a favor da intervenção cirúrgica são:

- (a) Cerca de 1/3 dos doentes com displasia de alto grau já têm carcinoma invasivo;
- (b) A exclusão de carcinoma exige a colheita de múltiplas biópsias;
- (c) A progressão para cancro ocorre frequentemente e pode ser rápida;
- (d) Não é segura a eficácia da vigilância endoscópica;
- (e) Os carcinomas esofágicos já estabelecidos são frequentemente incuráveis.

No entanto, há um outro sector de opinião que contraria a atitude cirúrgica de ressecção, argumentando que:

- (a) A displasia de alto grau não evolui obrigatoriamente para cancro invasivo;
- (b) Observa-se, ocasionalmente, a regressão da displasia de alto grau;
- (c) A vigilância endoscópica rigorosa pode detectar carcinomas em fase inicial, curável;
- (d) A mortalidade da ressecção cirúrgica situa-se entre 4-10%;
- (e) A ressecção cirúrgica determina morbilidade substancial.

B. ESTENOSE PÉPTICA

O tratamento da DRGE complicada de estenose péptica consiste, na maioria dos casos, na dilatação endoscópica associada a terapêutica farmacológica com IBP. Em

determinadas situações, raras, há necessidade de intervir cirurgicamente.

Dilatação

A dilatação endoscópica é actualmente o tratamento de eleição das estenoses pépticas. Há três modalidades de dilatadores:

- Velas de mercúrio (tipo Hurst ou Maloney);
- Dilatadores de polivinil (tipo Savary ou Bard);
- Balões de polietileno, introduzidos através do endoscópio.

As velas de mercúrio continuam a ser utilizadas, apesar da existência de métodos mais sofisticados. Têm a seu favor a simplicidade da manobra (não requerem fluoroscopia nem fio guia) e o baixo custo. Usualmente realizam-se três dilatações por sessão. São úteis na dilatação de estenoses curtas, no anel de Schatzki e nas membranas congénitas.

Os dilatadores de polivinil e os balões de polietileno, de calibre e dimensões variadas, são presentemente os métodos de dilatação mais utilizados, propiciando, regra geral, bons ou excelentes resultados.

Os principais riscos da dilatação incluem a perfuração, a hemorragia e a bacteriémia. A maioria dos estudos reportam a necessidade de repetição da dilatação em mais de 50% dos doentes, por recorrência da estenose.

Ainda não há dados convincentes relativamente à selecção do melhor método de dilatação. A experiência do operador e as características da estenose são factores a ter em conta na preferência por um dado sistema.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico com IBP deve associar-se, sistematicamente, à dilatação esofágica. Os IBP diminuem a necessidade de dilatações recorrentes, aceleram a cicatrização de lesões de esofagite coexistentes e melhoram a disfagia.

Cirurgia

A ressecção esofágica pode ser necessária em doentes que não respondem a dilatações repetidas. O método mais utilizado é a interposição gástrica com piloroplastia, obtendo-se bons ou excelentes resultados em cerca de 70% dos casos, com mortalidade operatória <5%.

A cirurgia anti-refluxo convencional ou modificada (gastroplastia de Collis-Belsey ou de Collis-Nissen) estão indicadas em determinadas situações (por ex. esôfago fibrótico curto).

C – COMPLICAÇÕES EXTRA-ESOFÁGICAS

O tratamento destas complicações pressupõe um diagnóstico exacto da situação.

A atitude terapêutica mais indicada é a administração de IBP, em doses elevadas e prolongadas (até 3 meses), ou mais.

Se a terapêutica médica não resultar, há que reavaliar a situação e ponderar o recurso à cirurgia anti-refluxo. Esta modalidade de tratamento é a opção terapêutica mais eficaz, em muitas situações.

REFERÊNCIAS

- Orlando RC (Ed.). *Gastroesophageal reflux disease*. Marcel Dekker, 2000.
- Klinkenberg-Knol E, Castell DO. *Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 375-380.
- Mittal K. *Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: motility factors*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 397-408.
- Orlando C. *Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: esophageal epithelial resistance*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 409-420.
- Vaezi MF. *Duodenogastroesophageal reflux*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 421-436.
- Katzka DA, Castell DO. *Conservative therapy (Phase I) for gastroesophageal reflux disease*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 437-446.
- Robinson M. *Medical management of gastroesophageal reflux disease*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 447-462.
- Cameron AJ. *Barrett's Esophagus*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 463-472.
- O'Connor JB, Richter JE. *Esophageal strictures*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 473-484.
- Branton AS, Hinder RA, Floch NR et al. *Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). *The Esophagus*. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 511-526.
- Carvalhinhos A (Ed). *Doença do refluxo gastroesofágico*. Permanyer Portugal, 1995.
- Gregório C Souto P, Gouveia H, Freitas D. *pH-metria esofágica das 24 horas em ambulatório: o método e o seu valor*. Coimbra Médica 1994;15:313-317.
- Pontes F. *Refluxo gastroesofágico*. Rev. Gastroenterol 1988;VI (supl. 22):1-20.
- Mendes de Almeida, JC. *O esôfago de Barrett. Da definição à terapêutica. Parte I: evolução do conceito, definição, epidemiologia, biopatologia*. GE J Port Gastroenterol 1997;4(3):169-178.
- Mendes de Almeida, JC. *O esôfago de Barrett. Da definição à terapêutica. Parte II: clínica e terapêutica*. GE J Port Gastroenterol 1997;4(4):228-237.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al. *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. Gut 1999;45:172-180.
- Fennerty MB, Triadafilopoulos G. *Barrett's-related esophageal adenocarcinoma: is chemoprevention a potential option?* Am J Gastroenterol 2001;96(8):2302-2305.
- Spechler SJ (Ed.). *The columnar-lined Esophagus*. Gastroenterol Clin North Am 1997;26(3).
- Kaynard A, Flora K. *Gastroesophageal reflux disease. Control of symptoms, prevention of complications*. Postgrad Med. 2001 Sep;110(3):42-4, 47-8, 51-3.
- T Andersson, K Röhss, E Bredberg & M Hassan-Alin. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole*. Alim Pharm & Therapeut 2001;15(10):1563-570.
- Pace F, Annesse V, Ceccatelli P, Fei L. *Ambulatory oesophageal pH-metry. Position paper of the Working Team on Oesophageal pH-metry by the GISMAD (Gruppo Italiano di Studio sulla Motilità dell'Apparato Digerente)*. Dig Liver Dis. 2000 May;32(4):357-64.
- Jaiwala JA, Shaker R. *Supra-oesophageal complications of reflux disease*. Dig Liver Dis. 2000 May;32(4):267-74.
- Kartman B. *Utility and willingness to pay measurements among patients with gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8 Suppl):S38-43.
- Johanson JF. *Critical review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease with specific comparisons to asthma and breast cancer*. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8 Suppl):S19-21.
- Eisen G. *The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know*. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8 Suppl):S16-8.
- Dent J. *Review Article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease?* Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:16-21.
- DeVault KR. *What is the optimal medical therapy for Barrett's esophagus?* Dig Dis. 2000-2001;18(4):217-23.
- DeVault KR. *Epidemiology and significance of Barrett's esophagus*. Dig Dis. 2000-2001;18(4):195-202.
- Shrestha S, Pasricha PJ. *Update on noncardiac chest pain*. Dig Dis. 2000;18(3):138-46.
- Hogan WJ. *Endoscopic treatment modalities for GERD: technologic score or scare?* Gastrointest Endosc. 2001 Apr;53(4):541-5.
- Falk GW. *Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus*. Endoscopy. 2001 Feb;33(2):109-18.
- Green JA, Amaro R, Barkin JS. *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. Dig Dis Sci. 2000 Dec;45(12):2367-8.
- Fass R, Fennerty MB, Vakil N. *Nonerosive reflux disease--current concepts and dilemmas*. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):303-14.
- DeVault KR. *Gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations and therapy*. Semin Gastrointest Dis. 2001 Jan;12(1):46-51.
- Waring JP. *Nonerosive reflux disease*. Semin Gastrointest Dis. 2001 Jan;12(1):33-7.
- Kahrilas PJ. *Management of GERD: medical versus surgical*. Semin Gastrointest Dis. 2001 Jan;12(1):3-15.
- Pace F, Bianchi Porro G. *Trends, controversies and contradictions in the management of gastroesophageal reflux disease patients*. Scand J Gastroenterol. 2000 Dec;35(12):1233-7.
- Penagini R. *Fat and gastro-oesophageal reflux disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;12(12):1343-5.
- Fitzgerald RC, Lascar R, Triadafilopoulos G. *Review article: Barrett's oesophagus, dysplasia and pharmacologic acid suppression*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):269-76.
- Dent J, Jones R, Kahrilas P, Talley NJ. *Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice*. BMJ. 2001 Feb 10;322(7282):344-7.
- DiPalma JA. *Management of severe gastroesophageal reflux disease*. J Clin Gastroenterol. 2001 Jan;32(1):19-26.
- O'Connor JB, Provenzale D, Brazier S. *Economic considerations in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a review*. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3356-64.
- Johnson DG. *The past and present of antireflux surgery in children*. Am J Surg. 2000 Nov;180(5):377-81.
- Murray JA, Camilleri M. *The fall and rise of the hiatal hernia*. Gastroenterology. 2000 Dec;119(6):1779-81.
- Rosch T. *Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus*. Endoscopy. 2000 Nov;32(11):826-35.
- Horvath KD, Swanstrom LL, Jobe BA. *The short esophagus: pathophysiology, incidence, presentation, and treatment in the era of laparoscopic antireflux surgery*. Ann Surg. 2000 Nov;232(5):630-40.
- Storr M, Meining A, Allescher HD. *Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease*. Dig Dis. 2000;18(2):93-102.

- Meining A, Classen M. *The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease.* Am J Gastroenterol. 2000 Oct;95(10):2692-7.
- Swain CP. *Endoscopic suturing.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Apr;13(1):97-108.
- Katzka DA, Rustgi AK. *Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus.* Med Clin North Am. 2000 Sep;84(5):1137-61.
- Spechler SJ. *Barrett's oesophagus: diagnosis and management.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):857-79.
- Carlsson R, Holloway RH. *Endoscopy-negative reflux disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):827-37.
- Dent J. *Controversies in long-term management of reflux disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):811-26.
- Lundell L. *Anti-reflux surgery in the laparoscopic era.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):793-810.
- Kahrilas PJ. *Strategies for medical management of reflux disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):775-91.
- van Herwaarden MA, Smout AJ. *Diagnosis of reflux disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):759-74.
- Nandurkar S, Talley NJ. *Epidemiology and natural history of reflux disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):743-57.
- Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease: coincidence or association?* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):731-41.
- Holloway RH. *The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Oct;14(5):681-99.
- Menes T, Lelcuk S, Spivak H. *Pathogenesis and current management of gastroesophageal-reflux-related asthma.* Eur J Surg. 2000 Aug;166(8):596-601.
- Pandolfino JE, Kahrilas PJ. *Smoking and gastro-oesophageal reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Aug;12(8):837-42.
- DeVault KR. *Overview of therapy for the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8 Suppl):S39-44.
- Harding SM, Sontag SJ. *Asthma and gastroesophageal reflux.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8 Suppl):S23-32.
- Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. *ENT manifestations of gastroesophageal reflux.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8 Suppl):S15-22.
- Irwin RS, Richter JE. *Gastroesophageal reflux and chronic cough.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8 Suppl):S9-14.
- Katz PO, Castell DO. *Approach to the patient with unexplained chest pain.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8 Suppl):S4-8.
- Stedman CA, Barclay ML. *Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):963-78.
- Jonsson B, Zethraeus N. *Costs and benefits of laparoscopic surgery--a review of the literature.* Eur J Surg. 2000;Suppl 585:48-56.
- Lönroth H. *Efficacy of, and quality of life after antireflux surgery.* Eur J Surg. 2000;Suppl 585:34-6.
- Wolfe MM, Sachs G. *Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome.* Gastroenterology. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S9-31.
- Rice TW. *Why antireflux surgery fails.* Dig Dis. 2000;18(1):43-7.
- Fass R. *Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease.* Dig Dis. 2000;18(1):20-6.
- Holloway RH, Dent J. *Medical treatment of gastroesophageal reflux disease - beyond the proton pump inhibitors.* Dig Dis. 2000;18(1):7-13.
- Richter JE. *Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related.* Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:153S-158S.
- Orenstein SR. *Management of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease in infants and children.* Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:139S-143S.
- Orlando RC. *Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus.* Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:104S-108S.
- Johnson JF. *Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries.* Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:99S-103S.
- Hornby PJ, Abrahams TP. *Central control of lower esophageal sphincter relaxation.* Am J Med. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:90S-98S.
- Waring JP. *Postfundoplication complications. Prevention and management.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):1007-19.
- Hinder RA, Libbey JS, Gorecki P, Bammer T. *Antireflux surgery. Indications, preoperative evaluation, and outcome.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):987-1005.
- Katzka DA. *Motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):905-15.
- Achem SR. *Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):893-904.
- Richter JE. *Peptic strictures of the esophagus.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):875-91.
- Fennerty MB. *Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. Presentations and approach to treatment.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):861-73.
- Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. *Medical therapy. Management of the refractory patient.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):847-60.
- DeVault KR. *Overview of medical therapy for gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):831-45.
- Younes Z, Johnson DA. *Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):809-30.
- Richter JE. *Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications.* Am J Gastroenterol. 2000 Feb;95(2):368-73.
- Delattre JF, Avisse C, Marcus C, Flament JB. *Functional anatomy of the gastroesophageal junction.* Surg Clin North Am. 2000 Feb;80(1):241-60.
- Soll AH, Fass R. *Gastroesophageal reflux: practical management of a common, challenging disorder.* Clin Cornerstone. 1999;1(5):11-17.
- Bochud M, Gonvers JJ, Vader JP, Dubois RW, Burnand B, Froehlich F. *Appropriateness of gastroscopy: gastro-esophageal reflux disease.* Endoscopy. 1999 Oct;31(8):596-603.
- Katz PO. *Treatment of gastroesophageal reflux disease: use of algorithms to aid in management.* Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11 Suppl):S3-10.
- Ormseth EJ, Wong RK. *Reflux laryngitis: pathophysiology, diagnosis, and management.* Am J Gastroenterol. 1999 Oct;94(10):2812-7.
- Dent J. *Helicobacter pylori and reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11 Suppl 2:S51-7.
- Pipkin GA, Mills JG. *Onset of action of antisecretory drugs: beneficial effects of a rapid increase in intragastric pH in acid reflux disease.* Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:3-8.
- Tytgat GN. *Oesophageal disorders and gastro-oesophageal reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jan;11(1):9-11.
- McNamara D, O'Morain C. *Gastro-oesophageal reflux disease and Helicobacter pylori: an intricate relation.* Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:13-7.
- Gisbert JP, Pajares JM, Losa C. *Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: friends or foes?* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):1023-9.
- Hunt RH. *Importance of pH control in the management of GERD.* Arch Intern Med. 1999 Apr 12;159(7):649-57.
- Falk GW. *Reflux disease and Barrett's esophagus.* Endoscopy. 1999 Jan;31(1):9-16.
- Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC. *Helicobacter pylori, acid, and omeprazole revisited: bacterial eradication and rebound hypersecretion.* Gastroenterology. 1999 Feb;116(2):479-83.
- Chekan EG, Pappas TN. *The laparoscopic management of gastroesophageal reflux disease.* Adv Surg. 1999;32:305-30.

SECÇÃO I - ESÓFAGO

CAPÍTULO III

TUMORES DO ESÓFAGO

1. Carcinoma Espinocelular
2. Adenocarcinoma
3. Outros Tumores Malignos
4. Tumores Benignos

TUMORES MALIGNOS DO ESÓFAGO

O carcinoma espinocelular (CE), também designado de escamoso, epidermóide ou pavimento-celular, e o adenocarcinoma (AC) compreendem mais de 95% dos tumores malignos do esófago. O cancro do esófago é o sexto mais comum à escala mundial.

1. CARCINOMA ESPINOCELULAR (CE)

EPIDEMIOLOGIA

O CE apresenta notáveis variações geográficas na sua incidência. Na China, onde ocorrem anualmente cerca de 60% dos casos de CE do globo, a incidência está claramente demarcada em áreas geográficas. Nas províncias de Linxian, Fanxian e Hunyunanxian, a incidência de CE é de 131.8, 23.7 e 1.3 por 100.000 habitantes, respectivamente. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América, a incidência é mais baixa. Neste país, por exemplo, estima-se uma incidência de 2.6 por 100.000. Em Portugal registam-se cerca de 5 novos casos por ano por 100.000 habitantes.

Nas últimas duas décadas testemunhou-se nos países ocidentais um outro fenómeno epidemiológico impressionante. Se até à década de setenta, cerca de 90% dos cancros do esófago eram de tipo espinocelular, desde então o adenocarcinoma esofágico tem aumentado de forma impressionante, de tal sorte que compreende actualmente cerca de 50% dos novos casos de cancro do esófago. Por outro lado, têm aumentado também os adenocarcinomas da zona cárdica do estômago, em paralelo ao AD do esófago. Estas mutações epidemiológicas inexplicáveis, têm suscitado evidente preocupação.

ETIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

Nutrição. Em todo o mundo, têm sido implicadas deficiências nutricionais na patogénese do CE. Níveis baixos de retinol, riboflavina, ácido ascórbico e alfa-tocoferol são prevalentes na população de Linxian, China, onde o CE é endémico. O baixo consumo de fruta, particularmente de citrinos, tem sido associado ao incremento desta neoplasia. Deficiências em vários oligoelementos, designadamente o selénio, o zinco e o molibdénio, são também apontadas como possíveis factores etiológicos. Aponta-se também o papel carcinogénico de N-nitrosaminas, contidas nomeadamente em certo tipo de alimentos conservados em extratos vegetais.

Álcool e tabaco. No mundo ocidental, o álcool está associado ao CE. O risco está directamente relacionado com a quantidade e tipo de álcool consumido (a associação é mais forte com licores e mais fraca com cerveja). Também o consumo de tabaco,

isoladamente ou em ligação ao álcool, tem sido desde há muito tempo associado ao CE. As nitrosaminas concentradas nos produtos do tabaco poderiam estar implicadas. O fumo do tabaco agrava a esofagite, talvez porque a nicotina induz stress oxidativo na mucosa esofágica.

Acalásia. A incidência de CE em doentes com acalásia (3.4/1000) é mais elevada do que na população de controlo. Sandler et al calcularam que estes doentes têm um risco de desenvolvimento de CE 16 vezes superior ao normal. Admite-se que as intervenções de dilatação pneumática ou miotomia atenuem de forma significativa esse risco. Recentemente alguns autores questionaram a existência desta associação entre CE e acalásia.

Estenoses. As estenoses crónicas podem constituir factor de risco de CE, possivelmente porque originam estase, esofagite e hiperplasia epitelial. As estenoses cáusticas constituiriam um particular factor de risco, estimando alguns autores um risco 1000 vezes maior do que na população de controlo. A maioria dos casos de CE ocorrem 4-5 décadas após a agressão inicial, e 10-20 anos mais cedo do que no geral da população.

Esofagite crónica. Estudos realizados na China e no Irão evidenciaram que a esofagite crónica (uma entidade diferente da esofagite crónica da doença do refluxo) é muito mais prevalente (65-80% dos indivíduos) em áreas onde o CE é endémico. Além disso, a atrofia do epitélio foi observada em 10% e a displasia em 4% dos indivíduos investigados. Estes valores são francamente mais elevados do que os registados em populações de áreas geográficas de baixo risco de CE. O consumo de bebidas muito quentes e o infrequente consumo de frutos frescos, seriam factores importantes na génese de fenómenos de esofagite crónica severa.

Vírus do papiloma humano (VPH). Continua a ser investigada a relação entre este vírus e o CE. Evidência morfológica do VPH e de antígenos virais foi encontrada em peças cirúrgicas de CE. Por exemplo, em zonas de alto risco na China, o DNA do VPH foi detectado em 72% de doentes com evidência de lesões pré-cancerosas no esófago. O VPH induziria alterações citopáticas com progressão para displasia e cancro, num contexto de deficiências nutricionais ou infecção persistente.

Factores genéticos. Um estudo efectuado na China e em Hong Kong evidenciou mutações no gene supressor tumoral p53, em 42% dos doentes com CE. Chaves et al detectaram a expressão do p53 em 57% dos doentes com CE e Uchino et al evidenciaram que a expressão do p53 se relacionava com pior prognóstico do CE. A tilose, um distúrbio autossómico dominante, caracterizado por hiperqueratose das palmas das mãos e pés, é até agora a única bem documentada associação genética com o CE. Estima-se que os membros das famílias afectadas têm um risco de 95% de desenvolverem CE ao longo da vida.

Miscelânea. O CE tem sido também associado a outros grupos de risco: história de radioterapia, cancro da região cervical, síndrome de Plummer-Vinson, doença celíaca.

PATOMORFOLOGIA

A localização mais usual do cancro espinocelular é no terço médio do esôfago. Só 8-12% dos casos de CE são diagnosticados em fase precoce (localização intraepitelial, intramucosa ou submucosa). Só 2.2% dos cancros precoces não ultrapassam a muscularis mucosae, um sub-grupo com sobrevida média de cerca de 90% aos 5 anos.

O CE cresce por invasão intraesofágica e das estruturas vizinhas e dissemina-se por via linfática e hematogénia. As metástases linfáticas situam-se entre 42-67%. Dado que o fluxo linfático esofágico é bidireccional, são múltiplos os locais de metastização linfática. Metástases a distância, particularmente para o fígado, pulmão e esqueleto, estão presentes em 25-30% dos doentes na altura do diagnóstico, e em 50% dos casos autopsiados.

HISTÓRIA NATURAL

Apresentação clínica

Os sintomas de CE não são específicos e são similares seja qual for o tipo histológico. A **disfagia** é o sintoma de apresentação mais comum. Tipicamente o doente apresenta queixas disfágicas inicialmente para sólidos e posteriormente, ao longo de um período de semanas a meses, essa dificuldade inclui semi-líquidos e líquidos.

A **odinofagia** (dor retroesternal associada à deglutição) é o segundo sintoma mais frequente. Pode dever-se a ulceração do tumor ou a invasão das estruturas mediastínicas adjacentes. **Dor** permanente na região dorsal ou esternal indicia invasão mediastínica. A **regurgitação** de alimentos pode ocorrer quando existe estenose esofágica cerrada. Sintomas constitucionais de **anorexia** e **perda de peso** podem estar presentes quando o doente busca auxílio médico. A **rouquidão** pode ocorrer nos tumores proximais. A **hematemese** é rara.

O **exame físico** não é geralmente útil na abordagem desta doença. Por vezes o doente apresenta um estado de prostração, desidratação e inanição, ou porque não consegue deglutir os alimentos, ou talvez porque o tumor segrega um factor que induz a caquexia. É importante verificar se o doente apresenta adenopatias cervicais ou supraclaviculares, ou massa abdominal.

Complicações

A obstrução do lume esofágico pode induzir um quadro de pneumonite aspirativa. Dado que o esôfago não tem serosa, o crescimento tumoral local pode associar-se a envolvimento da árvore traqueo-brônquica, com formação de trajectos fistulosos. Podem ocorrer também fístulas esofago-mediastínicas e esofago-pleurais. A paralisia das cordas vocais pode ser consequência do envolvimento do nervo laríngeo recorrente.

Disseminação metastásica

A disseminação linfática precoce é característica do CE. Em geral, as lesões do esôfago cervical envolvem os gânglios cervicais, supraclaviculares e mediastínicos; as lesões das zonas média e distal do esôfago envolvem o mediastino, os gânglios para-traqueais e abdominais; e as lesões do cárdia invadem os gânglios gástricos superiores, paracelíacos e para-aórticos.

A disseminação hematogénea ocorre usualmente para o fígado (32%) e pulmão (21%), mas outros órgãos podem ser invadidos, incluindo: esqueleto (8%), rim (7%), peritônio (5%), suprarenais (4%), estômago (4%) e coração (4%).

Factores clínicos de prognóstico

A sobrevivência na mulher excede a do homem, provavelmente porque os estrogénios inibem o crescimento tumoral.

A doença parece ser mais agressiva no indivíduo jovem.

A hipercalcémia que pode ocorrer em percentagens que atingem os 28%, indiciam pior prognóstico.

Todos estes factores clínicos têm interesse, mas é importante sublinhar que o mais importante factor clínico de prognóstico é a extensão da invasão tumoral na altura do diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Dado que o prognóstico do CE é muito mau quando o diagnóstico é estabelecido, e tendo em conta que o diagnóstico e tratamento dos tumores em fase precoce resultam em taxas de sobrevivência aos 5 anos de 90% ou mais, o rastreio de populações assintomáticas tem suscitado especial interesse em zonas de alto risco.

Rastreio geral

Em zonas de elevado risco, como a China, o rastreio da população assintomática tem permitido a detecção subclínica do CE em fase precoce. Um balão recoberto por uma malha de fibra sintética é introduzido no estômago e repuxado ao longo do esôfago, após insuflação. As células epiteliais recolhidas são submetidas a estudo citológico. Dos cancros detectados por este método, cerca de 75% encontram-se numa fase inicial.

Rastreio selectivo

Nas zonas onde a incidência do CE é baixa, como sucede em Portugal, não se justificam medidas de rastreio de massas populacionais. No entanto, em grupos específicos, advoga-se um rastreio selectivo mediante a utilização de endoscopia com biópsias e citologia, cada 1-3 anos. Nesses grupos de risco devem integrar-se doentes com: acalásia, estenose cáustica, tilose, síndrome de Plummer-Vinson, carcinoma da cabeça ou da região cervical, e carcinoma da cavidade oral e da faringe. Outro grupo de risco é constituído por doentes com esófago de Barrett, que será objecto de análise especial quando se abordar o adenocarcinoma do esófago.

Esofagoscopia

A avaliação endoscópica é necessária em todos os doentes com sintomas e sinais clínicos sugestivos de cancro do esófago. Os tumores avançados são facilmente detetados e identificados no exame endoscópico. Nas formas estenosantes, é frequentemente necessário efectuar dilatação prévia para uma observação exacta do processo tumoral. O exame endoscópico deve ser complementado com biópsias e citologia. As lesões precoces podem ser muito subtis, de aparência quase normal. Requerem grande apuro e experiência da parte do observador. Além das biópsias e da citologia, a aplicação de corantes, designadamente o lugol ou o azul de toluidina, podem constituir importantes achegas para a obtenção de um diagnóstico exacto. O desenvolvimento de novas tecnologias no âmbito da fibro e da videoendoscopia, nomeadamente com finalidades de diagnóstico, tem suscitado grande expectativa, aguardando-se a sua introdução rápida na rotina clínica.

Exames radiográficos

O Rx do tórax pode evidenciar metástases pulmonares, pneumonia por aspiração, fístulas, abscessos ou perfuração.

O exame baritado do esófago foi suplantado pela moderna endoscopia. No entanto, não deixa de ter utilidade clínica, nomeadamente nos doentes onde o exame endoscópico é arriscado ou difícil (estenose esofágica, obstrução completa).

Possibilita também a identificação de fístulas e o estudo do eixo esofágico para avaliação da ressecabilidade.

ESTADIAMENTO

O melhor indicador de prognóstico em doentes com CE, é a extensão da doença no momento do diagnóstico. Por isso, o estadiamento é importante, do ponto de vista terapêutico e de prognóstico. O estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer e da International Union Against Cancer, que a seguir se indica, é o mais frequentemente utilizado:

ESTADIAMENTO TNM DO CANCRO DO ESÓFAGO

Tumor primitivo (T)			
• TX	• Tumor primitivo não pode ser avaliado		
• T ₀	• Sem evidência de tumor primitivo		
• T _{is}	• Carcinoma in situ		
• T ₁	• Tumor invade a lâmina própria ou submucosa		
• T ₂	• Tumor invade a muscular própria		
• T ₃	• Tumor invade a adventícia		
• T ₄	• Tumor invade estruturas adjacentes		
Gânglios linfáticos regionais (N)			
• NX	• Gânglios regionais não podem ser avaliados		
• N ₀	• Sem metástases nos gânglios regionais		
• N ₁	• Metástases nos gânglios regionais		
Metástases a distância (M)			
• MX	• Metástases a distância não podem ser avaliadas		
• M ₀	• Sem metástases a distância		
• M ₁	• Com metástases a distância		
Estádio			
• Estádio 0	• T _{is}	No	Mo
• Estádio I	• T ₁	No	Mo
• Estádio II A	• T ₂	No	Mo
	• T ₃	No	Mo
• Estádio II	• T ₁	N ₁	Mo
	• T ₂	N ₁	Mo
• Estádio III	• T ₃	N ₁	Mo
	• T ₄	Qualquer N	M ₁
• Estádio IV	• Qualquer T	Qualquer N	M ₁

Segundo os dados do American Joint Committee on Cancer (1992), a invasão tumoral tem um impacto substancial na sobrevivência aos 5 anos: T₁=46.1%; T₂=29.5%; T₃=21.7%; T₄=7%. Por outro lado, 39.9% dos doentes cirurgicamente tratados sobrevivem aos 5 anos se forem N₀, e só 16.8% sobrevivem aos 5 anos se forem N₁. Nos doentes com metástases para gânglios linfáticos e para órgãos sólidos, a sobrevivência aos 5 anos seria de 5.2% e 3%, respectivamente. Analisando a sobrevivência aos 5 anos em função do estágio da classificação TNM, apuraram-se os seguintes valores: 60.4%, 31.3%, 19.9% e 4.1%, respectivamente para os estádios I, II, III e IV.

Para uma avaliação rigorosa do estágio do tumor, é fundamental realizar determinados exames complementares, após uma observação clínica cuidadosa. Esses exames são os seguintes.

Tomografia computadorizada (TC)

Embora usualmente utilizada no estadiamento do CE, a sensibilidade desta técnica não é muito elevada. Porventura a sua mais importante função é a detecção de metástases a distância, extra-nodais, ou de recorrência tumoral.

A determinação da extensão local ou regional do tumor e da invasão de estruturas mediastínicas adjacentes é efectuada pela avaliação dos planos mediastínicos. A espessura da parede esofágica normal é de 3-5 mm, aproximadamente. Os carcinomas podem induzir espessamento local ou circunferencial da parede esofágica. Em muitas situações a TC permite detectar invasão transmural para o mediastino, e a árvore traqueo-brônquica pode apresentar sinais de deslocamento, compressão ou disrupção. Também é possível ocasionalmente distinguir a invasão da aorta. No entanto, nos doentes muito emagrecidos, com diminuição da gordura mediastínica, a TC evidencia grandes dificuldades na avaliação pré-operatória de ressecabilidade.

A avaliação dos gânglios linfáticos pela TC também é frequentemente insatisfatória. A determinação da invasão ganglionar é feita com base nas dimensões dos nódulos linfáticos. Uma vez que estes podem ser sede de invasão microscópica, e dado que alterações inflamatórias benignas podem aumentar os gânglios linfáticos, há um elevado grau de incerteza na avaliação da invasão ganglionar, designadamente no que respeita aos gânglios peri-esofágicos e subdiafragmáticos.

Ressonância Magnética (RM)

A RM pode avaliar a invasão mediastínica e a ocorrência de metástases hepáticas tão bem quanto a TC. Esta é mais solicitada dada a maior experiência já acumulada e o menor custo.

Eco-endoscopia (EE)

É actualmente considerado um método de 1ª linha no estadiamento do CE. Define o grau de penetração do tumor na parede esofágica e estuda os gânglios linfáticos na proximidade da parede esofagogástrica. Os estudos até agora efectuados são muito encorajadores.

De facto várias séries publicadas evidenciam taxas de precisão diagnóstica de 74-92%, relativamente à invasão tumoral. Quanto à exactidão na definição do estágio N, é de 74-88%. Dada a limitada capacidade de penetração pelos ultra-sons, a detecção de metástases a distância é pobre, não ultrapassando os 70%.

A impossibilidade de transpor uma estenose maligna com o eco-endoscópio é de 12-63%, conforme as séries, o que não deixa de representar uma limitação significativa. Dois avanços importantes recentes vieram consolidar as grandes potencialidades da eco-endoscopia. Em primeiro lugar, o desenvolvimento de sondas de 12-MHz e 20-MHz, que podem passar através do canal de biópsia do endoscópio, possibilitando a

ultrapassagem de estenoses malignas. E em segundo lugar, a possibilidade de realização de aspiração com agulha fina de gânglios peri-esofágicos e celíacos, utilizando a EE linear, permitindo deste modo melhorar a sensibilidade, a especificidade e a exactidão na definição do estadiamento N.

Outra nova técnica, a EE tridimensional, encontra-se em fase de ensaio. Tem a capacidade de aumentar o grau de precisão no estadiamento, mediante a utilização de um “software” que reconstrói a imagem bi-dimensional da EE convencional, numa imagem tri-dimensional.

Broncoscopia

Uma elevada percentagem de doentes com CE têm envolvimento das vias respiratórias, que pode ser confirmado por broncoscopia. Este exame deve ser considerado sobretudo nos doentes com carcinoma do esófago cervical e médio. No primeiro caso é mais usual a invasão da traqueia, e no segundo caso é mais comum o envolvimento do brônquio esquerdo. A paralisia das cordas vocais sugere atingimento do nervo laríngeo recorrente.

Laparoscopia

Apesar de uma elevada sensibilidade e especificidade na detecção de metástases intra-abdominais em doentes com CE, e de ser superior à ultrassonografia e à TC na identificação de metástases hepáticas, a laparoscopia é actualmente pouco utilizada na avaliação de doentes com CE.

TRATAMENTO

A terapêutica mais indicada depende do estágio em que o tumor se encontra. Diferentes modalidades de tratamento têm sido utilizadas: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e endoscopia. Nalguns casos avançados, só está indicado o tratamento de suporte. A decisão clínica baseia-se no estadiamento correcto, nas condições do doente e no objectivo em vista: cura ou palição. Nos estádios I e II, realiza-se usualmente cirurgia, por outro lado infrequentemente utilizada no estágio IV. A situação mais comum é o CE no estágio III, e é aqui que ocorrem mais variações na opção terapêutica. Vejamos as vantagens e limitações de cada uma destas modalidades de tratamento.

Cirurgia

Pode ser usada com fins curativos ou paliativos. Nos países ocidentais, o diagnóstico precoce é raro pelo que a cirurgia é mais frequentemente solicitada em tumores no estágio III, ou além. A decisão é difícil porque a literatura referente ao tratamento cirúrgico do CE é confusa. Muitos relatos são retrospectivos, sem controlos, combinam

dados do CE e do AC (adenocarcinoma), não distinguem os resultados em função do estadiamento e incluem terapêuticas adjuvantes não standardizadas. A confusão aumenta pelo facto de se defenderem técnicas operatórias e filosofias cirúrgicas divergentes, designadamente: objectivo do tratamento (curativo ou paliativo), tipo de incisão (transtorácica vs transhiatal), extensão da ressecção, conduta na reconstrução e local da anastomose (região cervical vs tórax). A escolha é ainda complicada pelo facto de que não se encontra standardizado o conceito de “ressecção curativa”. Aos doentes que apresentam um tumor no estágio III é frequente constatar que uma intervenção programada com intenção curativa, acaba por ser paliativa. De facto, a percentagem de doentes com CE de grau III, submetidos a esofagectomia, e que lograram sobreviver mais de 5 anos, é de 10-15%.

O número de gânglios com metástases é muito importante. A cura é ainda possível se só 4 gânglios invadidos são detectados. Dado que estes podem localizar-se na região cervical, no tórax ou no abdómen, a dissecação cirúrgica tem de incluir estas três áreas.

Radioterapia (RT)

A RT, isolada ou em combinação com a cirurgia ou quimioterapia, tem constituído um suporte válido no tratamento do CE. Os resultados obtidos são melhores no sexo feminino, nos tumores proximais e nos tumores com menos de 5 cm de extensão. Quando administrada com intuítos curativos, a dose total de RT é de 50-80 Gy (1 Gy=100 rad). Alguns centros combinam a RT externa com a irradiação intraluminal (braquiterapia), na intenção de reduzir a agressão dos tecidos envolventes.

A sobrevivência após RT não pode ser comparada à da cirurgia, na medida em que é usualmente utilizada em tumores avançados ou em doentes com contra-indicação cirúrgica. Não existem estudos randomizados e controlados comparando a RT e a cirurgia em grupos de doentes homogêneos, no tocante ao grau de estadiamento.

Nos casos de doença locoregional, a sobrevivência média após RT é usualmente de 6-12 meses, com menos de 10% dos doentes a atingir os 5 anos. No entanto, taxas de sobrevida de 12-20% têm sido referidas em doentes com CE nos estádios I e II. Na maioria dos doentes a RT tem intuítos paliativos, com percentagens de 60-85% de alívio da disfagia.

Enquanto que o carcinoma espinocelular é radiosensível, sendo nalguns casos curado pela RT, o adenocarcinoma do esôfago é relativamente insensível às radiações. Além disso, a RT dirigida a tumores justa-cárdicos pode aumentar a sua morbilidade dada a proximidade do estômago radiosensível.

As complicações mais frequentes da RT são a esofagite e a estenose esofágica, podendo esta ocorrer em percentagens que podem atingir os 67%. Complicações extra-esofágicas dose-dependentes podem ocorrer entre 2-60 meses após RT e incluem: mielite, síndrome de Brown-Séquard, derrame pericárdico, pericardite constrictiva, pneumonite, fibrose pulmonar e úlcera gástrica.

A principal contra-indicação da RT é a fístula esôfago-brônquica ou traqueal.

Quimioterapia

Ao contrário da cirurgia e da RT, a quimioterapia sistêmica tem uma vantagem teórica no tratamento do CE, uma vez que a maioria dos doentes apresentam, na observação inicial, um processo disseminado. Infelizmente, a mono ou poliquimioterapia não é muito eficaz em prover o controlo local da doença ou melhorar a sobrevida. Embora a resposta “global” com quimioterapia isolada se localize entre 40-50%, segundo várias referências, a maioria dos doentes têm uma resposta incompleta. Os regimes tradicionais têm sido baseados no cisplatino, em combinação com o 5-Fu, a bleomicina e/ou a vindesina. Ensaios recentes utilizaram o paclitaxel, cisplatina e 5-Fu, e também o lobaplatino isolado. A toxicidade continua a ser uma limitação significativa da quimioterapia. É fundamental equacionar estes efeitos secundários com a sobrevida limitada de doentes com cancro avançado.

Terapêutica multimodal

1. Radioterapia pré-operatória

A intenção da RT pré-operatória ou neoadjuvante é melhorar a possibilidade de ressecção cirúrgica e reduzir a falência locoregional. As doses totais de radiação são mais baixas do que na RT curativa (30-40 Gy). Nenhum ensaio prospectivo evidenciou benefício da RT neoadjuvante em termos de sobrevida significativa. Aliás, reportam-se, nalguns doentes, índices de morbilidade aumentados e redução na sobrevida, pelo que a RT neoadjuvante não é recomendada em doentes considerados bons candidatos a cirurgia, excepto no âmbito de ensaios clínicos em centros de referência.

2. Quimioterapia pré-operatória

À semelhança da RT neoadjuvante, esta opção terapêutica também não melhora de forma significativa a ressecabilidade e a sobrevida a longo termo.

3. Químio-radioterapia pré-operatória

Esta combinação terapêutica tem sido advogada dado que alguns agentes citotóxicos evidenciam propriedades de radiosensibilização. São múltiplas as metodologias recomendadas. A maioria dos ensaios inclui o cisplatino, ou mitomicina C + 5 Fu, concomitantemente com radioterapia externa. Uma resposta morfológica completa é referida em percentagens até 24% dos doentes. Contudo, muitos doentes morreram de doença metastásica com sobrevida não superior aos doentes submetidos somente a ressecção cirúrgica. Nos ensaios comparativos desta combinação terapêutica com RT isolada, a incidência de toxicidade severa ou moderada foi menor nesta última opção terapêutica.

Alguns autores advogam a utilização sequencial de quimioterapia e RT, para limitar a toxicidade, mas esta alteração pode diminuir a resposta tumoral.

Quando comparada com a RT isolada, a quimio+RT parece oferecer melhores perspectivas de sobrevivência, no entanto à custa de maior morbidade.

Não está apurado se os doentes com resposta completa à quimio + RT, terão vantagem na subsequente esofagectomia. São necessários mais estudos randomizados e controlados, comparando a quimio + RT neoadjuvante, e a quimio + RT isolada.

Terapêutica endoscópica (TC)

Na maioria dos casos, a TC é utilizada com fins paliativos. Em situações raras, onde se detectou um CE em fase inicial ou precoce, a TC tem sido proposta com finalidades curativas, utilizando designadamente a mucosectomia endoscópica e a terapêutica fotodinâmica. São várias as técnicas endoscópicas utilizadas como terapêutica paliativa:

1. Dilatação endoscópica

É actualmente um método destinado a possibilitar a realização cabal de um exame endoscópico (fibro ou videoendoscopia e ecoendoscopia), ou a aplicação de outras terapêuticas paliativas. É também útil no tratamento de estenoses rádicas, muitas delas invadidas por recorrência tumoral. Uma dilatação eficaz reduz a disfagia em cerca de 90% dos doentes. A duração da melhoria clínica, no entanto, é usualmente curta. Nas estenoses malignas complexas, isto é, muito cerradas ou angulosas, ou associadas a fístula, devem utilizar-se dilatadores de polivinil (por ex. de Savary-Gilliard) sob controlo fluoroscópico. Os dilatadores com balão são menos eficazes nas estenoses malignas.

2. Laserterapia endoscópica

O laser Nd:YAG é o preferido em endoscopia digestiva dada a profundidade da sua penetração tissular e a sua capacidade hemostática. A sua utilidade é baseada na propriedade de coagular proteínas e vaporizar tecidos. No cancro do esôfago, pode restaurar a patência luminal e reduzir a disfagia. Os tumores de curta extensão, exofíticos, não circunferenciais, localizados na zona média ou distal do esôfago, são os mais indicados para terapêutica com laser. Os tumores situados na zona cricofaríngea são mais difíceis de abordar e tratar. A restauração do lume esofágico é conseguida em mais de 90% dos doentes. O alívio da disfagia é menor, ocorrendo em 70-85% dos doentes. O intervalo livre de disfagia é variável, situando-se, em média, entre 2-3 meses. A laserterapia pode ter complicações, sendo a perfuração (2-8% dos doentes) a mais grave.

3. Próteses esofágicas (PE)

Alguns peritos consideram a PE o “gold standard” do tratamento paliativo do CE. No entanto, embora a maioria dos clínicos concorde no princípio de que a PE é a terapêutica de 1ª linha nos doentes com CE complicado de fístula, não existe consenso no tocante aos tumores malignos não fistulizados. A experiência acumulada revela que

uma PE colocada na junção esofago-gástrica ou perto do cricofaríngeo, associa-se a aumento de complicações.

Uma prótese bem colocada assegura uma redução da disfagia em 90-95% dos doentes.

Entre 1970 e o início da década de 90, utilizaram-se as próteses de plástico. A partir desta altura, começou a era das próteses metálicas auto-expansíveis, desenvolvidas na tentativa de melhorar a facilidade de introdução e minorar as complicações.

Num relatório elaborado em 1996 por Axelrad e Fleischer, de Georgetown, USA, onde se fez a revisão da experiência de 25 autores que introduziram 383 próteses metálicas auto-expansíveis, só foram registadas 28 complicações agudas. A perfuração do esófago foi reportada em 2 doentes (0.5%). Dentre as complicações tardias, citam-se a migração da prótese (9%) e a proliferação tumoral para o seu lumen (9%). Esta última complicação pode ser obviada pelo advento de próteses recobertas, que no entanto podem migrar mais facilmente.

No momento actual dispomos de quatro tipos de próteses metálicas auto-expansíveis. Não há ainda estudos onde se tenham comparado o custo, a eficácia e a segurança de cada um desses tipos. Cada um deles tem problemas específicos, relacionados com o seu desdobramento, migração, obstrução, ulceração ou remoção. A sua principal limitação é o custo. As próteses de plástico são consideravelmente mais baratas. Se, como alguns estudos sugerem, os doentes tratados com próteses auto-expansíveis necessitam de menos intervenções e têm menos complicações do que os pacientes onde foi colocada uma prótese de plástico, esse custo acaba por ser justificado.

4. Injecção intratumoral

A terapêutica endoscópica com injeção de álcool tem sido recomendada por alguns autores. É um tratamento barato, no entanto é discutível a sua eficácia. A maioria dos doentes requerem tratamentos repetidos, com um intervalo médio de 30 dias, e muitos acabam por realizar outros tratamentos paliativos. Por outro lado, os efeitos do álcool nos tecidos não é imediatamente detectado, e desse modo é difícil prever a extensão da necrose tumoral.

Outros autores propõem a injeção no tumor de uma combinação de um produto esclerosante (morrúato sódico a 2.5%) + 5Fu. Os resultados não são satisfatórios.

5. Electrocoagulação bipolar

O BICAP (bipolar coagulation probe) é um instrumento de electrocoagulação que liberta energia e coagula as áreas atingidas. Tem sido utilizado, com pouca frequência, no tratamento paliativo de obstruções malignas, nomeadamente em tumores exofíticos circunferenciais. É disponível em “olivas” com diâmetros de 6-15 mm e liberta energia eléctrica bipolar numa circunferência de 360°.

6. Terapêutica fotodinâmica

Trata-se de uma engenhosa modalidade de terapêutica endoscópica que envolve a administração endovenosa de uma substância que se acumula selectivamente nas células tumorais e é activada por um laser de baixo potencial. Dessa activação resulta uma reacção não térmica, fotoquímica, que induz fluorescência, citotoxicidade e necrose tumoral. Uma das substâncias mais utilizadas tem sido um derivado da hematoporfirina (Photofrin) ou o ácido aminolevulínico, tendo este a particularidade de poder ser administrado por via oral.

A eficácia da terapêutica fotodinâmica depende de vários factores, incluindo a concentração no tecido tumoral do agente fotosensibilizante, a profundidade do tumor e a energia laser. Vários ensaios reportaram bons resultados com a terapêutica fotodinâmica. Lightdale et al, por exemplo, no maior estudo até agora efectuado em que se comparou esta técnica com o Nd:YAG laser, verificaram que a terapêutica fotodinâmica evidenciou maiores benefícios, designadamente em tumores > 10 cm, em tumores localizados no esófago cervical e em tumores da transição esofago-gástrica. O maior problema com a terapêutica fotodinâmica utilizando o Photofrin, é que este produto fica retido na pele durante cerca de 6 semanas após a injeção, pelo que há necessidade de evitar a exposição aos raios solares durante esse período de tempo, sob pena de poderem surgir queimaduras severas. A introdução do ácido aminolevulínico tem, entre outras, a vantagem de eliminar esses efeitos secundários do Photofrin.

SINOPSE DAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO CANCRO DO ESÓFAGO (CE)

TRATAMENTO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
• Cirurgia *	• Potencialmente curativa, melhor no CE inicial	• Morbilidade e custo ↑ • Taxa de cura ↓
• Radioterapia (RT)	• Taxa de resposta modesta	• Tratamentos múltiplos; moderada morbilidade e custo; raramente curativa
• Quimioterapia	• Trata doença metastásica	• Taxa de resposta ↓. Impacto mínimo na sobrevida
• Terapêutica multimodal (Quimio + RT)	• Melhoria da sobrevida nas respostas completas	• Morbilidade e custo ↑
• Terapêutica multimodal (Quimio + RT + Cirurgia)	• Pode aumentar taxa de cura e sobrevida	• Morbilidade e custo ↑
• Dilatação	• Usualmente eficaz	• Palição de curta duração
• Nd:YAG laser	• Poderoso. Penetração profunda	• Tecnicamente difícil. Caro.
• Prótese	• Fácil colocação da prótese expansível	• Complicações a distância ↑. Caro.
• Electrocoagulação	• Técnica barata	• Difícil de controlar
• Injecção de álcool	• Técnica barata e fácil	• Difícil de controlar
• Terapêutica fotodinâmica	• Tecnicamente fácil. Ablação tumoral selectiva. Eficaz na obstrução completa	• Caro. Fotosensibilidade da pele

* A mucosectomia endoscópica, a ablação térmica e a terapêutica fotodinâmica podem ser curativas em doentes com "early cancer".

2 ADENOCARCINOMA (AC)

Epidemiologia e etiologia

A incidência de AC do esôfago, que no passado era baixa, tem vindo a crescer de forma impressionante nos últimos anos, de tal forma que actualmente representa cerca de metade dos carcinomas esofágicos nos Estados Unidos da América. Esta variação demográfica parece espelhar uma evolução semelhante à detectada no esôfago de Barrett, identificado em 12% dos doentes que realizam exame endoscópico por doença de refluxo gastro-esofágico (D. Fleischer, N. Haddad, 1999).

Cerca de 90% dos casos de AC ocorrem no homem, preferencialmente da raça branca. Também cerca de 90% deste tipo de tumores estão localizados no terço distal do esôfago. Em termos macroscópicos, o AC apresenta características idênticas às do tumor espinocelular.

O principal precursor do AC do esôfago é o epitélio de Barrett. De facto, em 69-86% de doentes com AC, verificou-se a existência de metaplasia intestinal típica do Barrett. As áreas adjacentes ao tumor exibem frequentemente um espectro de anomalias, desde displasia discreta a carcinoma in situ. Por outro lado, a prevalência de AC na altura do diagnóstico do epitélio de Barrett pode atingir os 10%. Em estudos prospectivos, apurou-se que a incidência de AC no esôfago com Barrett é 40-125 vezes mais elevada do que a esperada na população geral.

Além do Barrett clássico, há dados que sugerem que o segmento curto (<3 cm) de epitélio de Barrett pode representar igualmente um factor de risco, assim como a metaplasia intestinal que ocorre no cárdia.

Pensa-se que existe uma progressão linear desde o epitélio escamoso normal, até à metaplasia intestinal especializada típica do Barrett, a qual pode ser sede de lesões displásicas que culminam no adenocarcinoma. Provavelmente distúrbios na expressão genética estão na base desta sequência morfológica.

História natural

A apresentação clínica do AC é similar à do carcinoma espinocelular. Os doentes apresentam geralmente disfagia, regurgitação, dor retroesternal e perda de peso. A história clínica sugere frequentemente sintomas de doença de refluxo gastro-esofágico de longa duração. Uma vez que o tumor se localiza preferencialmente no esôfago distal, é menos frequente a ocorrência de fistulas esofago-pulmonares.

Ocorre precocemente invasão linfática. A prevalência de metástases nos gânglios linfáticos é de 75% nos nódulos para-hiatais, de 66% nos nódulos da artéria gástrica esquerda e de 54% nos nódulos da artéria esplénica. À semelhança do que acontece no carcinoma espinocelular, é comum a invasão longitudinal ao longo da parede Eso-

fágica (em 20% dos casos há envolvimento dos gânglios para-esofágicos). A sobrevida média aos 5 anos, nas análises retrospectivas, é inferior a 5%.

Tratamento

Na maioria das séries publicadas sobre o tratamento do cancro do esófago, não há estratificação dos doentes em função do subtipo histológico, pelo que é difícil avaliar se o AC deve ser tratado de modo diferente do carcinoma espinocelular. Aceita-se que a ressecção cirúrgica é a modalidade terapêutica que oferece a melhor chance de sobrevida a longo prazo.

A radioterapia do AC é uma forma eficaz de palição dos sintomas, mas parece não prolongar a sobrevida. Estudos recentes, utilizando a combinação de radioterapia e quimioterapia, evidenciaram melhores perspectivas do que a radioterapia isolada. As opções terapêuticas paliativas endoscópicas são idênticas às utilizadas no carcinoma espinocelular. Dado que o AC afecta geralmente a inervação vagal, o doente pode apresentar atraso de esvaziamento gástrico com maior facilidade de refluxo gastro-esofágico, sobretudo depois da aplicação de uma prótese na junção esofago-gástrica. Além disso, é mais frequente acontecer a sua migração.

3. OUTROS TUMORES MALIGNOS

Sarcomas

Compreendem cerca de 0.8% dos tumores do esófago. Há vários tipos histológicos. O verdadeiro sarcoma provém do tecido mesenquimatoso e integra o leiomioma, o rabdomiosarcoma e o fibrosarcoma. O leiomioma é o sarcoma esofágico primário mais comum, representando cerca de 0.5% dos tumores malignos do esófago. A terapêutica indicada é a ressecção cirúrgica.

Linfoma

O linfoma primário do esófago é potencialmente curável. Na maioria dos casos, o envolvimento esofágico por linfoma é secundário. Com o advento da Sida, assistiu-se a um aumento da frequência do linfoma esofágico primário. A terapêutica mais indicada é a combinação de radioterapia + quimioterapia.

Miscelânea

Os tumores de células endócrinas (apudomas), o melanoma primário, o carcinoma adenoescamoso, o carcinoma mucoepidermóide, são tipos raros de tumores malignos do esófago, que pode ser alvo, por outro lado, de metástases provenientes designadamente do pulmão, da mama e de melanomas do estômago.

4. TUMORES BENIGNOS DO ESÓFAGO

Podemos dividi-los em dois sub-grupos: tumores extramucosos-intramurais, e tumores mucosos-intraluminais.

A. Tumores extramucosos - intramurais

Leiomioma

É o tumor benigno esofágico mais comum, constituindo cerca de $\frac{2}{3}$ dos tumores benignos. Usualmente afecta os $\frac{2}{3}$ distais do esôfago e é habitualmente único. Têm uma configuração oval ou redonda e dimensão variável (3-8 cm no diâmetro maior). Dada a sua localização intramural, estão usualmente recobertos por mucosa normal escamosa. Ao contrário dos leiomiomas do estômago, raramente ulceram e sangram. A maioria dos leiomiomas são descobertos incidentalmente no exame endoscópico ou radiológico. Por vezes são sintomáticos, originando disfagia progressiva insidiosa ou dor torácica. Nas lesões sintomáticas, deve ser considerada a hipótese da resolução cirúrgica por enucleação. Cerca de 10% dos leiomiomas requerem intervenção cirúrgica, sendo a enucleação associada a 1.8% de mortalidade. A ressecção endoscópica é geralmente contra-indicada, embora possa ser tentada nos tumores pediculados.

Quistos esofágicos

São anomalias congénitas. A maioria dos doentes são assintomáticos. A sua inflamação ou infecção pode originar sintomas. O exame endoscópico pode detectá-los, ao identificar formações arredondadas, lisas e azuladas debaixo de mucosa intacta. Quando originam sintomas significativos, devem ser excisados cirurgicamente.

B. Tumores mucosos - intraluminais

Pólipos fibrovasculares

Originam-se quase sempre no esôfago superior, são comumente assintomáticos e podem atingir proporções “gigantes” (20-30 cm de comprimento). Como têm um pedículo longo, podem ser regurgitados para a hipofaringe. O tratamento é cirúrgico.

Tumor de células granulosas

A histogénese destes tumores é desconhecida. Provável origem neural (célula de Schwann). Cerca de $\frac{2}{3}$ localizam-se no terço distal do esôfago. A biópsia endoscópica é usualmente diagnóstica. A maioria dos casos são assintomáticos. A cirurgia é recomendada nas formas sintomáticas, ou quando há suspeita de malignização, evento raro.

Miscelânea

Os pseudotumores inflamatórios, os linfangiomas, os papilomas de células escamosas e os lipomas, são tumores benignos raros.

REFERÊNCIAS

- Rustgi AK (Ed.). *Section II. Cancer of the Esophagus*. Lippincott-Raven 1995:91-196.
- Fleischer DE, Haddad NG. *Neoplasms of the Esophagus*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). Lippincott Williams & Wilkins 1999:235-258.
- Peters JH, DeMeester TR. *Surgical therapy for cancer of the esophagus and cardia*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). Lippincott Williams & Wilkins 1999:235-258.
- Freitas D, Donato A, Gouveia H. *Tratamento paliativo do cancro do esôfago com Laser Nd:YAG*. Rev. Gastroenterol. 1989;VI(23,supl):101-106.
- Freitas D, Gouveia H, Sofia C et al. *Tratamiento endoscópico de los tumores malignos*. In: Vázquez-Iglésias JL (Ed.). *Endoscopia Digestiva Alta*. II Terapéutica. Galicia Edit. SA 1995:30-42.
- Freitas D, Gouveia H, Sofia C et al. *Endoscopic Nd:YAG Laser therapy as palliative treatment for esophageal and cardiac cancer*. Hepato-Gastroenterology 1995;42:633-637.
- Pontes JM, Leitão MC, Portela F et al. *A punção aspirativa guiada por ecoendoscopia nas lesões tumorais gastrointestinais*. GE J Port Gastroenterol 1996;3(4):284-289.
- Sequeira C, Pina Cabral JE, Gouveia H, Freitas D et al. *Terapêutica fotodinâmica no crescimento tumoral em próteses esofágicas*. GE J Port Gastroenterol 2001;8(3):197-201.
- Pinho C, Poças C, Barrias S. *Condições e lesões pré-malignas do esôfago*. In: Pinho CA, Soares J (Eds). *Condições e lesões pré-malignas do tubo digestivo*. Permanyer Portugal 1998:13-22.
- Sousa RF, Morales CP & Spechler SJ. *Review article: a conceptual approach to understanding the molecular mechanisms of cancer development in Barrett's oesophagus*. Alim Pharm & Therapeut 2001;15(8):1087-1100.
- Barrias S, Cerqueira R, Silvestre F. *Esôfago de Barrett*. In: Pinho CA, Soares J (Eds). *Condições e lesões pré-malignas do tubo digestivo*. Permanyer Portugal 1998:23-40.
- Hochain P, Michel P, Ducroite P. *Les prothèses métalliques expansives oesophagiennes*. Hepato-Gastro 1998;5(4):303-311.
- Dusoleil A, Amarís J, Prat F et al. *Les prothèses du tube digestif*. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:211-220.
- Gouveia H, Freitas D, Gouveia Monteiro J et al. *Introdução de próteses endo-esofágicas por via endoscópica*. Coimbra Médica 1980;1(5):351-353.
- Fennerty MB, Triadafilopoulos G. *Barrett's-related esophageal adenocarcinoma: is chemoprevention a potential option?* Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2302-5.
- Chen X, Yang CS. *Esophageal adenocarcinoma: a review and perspectives on the mechanism of carcinogenesis and chemoprevention*. Carcinogenesis. 2001 Aug;22(8):1119-29.
- Reid BJ. *p53 and neoplastic progression in Barrett's esophagus*. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1321-3.
- DeVault KR. *Epidemiology and significance of Barrett's esophagus*. Dig Dis. 2000-2001;18(4):195-202.
- Pech O, Gossner L, May A, Ell C. *Management of Barrett's oesophagus, dysplasia and early adenocarcinoma*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):267-84.
- Messmann H. *Squamous cell cancer of the oesophagus*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):249-65.
- Dunaway PM, Wong RK. *Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2001 Apr;11(2):425-34.
- Inoue H. *Treatment of esophageal and gastric tumors*. Endoscopy. 2001 Feb;33(2):119-25.
- Geh JJ, Crellin AM, Glynn-Jones R. *Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer*. Br J Surg. 2001 Mar;88(3):338-56.
- Green JA, Amaro R, Barkin JS. *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. Dig Dis Sci. 2000 Dec;45(12):2367-8.
- Wijnhoven BP, Tilanus HW, Dinjens WN. *Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma*. Ann Surg. 2001 Mar;233(3):322-37.
- Moreto M. *Diagnosis of esophagogastric tumors*. Endoscopy. 2001 Jan;33(1):1-7.
- Ajani JA, Fairweather J, Pisters PW, Charnsangavej C. *Irinotecan and cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma*. Oncology (Huntingt). 2000 Dec;14(12 Suppl 14):19-21.
- Barr H, Dix AJ, Kendall C, Stone N. *Review article: the potential role for photodynamic therapy in the management of upper gastrointestinal disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):311-21.
- Sharma P, Sampliner RE. *The rising incidence of esophageal adenocarcinoma*. Adv Intern Med. 2001;46:137-53.
- Mallory S, Van Dam J. *EUS in the evaluation of esophageal carcinoma*. Gastrointest Endosc. 2000 Dec;52(6 Suppl):S6-11.
- Dumonceau JM, Deviere J. *Self-expandable metal stents*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Apr;13(1):109-30.
- O'Sullivan GC, Shanahan F. *Esophagogastric cancer-time to change the paradigm*. Am J Gastroenterol. 2000 Sep;95(9):2153-4.
- Krasna MJ, Tepper J. *The role of multimodality therapy for esophageal cancer*. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):591-603.
- Edelman MJ. *Recent developments in the chemotherapy of advanced esophageal cancer*. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):561-7.
- Macha M, Whyte RI. *The current role of transhiatal esophagectomy*. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):499-518.
- Rice TW. *Clinical staging of esophageal carcinoma*. CT, EUS, and PET. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):471-85.
- D'Amico TA, Harpole DH Jr. *Molecular biology of esophageal cancer*. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):451-69.
- Gamliel Z. *Incidence, epidemiology, and etiology of esophageal cancer*. Chest Surg Clin N Am. 2000 Aug;10(3):441-50.
- Burdick JS. *Esophageal cancer prevention, cure, and palliation*. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jul;11(3):124-33.
- Geboes K, Van Eyken P. *The diagnosis of dysplasia and malignancy in Barrett's oesophagus*. Histopathology. 2000 Aug;37(2):99-107.
- Geboes K. *Barrett's esophagus: the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence: morphological aspects*. Acta Gastroenterol Belg. 2000 Jan-Mar;63(1):13-7.
- Radu A, Wagnieres G, van den Bergh H, Monnier P. *Photodynamic therapy of early squamous cell cancers of the esophagus*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Jul;10(3):439-60.
- Lightdale CJ. *Role of photodynamic therapy in the management of advanced esophageal cancer*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Jul;10(3):397-408.
- Lambert R. *Treatment of esophagogastric tumors*. Endoscopy. 2000 Apr;32(4):322-30.
- Kubba AK, Krasner N. *An update in the palliative management of malignant dysphagia*. Eur J Surg Oncol. 2000 Mar;26(2):116-29.
- Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF et al. *Tumors of the esophagus*. World J Surg. 2000 Apr;24(4):401-11.
- Jenkins TD, Friedman LS. *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction*. Dig Dis. 1999;17(3):153-62.
- Reynolds JC, Waronker M, Pacquing MS, Yassin RR. *Barrett's esophagus. Reducing the risk of progression to adenocarcinoma*. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):917-45.
- Meyerberger C, Fantin AC. *Esophageal carcinoma: current staging strategies*. Recent Results Cancer Res. 2000;155:63-72.
- Bohnfoush AG. *New diagnostic methods for esophageal carcinoma*. Recent Results Cancer Res. 2000;155:55-62.
- Pera M. *Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction*. Recent Results Cancer Res. 2000;155:1-14.

- Tselepis C, Perry I, Jankowski J. Barrett's esophagus: dysregulation of cell cycling and intercellular adhesion in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Digestion*. 2000;61(1):1-5.
- Lerut T, Coosemans W, De Leyn P, et al. Treatment of esophageal carcinoma. *Chest*. 1999 Dec;116(6 Suppl):463S-465S.
- Bergman JJ, Fockens P. Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. *Eur J Ultrasound*. 1999 Nov;10(2-3):127-38.
- Collard JM, Giuli R. Surgical and multimodal approaches to cancer of the oesophagus: state of the art. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999 Jul-Sep;62(3):272-82.
- Haag S, Nandurkar S, Talley NJ. Regression of Barrett's esophagus: the role of acid suppression, surgery, and ablative methods. *Gastrointest Endosc*. 1999 Aug;50(2):229-40.
- Morgan R, Adam A. The radiologist's view of expandable metallic stents for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Jul;9(3):431-5.
- Mayoral W, Fleischer DE. The esophacoil stent for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Jul;9(3):423-30.
- Mokhashi MS, Hawes RH. The ultraflex stents for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Jul;9(3):413-22.
- Nelson D. The wallstent I and II for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Jul;9(3):403-12.
- Rahmani EY, Rex DK, Lehman GA. Z-stent for malignant esophageal obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Jul;9(3):395-402.
- Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. 1999 Jun;86(6):727-39.
- Krasna MJ, Mao YS. Making sense of multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1999 Apr;8(2):259-78.
- Lambert R. The role of endoscopy in the prevention of esophagogastric cancer. *Endoscopy*. 1999 Feb;31(2):180-99.
- Kubba AK, Poole NA, Watson A. Role of p53 assessment in management of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 1999 Apr;44(4):659-67.
- Lambert R. Diagnosis of esophagogastric tumors: a trend toward virtual biopsy. *Endoscopy*. 1999 Jan;31(1):38-46.
- Falk GW. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: risk stratification and cancer risk. *Gastrointest Endosc*. 1999 Mar;49(3 Pt 2):S29-34.
- Kubba AK. Role of photodynamic therapy in the management of gastrointestinal cancer. *Digestion*. 1999 Jan-Feb;60(1):1-10.

SECÇÃO I - ESÓFAGO

CAPÍTULO IV

OUTRAS DOENÇAS DO ESÓFAGO

1. Esofagite Caústica
2. Lesões Induzidas por Fármacos
3. Esofagite Infecciosa

1. ESOFAGITE CÁUSTICA

INCIDÊNCIA

A maioria das ingestões cáusticas ocorre em crianças. Um estudo dinamarquês, aponta uma incidência pediátrica de 34.6/100.000. A ingestão cáustica no adulto é menos comum e quase sempre associada a tentativa de suicídio (92% num estudo recente em França). Na Índia, a ingestão de agentes corrosivos é uma forma usual de envenenamento.

PATOFISIOLOGIA

Os agentes cáusticos são ácidos ou alcalinos fortes, que integram sobretudo detergentes e produtos de limpeza industrial ou doméstica. Os mais frequentemente associados à esofagite cáustica são: hidróxido de sódio, hipocloreto de sódio, lisol, fenol, amônia, sais de potássio, ácido acético, ácido láctico, ácido sulfúrico, ácido clorídrico, aldeído fórmico, lixívia, iodo e peróxido de hidrogênio.

A sequência de eventos lesionais pela ingestão de alcalinos, designadamente lixívia, é a seguinte: (a) edema e congestão, sobretudo da submucosa; (b) inflamação da submucosa com trombose dos vasos; (c) esfacelamento das camadas superficiais; (d) organização e fibrose das camadas profundas; e (f) reepitelização tardia. Usualmente só queimaduras circulares originam estenoses. Dentro de 3-4 semanas após a agressão inicial, o colagénio entretanto depositado começa a contrair-se, iniciando-se o processo de cicatrização. Quando a necrose de liquefacção é transmural, pode ocorrer perfuração esofágica.

A extensão das lesões depende de dois factores: concentração do agente corrosivo e duração da exposição. Quanto mais o pH do agente alcalino se aproxima de 14, maior o risco de lesões severas. Os locais mais atingidos são as zonas anatómicas de estreitamento do esôfago: a) cricofaríngeo, (b) arco aórtico e (c) cárdia.

A agressão esofágica por agentes ácidos é menos frequente do que por alcalinos. O mecanismo de agressão difere, havendo predomínio de necrose de coagulação e rápida formação de tecido escarificado, que atrasa a progressão da necrose para os planos profundos. Além disso, a maioria dos ácidos têm um tempo de trânsito esofágico acelerado, limitando a oportunidade de agressão. As lesões gástricas podem ser severas.

AVALIAÇÃO

A história clínica é essencial. A ingestão cáustica pode dar sinais e sintomas muito variados. Não há usualmente correlação entre a severidade das queixas e a extensão lesional. Cerca de 10% dos doentes com lesões significativas, não evidenciam sinais ou sintomas precoces. Por outro lado, até 70% dos doentes com queimaduras orais e da orofaringe, não apresentam lesões distais significativas.

SINTOMAS/SINAIS LIGEIOS/MODERADOS DE INGESTÃO CÁUSTICA			
Oral/Faringe	Laringe	Esôfago	Estômago
<ul style="list-style-type: none"> • Dor • Odinofagia • Ulceração • Edema da língua • Hipersalivação 	<ul style="list-style-type: none"> • Rouquidão • Afonia • Estridor • Dor dorsal 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Odinofagia • Dor torácica 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Vômitos • Hemorragia

SINAIS/SINTOMAS SEVEROS DE INGESTÃO CÁUSTICA		
VIAS RESPIRATÓRIAS (obstrução)	ASPIRAÇÃO	PERFURAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Estridor • Agitação • Cianose • Hipoxia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse • Hipoxia • Febre • Leucocitose 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor • Taquicardia • Febre • Leucocitose • Choque

O exame endoscópico é o estudo mais valioso para avaliar o trauma cáustico do esôfago. Essencial é evitar a perfuração iatrogênica da parede esofágica fragilizada. A endoscopia deve realizar-se exclusivamente com fins de diagnóstico, idealmente nas primeiras 24 horas.

Os achados endoscópicos detectados na ingestão de agentes cáusticos, encontram-se descritos no quadro seguinte:

ACHADOS ENDOSCÓPICOS NA INGESTÃO DE CÁUSTICOS	
• Grau I	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagite não ulcerada • Eritema e edema da mucosa
• Grau II	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcerações superficiais a profundas, com possível extensão à muscular. • Exsudato branco • Eritema severo
• Grau III	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceração profunda com possível perfuração. • Tecido transmural enegrecido. • Pouca mucosa residual. • Possível obliteração do lúmen.

Nos estádios iniciais da agressão, é importante realizar um estudo radiológico do tórax. Pode revelar sinais de aspiração ou de perfuração do esôfago (pneumotórax, pneumomediastino, enfisema subcutâneo).

O esofagograma contrastado tem interesse na fase inicial sobretudo para exclusão da hipótese de perfuração. Os estudos contrastados do esôfago são muito mais importantes em estádios ulteriores, na avaliação e planificação do tratamento. Lesões este-nóticas podem começar a ser visualizadas radiologicamente 10-15 dias após a inges-tão do cáustico.

TRATAMENTO

Hospitalização para todos os doentes com suspeita de lesões sérias. Administrar fluídos e antibióticos. Se prescritos precocemente, os corticóides podem reduzir o edema nas vias respiratórias. Traqueotomia de emergência no caso de obstrução progressiva das vias aéreas superiores.

Após estabilização, realizar esofagoscopia dentro de 24 horas. O tratamento é então baseado na situação clínica e nos achados endoscópicos. Não há necessidade de trata-mento em lesões de grau I. O doente retoma fluídos orais logo que sejam tolerados. Deve realizar esofagoscopia ou RX do esôfago cerca de 3 semanas após a agressão.

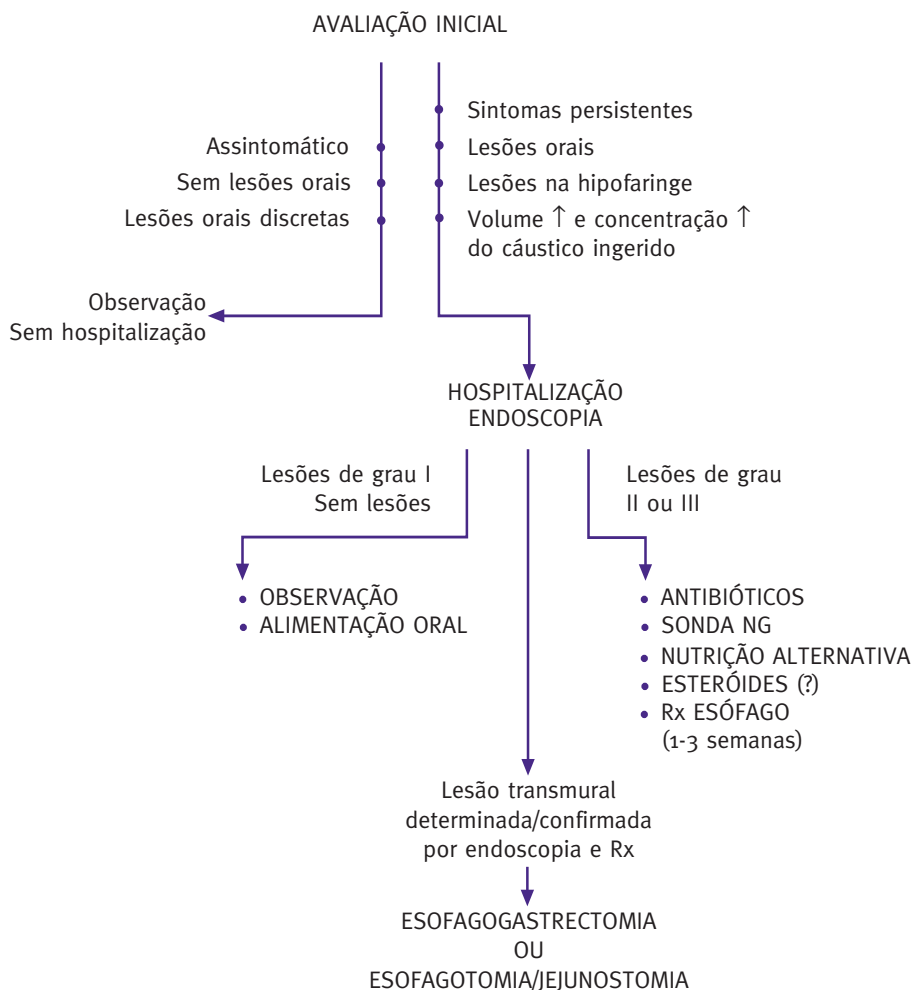
- Nas lesões de grau II ou III:

- a) **NUTRIÇÃO** oral se o doente pode deglutir. Se não for o caso, nutrição parente-ral, ou introdução cuidadosa de sonda naso-gástrica, ou gastrostomia.
- b) **ESTERÓIDES**. Persiste a controvérsia quanto à oportunidade da administração de esteróides. Numa recente revisão de 13 estudos (10 retrospectivos), concluiu-se que os esteróides podem ser benéficos, avançando-se com as seguintes sugestões: (1) os esteróides são desnecessários nas queimaduras de grau I; não são benéficos, sendo mesmo potencialmente perigosos nas lesões de grau III (risco de perfuração); devem ser administrados precocemente e em doses ele-vadas (prednisona 2 mgr/kg/dia, ou seu equivalente); deve administrar-se con-comitantemente antibioterapia; deve associar-se a prescrição de sucralfato e de inibidores ácidos.
- c) **PRÓTESE**. A mais fácil e simples é a sonda naso-gástrica, colocada com auxílio do endoscópio. Pode prevenir a formação de estenoses e facilita a nutrição. Alguns autores defendem a introdução precoce de próteses intraluminais mais largas (de silicone-borracha, ou silastic), colocadas endoscopicamente ou atra-vés de gastrostomia.
- d) **DILATAÇÃO**. É o tratamento inicial de estenoses esofágicas secundárias. Quando existem múltiplos e extensos segmentos estenóticos, ou quando a estenose envolve a junção esofagogástrica, pode considerar-se a dilatação retrógrada, utilizando a técnica de Tucker, que envolve uma gastrostomia.

e) **CIRURGIA**. Pode realizar-se de emergência , para tratar necrose esofagogástrica ou perfuração, ou mais tardiamente com objectivos de reconstrução, com enxertos vascularizados do estômago ou do intestino. Recentemente têm-se utilizado enxertos do jejuno para reconstrução total do esôfago, com bons resultados.

- No quadro seguinte, faz-se uma sinopse da abordagem do doente com ingestão cáustica:

ALGORITMO DE ABORDAGEM NA INGESTÃO CÁUSTICA



2. LESÕES INDUZIDAS POR FÁRMACOS

Os agentes mais frequentemente relacionados com agressão da mucosa esofágica são: antibióticos (sobretudo a doxiciclina), cloreto de potássio, sulfato ferroso, aspirina e AINES, quinidina e alendronato (crescentemente prescrito na osteoporose). A incidência destas lesões iatrogênicas tem aumentado, sobretudo no idoso. Os factores de risco são múltiplos, incluindo: atraso no esvaziamento esofágico, idade avançada, deglutição de fármacos em posição recostada/deitada e hipertrofia auricular. A agressão da mucosa esofágica por preparados orais relaciona-se com a farmacocinética do fármaco: pH baixo (tetraciclina, ácido ascórbico, sulfato ferroso), acumulação na camada basal do epitélio escamoso (AINES), hiperosmolaridade local (potássio) e indução de refluxo gastro-esofágico (agentes anticolinérgicos).

A relação temporal entre a ingestão do fármaco e a ocorrência dos sintomas é muito variável. A odinofagia e a dor torácica e retroesternal, os dois sintomas mais comuns, podem ocorrer quase imediatamente ou vários dias após a suspensão da droga. Este atraso pode ser devido à necrose de coagulação determinada pelo agente agressor, que temporariamente bloqueia a dor.

O exame endoscópico é o melhor meio de diagnóstico revelando ulcerações com ou sem inflamação. Estes achados têm de ser enquadrados na história clínica recente. Quanto ao tratamento, a primeira medida é suspender o agente agressor. Tradicionalmente prescrevem-se antiácidos, inibidores H₂ ou IBP (inibidores da bomba de prótons).

Uma medida preventiva essencial é a toma de medicamentos na posição erecta, com adequada ingestão de fluidos.

3. ESOFAGITE INFECCIOSA

A.CANDIDÍASE

A esofagite por candida é a causa mais frequente de sintomas esofágicos em doentes com sida, sendo diagnosticada em cerca de 50% dos casos de esofagite infecciosa nesta doença. Frequentemente ocorre co-infecção com outros microorganismos, designadamente vírus.

A candidíase é também a infecção esofágica mais frequente em indivíduos HIV-negativos. A candida é um microorganismo comensal detectado na cavidade oral e no tracto gastrointestinal da maioria dos indivíduos saudáveis. Contudo, em situações de diminuição das defesas do organismo (por ex. diabetes, hipotireoidismo, corticoterapia, linfoma, leucemia), ou quando se altera a ecologia da flora orofaríngea, designa-

damente pelo uso de antibióticos, a candida pode invadir os tecidos, sendo a orofaringe e o esôfago os locais mais afectados

A infecção é usualmente local, havendo no entanto o risco potencial de disseminação sanguínea com desenvolvimento de endocardite, sepsis ou meningite. A manifestação clínica mais frequente é a odinofagia (referida em cerca de 50% dos casos), seguida de disfagia. Alguns doentes são totalmente assintomáticos.

O diagnóstico de eleição é a esofagoscopia, que é particularmente útil nos doentes HIV-positivos porque as biópsias podem identificar possíveis infecções múltiplas. O achado endoscópico típico é a visualização de placas esbranquiçadas aderentes a uma mucosa congestionada, friável e edemaciada. O exame citológico do exsudato revela a presença do micélio ou de formas fúngicas.

O tratamento em pessoas não imunodeprimidas é tópico: 10 ml de nistatina (100.000 U/ml), quatro vezes/dia, durante uma semana. Nos doentes com compromisso imunitário, a terapêutica é sistémica: 4-8 semanas de Ketoconazole (200 mgr/dia), fluconazole (100 mgr/dia) ou iatraconazole (200 mgr/dia).

B.HERPES SIMPLEX

O vírus do herpes simplex pode originar um quadro de esofagite ulcerada aguda sobretudo em doentes imunodeprimidos, mas também em doentes idosos ou debilitados.

Os sintomas desta infecção são similares aos da candidíase. Em cerca de 20% dos doentes pode ocorrer hemorragia gastrointestinal.

O exame endoscópico pode revelar úlceras superficiais, discretas, com um fundo branco. Por vezes coexistem a candidíase e a infecção pelo herpes simplex. Na biópsia, os achados típicos consistem em inclusões intranucleares eosinofílicas, balonização e células gigantes multinucleadas. O diagnóstico é confirmado por cultura.

No jovem e no indivíduo saudável o quadro clínico é auto-limitado, com resolução dentro de 10-12 dias após o início do tratamento sintomático.

Nos doentes imunodeprimidos, a esofagite por vírus do herpes simplex pode ter relevância, pela disseminação potencial da infecção e desenvolvimento possível de encefalite, pneumonia e necrose hepática ou adrenal. Quando se receia disseminação do processo, deve administrar-se aciclovir (parenteral ou tópico). A dose recomendada é de 5 mgr/kg cada 8 horas. Nos casos refractários, recomenda-se a administração de foscarnet (60 mgr/kg cada 8 horas).

C. VIRUS CITOMEGÁLICO

É uma infecção esofágica detectada em 10-30% dos doentes com HIV. Os sintomas clí-

nicos são similares aos do herpes simplex. Os achados endoscópicos são variados: ulcerações extensas, isoladas ou múltiplas, esofagite exsudativa ou massas polipóides. O diagnóstico baseia-se no exame endoscópico com cultura das biópsias. O estudo imunohistoquímico pode ser útil na confirmação do diagnóstico.

A terapêutica sugerida é a administração de ganciclovir (5 mgr/kg iv, 2 vezes/dia), durante 2-3 semanas.

REFERÊNCIAS

- Spiegel JR, Sataloff RT. *Caustic injuries of the esophagus*. In: Castell DO, Richter JE (Eds). The Esophagus. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 557-564.
- Legrand C, Le Rhun M, Bouvier S. *Prise en charge des ingestions de caustiques*. Hepato-gastro 1997; 4 (6): 483-493.
- Zarger SA, Kochhar R, Nazi B et al. *Ingestion of strong corrosive alkalis: spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history*. Am J Gastroenterol 1992; 87:337.
- Zarger SA, Kochhar, Nazi B et al. *Ingestion of corrosive acids*. Gastroenterology 1989; 97:702.
- Spirt MJ. *Gastrointestinal foreign bodies and caustic ingestions*. In: Spirt MJ (Ed). Acute Care of the Abdomen. Williams & Wilkins 1998: 187-200.
- Cello JO, Fogel RP, Boland CR. *Liquid caustic injury: spectrum of injury*. Arch Int Med 1980; 140: 501-504.
- Oakes DD. *Reconsidering the diagnosis and treatment of patients following the ingestion of liquid lye*. J Clin. Gastroenterol 1994; 19 (4): 303-305.
- Zargar AS, Kochhar R, Mehta S et al. *The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns*. Gastrointest Endosc 1991; 37: 165-169.
- Chondhr, Boyce HUV. *Treatment of esophageal disorders caused by medications, caustic ingestion, foreign bodies and trauma*. In: Wolfe MM (Ed). Therapy of Digestive Disorders. WB Saunders Co 2000: 37-53.
- Bott S, Prakash C, Mc Callum RW. *Medication-induced esophageal injury: survey of the Literature*. Am J. Gastroenterol 1987; 82:758.
- Zein NN, Grseth IN, Perrault J. *Endoscopic intra lesional injections in the management of refractory esophageal strictures*. Gastrointest Endosc 41: 596, 1995.
- Arif A, Karetzky MS. *Complications of caustic ingestion*. N Engl J Med 1991; 88:201.
- Kikendall JW. *Pill-induced esophageal injury*. Gastroenterolo. Clin N Am. 1991; 20:835.
- Baehr PH, Mc Donald GB. **Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis and treatment**. *Gastroenterology* 1994; 106: 509-532.
- Loeb P.M., Eisenstein AM. *Caustic injury to the upper gastrointestinal tract*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders Co 1998: 335-342.
- Baehr PH, Mc Donald G.B. *Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medications, radiation and trauma*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders Co 1998: 519-539.
- Poças, FC, Saraiva MM, Allegro S, Pinho C. *Lesões cáusticas do tubo digestivo superior. Experiência de 8 anos*. GE J Port Gastroenterol 1998; 5 (1): 34-41.
- Lovejoy FH. *Corrosive injury of the esophagus in children. Failure of corticosteroid treatment reemphasizes prevention*. N Engl J Med 1990; 323: 688.
- Marie JP, Dehesdin D. *Sténoses caustiques de l'esophage. Le front de la Médecine*. Rev. Prat 1992 : 42 (6): 735-739.

SECÇÃO II

ESTÔMAGO E DUODENO

SECÇÃO II - ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO V

INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

1. Taxonomia e Bacteriologia
2. Epidemiologia
3. Virulência e Patogenicidade
4. História Natural
5. Diagnóstico
6. Tratamento

1. TAXONOMIA E BACTERIOLOGIA

O microorganismo actualmente designado de *Helicobacter pylori* foi introduzido à comunidade científica por Marshall e Warren, em 1982. Pensou-se, inicialmente, que pertenceria ao género *Campylobacter*, pelo que foi apelidado de *Campylobacter pyloridis* (do grupo *pylorus* = porteiro), corrigido mais tarde para *Campylobacter pylori*. No entanto, estudos genéticos posteriores diferenciaram o microorganismo da espécie *Campylobacter*, e incluíram-no na espécie *Helicobacter*.

O *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria em forma de bastão, espiralada ou encurvada, com cerca de 0.5 µm de diâmetro e 3-5 µm de comprimento. Possui características ultraestruturais de bactéria gram-negativa. Apresenta 4 a 7 flagelos revestidos nos pólos, que possibilitam a sua mobilidade em meios viscosos como o muco gástrico. Esta mobilidade é essencial para a colonização bacteriana.

O Hp é uma bactéria urease, catalase e oxidase positiva. A actividade da urease é particularmente significativa, possibilitando designadamente o diagnóstico da infecção. É hoje reconhecido que esta enzima é importante para a colonização e sobrevivência da bactéria no estômago. A hidrólise da ureia em amónia, por acção da urease, teria um efeito tampão, protegendo a bactéria do meio ácido. A urease é também considerada um importante factor de virulência, induzindo lesões tissulares ou alterando a resposta imunológica.

Outras características bioquímicas do Hp incluem a sua incapacidade na redução de nitratos e na hidrólise do hipurato e do indoxil acetato. Exibe, por outro lado, actividades da fosfatase alcalina e da gama-GT.

O Hp é resistente ao ácido nalidíxico, sulfonamidas, trimetoprina e vancomicina, e é sensível à penicilina, ampicilina, cefalotina, kanamicina, gentamicina, rifaprim e tetraciclina. É variável a resistência ao metronidazol e à claritromicina. Esta sensibilidade microbiana in vitro, nem sempre é observada in vivo.

Outras características desta bactéria são descritas adiante, no capítulo “Virulência e patogenicidade”.

2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual da infecção pelo Hp tem sido estudada em vários países, no adulto e na criança. No adulto, apontam-se taxas de incidência entre 0.1% a 1.1%. Estudos realizados em crianças reportam 1.9% como taxa mais elevada. Aceita-se actualmente que nos adultos dos países desenvolvidos, a taxa de nova infecção não é muito superior a 1%/ano. Esta baixa incidência não tem permitido extrair conclusões relativamente aos mecanismos de transmissão e aos factores de risco.

É mais comum do que se pensava o desaparecimento da infecção, determinado pela seroconversão de positivo em negativo. Em vários estudos realizados, a proporção de indivíduos que se tornaram seronegativos, foi definida entre 2.5%, ao longo de um período de follow-up de 3 anos, e 22%, para um período de controle de 12 anos. Em nenhum desses estudos se promoveu o tratamento da infecção. A perda da infecção ocorreu, nalguns casos, com a progressão da gastrite crónica para lesões de atrofia severa do corpo gástrico.

Múltiplos estudos têm evidenciado que a infecção pelo Hp é universal, com cerca de 50% da população mundial infectada. No entanto, existem diferenças geográficas no tocante à prevalência da infecção. De um modo geral, esta é menor em países desenvolvidos, sobretudo nos escalões etários mais baixos. Dentro de cada país, podem existir consideráveis diferenças de prevalência em função dos grupos étnicos. Por outro lado, a infecção Hp tem sido associada, consistentemente, a um estatuto socio-económico mais desfavorecido.

Nos países desenvolvidos, com adequada higiene sanitária pública, pensa-se que as principais vias de contágio são a fecal-oral e a oral-oral. Estes mecanismos de exposição explicariam a elevada taxa de infecção em crianças, particularmente com idade inferior a 5 anos, e a menor taxa de infecção nos adultos. No entanto, ainda não existe evidência directa quanto ao modo de transmissão do Hp. Não existe evidência de transmissão sexual. Em países em desenvolvimento, admite-se a possibilidade de exposição a águas e alimentos contaminados.

Se o mecanismo de transmissão não está ainda clarificado, mais nebulosa é a explicação da susceptibilidade individual à infecção aguda e à sua perpetuação crónica no hospedeiro. Julga-se que factores genéticos e ambientais contribuem para o mecanismo da susceptibilidade.

A infecção Hp tende a declinar em todo o mundo, e mais rapidamente nos países desenvolvidos. Este declínio ocorre sem nenhum esforço da saúde pública no sentido de combater esta infecção. O advento de uma vacina acelerará ainda mais a diminuição da prevalência e da incidência desta infecção. É um cenário promissor, atenta a relação indiscutível do Hp com a úlcera péptica, e certamente também com o cancro do estômago.

3. VIRULÊNCIA E PATOGENICIDADE

A infecção pelo Hp deve ser a mais comum infecção crónica a nível mundial. Desde a sua descoberta e cultura bem sucedida, nos princípios da década de 80, tornou-se evidente que a infecção é importante na iniciação de gastrite, e no desenvolvimento de numerosas manifestações gastroduodenais. De facto, as consequências fisiopato-

lógicas desta infecção, incluem a gastrite (sistematicamente), a úlcera duodenal, a úlcera gástrica, o carcinoma gástrico e o linfoma MALT (gastric mucosa-associated lymphoid tissue). A infecção Hp, por si só, parece ser insuficiente para explicar o amplo espectro de doenças que lhe estão associadas. Os dados correntes sugerem que a patogenicidade do Hp depende de factores bacterianos e do hospedeiro. A virulência deste agente infeccioso baseia-se em factores que viabilizam a sua colonização e adaptação ao meio gástrico, e a estimulação de mediadores da inflamação que contribuem para as alterações fisiológicas e histológicas que ocorrem na mucosa gastro-bulbar. Os factores bacterianos e do hospedeiro relacionados com a patogénese gastroduodenal encontram-se identificados no quadro seguinte:

FACTORES BACTERIANOS E DO HOSPEDEIRO NA PATOGÉNESE GASTRODUODENAL	
H. pylori	Hospedeiro
<ul style="list-style-type: none"> • Permanentes <ul style="list-style-type: none"> - Urease - Flagelinas - Adesinas • Presença variável <ul style="list-style-type: none"> - CagA - CagA PAI * - Alelos do VacA - Variantes do iceA - Antígenos Lewis 	<ul style="list-style-type: none"> • Citocinas • Factores de crescimento • Antígenos Lewis • MHC ** classe II • Secreção ácida • Produção de muco • Barreira epitelial

* Ilhéu de patogenicidade

** Complexo maior de histocompatibilidade

FACTORES PERMANENTES DO HP

(a) Urease

A urease do Hp joga um papel significativo na colonização e adaptação ao meio ácido gástrico. A urease não só protege o microorganismo do ambiente circunstante, mas poderá ser essencial, conjuntamente com outros factores, para iniciar e perpetuar a infecção crónica no hospedeiro.

A urease localiza-se na superfície extra-celular do Hp, como no seu citoplasma. No momento actual, a autólise bacteriana é o único mecanismo proposto para a libertação da urease.

(b) Flagelinas

A motilidade é uma das características do Hp necessárias para o êxito da sua colonização. O Hp atravessa a barreira do muco superficial, penetrando até aderir ou aproximar-se do epitélio gástrico. Dois genes das flagelinas codificam as flaA e flaB que

compõem os filamentos dos flagelos, sendo ambos necessários para a motilidade activa da bactéria.

(c) Adesinas

A patogenicidade do Hp tem sido associada à aderência activa da bactéria ao epitélio gástrico. Os antigénios Lewis dos lipopolissacarídeos do Hp, têm grande similitude com os do epitélio gástrico e podem expressar os determinantes Lea e Lex. A expressão de antigénios Lewis pelo Hp parece mimetizar as glicomoléculas de superfície presentes na superfície gástrica e nas regiões epiteliais glandulares, circunstância que pode ajudar a evitar os mecanismos de defesa do hospedeiro e a colonização selectiva. Esse mimetismo pode também permitir a adaptação da bactéria a zonas específicas do meio gástrico, e ser importante nas consequências fisiopatológicas da infecção.

GENÓTIPOS DO HP

Todos os indivíduos infectados pelo Hp exibem um quadro de gastrite crónica activa, mas só uma fracção desenvolve manifestações clínicas significativas, designadamente úlcera péptica ou carcinoma gástrico. A questão que então se coloca é saber se existem genótipos do Hp particularmente virulentos, que estejam especificamente correlacionados com o desenvolvimento de determinadas patologias. Apesar de se terem clonado e caracterizado, nos últimos anos, um número crescente de genes do Hp, só os genes *cagA*, *vacA* e *iceA* foram identificados como genes cuja presença sugere especificidade para certas patologias.

Gene cagA

O gene *cagA* (cytotoxin-associated gene A) é um marcador do ilhéu de patogenicidade (PAI). O *cagPAI* é uma região genómica que contém 25-30 genes importantes para o aumento da inflamação e para a secreção de produtos genéticos associados à virulência. As estirpes de Hp com o segmento *cagPAI* completo, teriam a propriedade de estimular a interleucina (IL)-8, recrutar neutrófilos e intervir na fosforilação da tirosina.

O produto expresso pelo gene *cagA*, denominado CagA, é altamente imunogénico. Esta proteína associa-se, segundo muitos estudos, a síndromas clínicos mais severos, aumentando designadamente o risco de úlcera péptica e o cancro gástrico. Há outros trabalhos, no entanto, que não evidenciam uma relação preferencial do gene *cagA* com patologias específicas.

O gene *cagA* está fortemente associado à úlcera duodenal, mas também ao cancro gástrico, conforme evidenciam vários estudos. Sendo estas duas doenças praticamente mutuamente exclusivas, deve existir heterogeneidade dentro do gene *cagA*. De facto, num estudo realizado na Coreia, verificou-se que as regiões 5' e 3' do gene *cagA*

eram muito diferentes das isoladas em doentes de países ocidentais. Esse estudo também revelou a ausência de associação entre o gene *cagA* e a apresentação de doenças específicas.

A presença frequente do gene *cagA* em estirpes do Hp isoladas em doentes com patologias variadas, sugere que o *cagPAI* representaria uma região genética virulenta não específica.

Gene vacA

O gene *vacA* (vacuolating cytotoxin A) está presente em quase todas as estirpes de Hp, mas é expresso somente em cerca de metade dos doentes infectados. A expressão da proteína VacA está associada a processos de vacuolização de muitas linhas celulares eucarióticas. Têm sido classificados diferentes alelos na região 5' (região – s) e na região média (região – m) do gene *vacA*. A região-s apresenta-se como s1 (com subtipos s1a, s1b, s1c) ou s2, enquanto que a região-m se apresenta como m1 ou m2. A produção da citotoxina vacuolisante *vacA* é designada pela combinação alélica s1/m1 e s1/m2.

Em muitos estudos, estirpes isoladas de Hp com a combinação s1/m1, produzem maiores quantidades da toxina do que estirpes com outras combinações, e são isoladas mais frequentemente em doentes com úlcera péptica. Basso et al, encontraram uma correlação significativa de *cagA* e *vacA* s1 em doentes italianos com cancro gástrico e úlcera péptica, em comparação com doentes que apresentavam unicamente quadros de gastrite por infecção Hp.

Gene iceA

O gene *iceA* (induced by contact with epithelium) tem uma estrutura genética similar à endonuclease de restrição. A heterogenicidade deste gene traduz-se, nomeadamente, pela existência de variantes alélicas, classificadas de *iceA1* e *iceA2*. A variante *iceA1* tem sido apontada como marcador de predisposição aumentada para úlcera péptica. No entanto, a sua presença não é específica para úlcera duodenal v. úlcera gástrica. Este gene ainda não está suficientemente estudado, permanecendo incerta a sua relação com doenças específicas.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE ESTIRPES HP

Vários trabalhos têm evidenciado que distintas populações de Hp devem circular em diferentes regiões geográficas. De facto, comprovou-se que existem variações alélicas no gene *cagA* com diferentes genótipos circulando nomeadamente na China e na Holanda. Também mediante estudos com PCR, foi apurada uma diferença estrutural no gene *cagA*, entre populações da Coreia e de Houston (USA).

No tocante ao gene *vacA*, ao serem examinados os seus subtipos e a associação com

doenças gastrointestinais específicas, observaram-se discrepâncias designadamente entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Por exemplo, Doorn et al, estudando a distribuição geográfica dos tipos alélicos do vacA em 24 países, confirmaram a presença frequente do vacA s1a e s1b na Europa e na América do Norte; o vacA s1b foi detectado na maioria das estirpes da América do Sul, enquanto que o vacA s1a predominava na Ásia. Estes dados suportam a noção de que as variações geográficas na prevalência de doenças associadas ao Hp, podem ser reflexo do tipo de estirpes Hp numa dada região do globo.

FACTORES DO HOSPEDEIRO NA PATOGÉNESE GASTRODUODENAL

Tem sido extensa a investigação no sentido de clarificar o papel de factores do hospedeiro na infecção e doenças associadas. Os principais aspectos estudados são:

(a) Interações com células epiteliais gástricas

As células epiteliais expressam moléculas que servem de receptores Hp, designadamente os antígenos Lewis e os antígenos de histocompatibilidade major classe II (MHC). A activação das células pelo Hp, resulta em alterações da sua função e do seu fenótipo, induzindo a expressão de citocinas, de factores do crescimento e de proteínas que mediatizam interações com outros tipos celulares.

(b) Citocinas e factores de crescimento

A infecção Hp induz aumento dos níveis de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α na mucosa gástrica. É de sublinhar que a ausência total de cagPAI determina a não produção de IL-8, uma quimoquina activadora de neutrófilos. O Hp promove ainda o aumento de outras quimoquinas na mucosa gástrica, designadamente Gro- α , MCP-1, RANTES e outros membros da família C-C das quimoquinas. Estas últimas exercem a sua acção noutros tipos celulares (linfócitos, monócitos e eosinófilos) e menos nos neutrófilos.

Os factores de crescimento e seus receptores, que mediam o crescimento das células epiteliais e a sua reparação, também se encontram alterados pela infecção Hp. As estirpes vacA positivas, inibem a síntese e fosforilação dos receptores do factor epidérmico do crescimento. Esta é uma área que tem suscitado ultimamente o interesse da pesquisa científica.

(c) Moléculas celulares de superfície

As células epiteliais gástricas expressam muitas moléculas envolvidas na interacção com neutrófilos e linfócitos. As MHC classe II estão envolvidas na apresentação de antígenos exógenos aos linfócitos TCD4 $^{+}$. Estudos recentes evidenciam que o Hp liga-se às moléculas MHC da classe II, para estimular a apoptose, provavelmente mediante a intervenção da urease.

Outras moléculas são expressas pelas células epiteliais gástricas para regular interações imunitárias durante a infecção Hp. É o caso das moléculas de adesão ICAM-1 (CD54) e dos antígenos Lewis.

(d) Alteração da função celular

A secreção ácida, a principal função do epitélio gástrico, pode alterar-se pela infecção Hp. De facto, têm sido detectados níveis elevados da gastrinemia basal ou pós-estimulação em doentes com infecção Hp, havendo evidência de que a expressão da gastrina é regulada por factores bacterianos e por citocinas. Também se regista, nos indivíduos infectados, uma diminuição da expressão da somatostatina, um peptídeo inibidor da secreção ácida, assim como da secreção do bicarbonato duodenal.

A secreção de muco é outra importante função do epitélio gástrico. A infecção Hp reduz a secreção de muco nas 24 horas, bem como a hidrofobicidade da mucosa gástrica. Por outro lado, há estudos que evidenciam alterações na permeabilidade da barreira gástrica em indivíduos infectados pelo Hp.

(e) Alteração no crescimento celular

Estudos realizados em portadores de infecção Hp, indicam um aumento da proliferação epitelial gástrica, com normalização após erradicação da infecção. No entanto, estudos realizados in vitro, em linhas celulares, indicam um efeito inibidor do Hp no crescimento epitelial com atraso na reparação. É provável que factores libertados por outros tipos celulares da mucosa gástrica, expliquem esta diferença de proliferação entre o material de biópsia e a cultura de células. Certas citocinas e os factores de crescimento são potenciais factores estimuladores da proliferação. Pode especular-se que o balanço das influências inibitórias ou estimulantes no crescimento epitelial e na diferenciação celular possam mediar o resultado final, nomeadamente o desenvolvimento de úlcera, metaplasia intestinal e carcinoma gástrico.

A morte celular representa outro mecanismo de regulação do crescimento epitelial. A apoptose, uma forma programada de morte celular, deficitária na carcinogénese, e excessiva na ulceração, é influenciada pelo Hp. Alguns estudos recentes evidenciam que a infecção Hp aumenta a apoptose, não estando ainda bem esclarecidos os mecanismos desse evento.

(f) Interação com células imunes

A infecção Hp é um processo inflamatório único, na medida em que a infecção persiste apesar do recrutamento e activação de linfócitos T e B, células fagocitárias e outras populações celulares imunológicas.

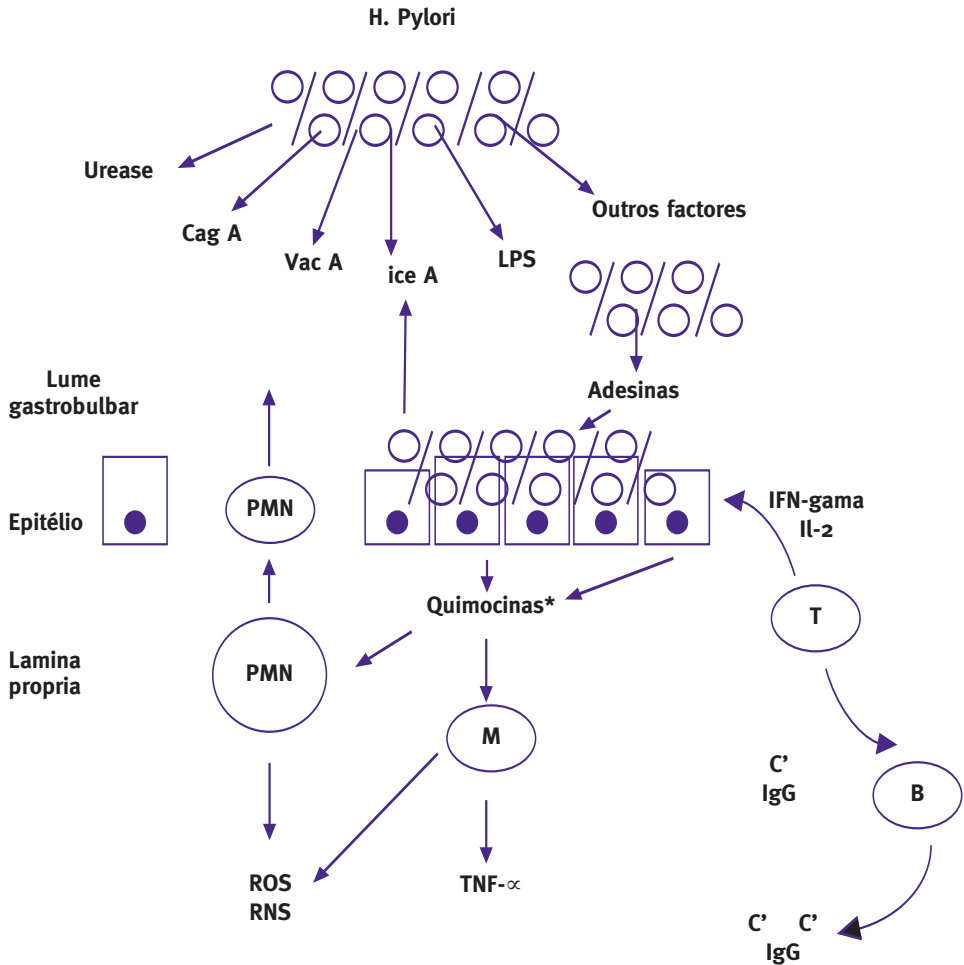
A acumulação de células T na mucosa gástrica de doentes infectados pelo Hp, reflecte o recrutamento e a activação destas células durante a infecção. Dos dois subtipos de células T helper, ocorre na infecção Hp um predomínio das células Th1, que mediam a resposta celular imunitária à infecção intracelular e à malignização. Embora na infecção Hp se esperasse mais uma resposta de tipo Th2 (envolvida na resposta secretora imune da superfície das mucosas e nas reacções alérgicas), esse evento não ocorre. A resposta predominante Th1 pode conduzir a lesões mediadas pelo IF-gama e pelas interacções Fas-FasL. Um desequilíbrio entre Th1 e Th2 pode levar à geração de processos autoimunes. A resposta Th1 é particularmente deletéria para o hospedeiro.

A infecção Hp induz a expressão epitelial de um painel de quimocinas, incluindo a IL-8, que recruta e activa neutrófilos, fundamento do componente activo da gastrite crónica activa que caracteriza a infecção Hp. Os neutrófilos e os macrófagos, em vez de fagocitarem o Hp, contribuem para o agravamento da agressão através da geração de mediadores inflamatórios, incluindo eicosanóides, ROS (reactive oxygen species), e RNS (reactive nitrogen species), além de citocinas, particularmente o TNF- α .

Os três principais tipos de lesão celular resultantes dos efeitos dos ROS, são a peroxidação lipídica, a oxidação proteica e a oxidação do DNA. Pensa-se que estes mediadores inflamatórios intervêm na cancerização

Na figura seguinte, adaptada de um trabalho de Go e Crowe (2000), esquematizam-se os aspectos essenciais da intervenção dos factores bacterianos e do hospedeiro na indução da agressão à mucosa gástrica:

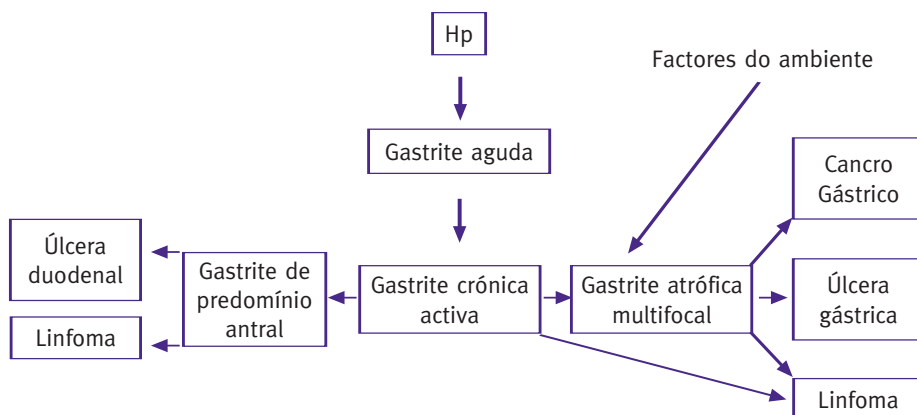
**FACTORES BACTERIANOS E DO HOSPEDEIRO
NA INDUÇÃO DA AGRESSÃO GASTRODUODENAL**



LPS - Lipopolissacarídeos
IFN-gama - Interferão gama
IL-2 - Interleucina 2
PMN - Polimorfonucleares
M - Macrófagos
T - Linfócitos T (sobretudo Th1)
B - Linfócitos B
ROS - reactive oxygen species
RNS - reactive nitrogen species
TNF-α - Factor de necrose tumoral
 * - designadamente IL-8

4. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO CRÓNICA POR HP

A história natural da infecção pelo *H. pylori* encontra-se esquematizada no quadro seguinte:



COMENTÁRIOS

A infecção inicia-se por um quadro de gastrite aguda, designadamente na infância. Esse quadro agudo pode reverter ou, mais frequentemente, originar um quadro histológico de gastrite crónica activa. A maioria dos indivíduos com infecção crónica permanecem assintomáticos ao longo da vida.

A úlcera péptica desenvolve-se em cerca de um em seis indivíduos infectados (ver capítulo “Úlcera Péptica”).

A gastrite atrófica, o adenocarcinoma gástrico e o linfoma gástrico MALT são sequelas muito menos frequentes da infecção *Hp* (ver capítulos “Gastrite” e “Tumores do Estômago”).

É muito controversa a relação entre a infecção *Hp* e a dispepsia funcional (ver capítulo “Dispepsia”).

5. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO HP

No quadro seguinte encontram-se indicados os métodos actualmente disponíveis para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*:

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO Hp**A. TESTES INVASIVOS (requerem exame endoscópico)**

- Exame histopatológico de biópsias

Coloração química

- (a) Com sais de prata

- Warthin-Starry
- Steiner
- Genta
- Outros

- (b) Sem sais de prata

- Hematoxilina e eosina
- Giemsa
- Diff-Quick
- Acridina
- Outros (Gram, azul de metileno)

Coloração imunohistoquímica**Hibridização in situ**

- Exame citológico (esfregaço, escova, toque) + Gram
- Cultura bacteriana
- PCR (Polimerase chain reaction)
- Teste rápido da urease

B. TESTES NÃO INVASIVOS

- Exame serológico de imunoglobulinas
- Teste respiratório com ureia
- Outros:
 - Teste de excreção urinário do $^{15}\text{NH}_4^+$
 - PCR na saliva, placa dentária ou fezes
 - Detecção de imunoglobulinas na saliva
 - Detecção imunoenzimática do Hp nas fezes

COMENTÁRIOS***(a) Diagnóstico por biópsia gástrica***

A biópsia endoscópica tem a vantagem de documentar a infecção Hp, definir o grau de inflamação, e identificação patológica associada, designadamente metaplasia intestinal, cancro ou linfoma.

Embora considerado por muitos autores o “gold standard” no diagnóstico da infecção Hp, o exame histológico exige a satisfação de vários pressupostos para garantir a sua eficácia. Os aspectos essenciais são: local, número e dimensão das biópsias, tipo de coloração e experiência do anatomopatologista.

É comumente assumido que as colheitas no antro são adequadas para demonstração histológica da infecção Hp. Esta asseveração é errónea. A prevalência e a densidade da infecção Hp variam em função da localização gástrica. Segundo El-Zimaity, a maior densidade de microorganismos localiza-se na zona cárdica, seguida da pequena curvatura antral proximal (ângulo gástrico). Segundo este conceituado autor, é essencial colher pelo menos três biópsias (uma na zona da incisura angularis, outra na grande curvatura do corpo, e a terceira na grande curvatura do antro).

Quando existe metaplasia intestinal, reduz-se a eficácia na detecção da infecção, sublinhando a importância de se obterem fragmentos de biópsia do corpo e do antro. A avaliação dos cortes histológicos mediante coloração com hematoxilina e eosina, proporciona resultados inconsistentes, recomendando-se, por isso, colorações especiais. Muitos anatomopatologistas utilizam aquela coloração associada a uma segunda. As colorações mais comumente utilizadas são: Warthin-Starry, Giemsa e Diff-Quick. Outros preferem a coloração Genta, ou a tripla de El-Zimaity.

(b) Testes rápidos da urease

Os testes rápidos da urease exploram o facto de o Hp conter quantidades elevadas desta enzima. Para realizar o teste, coloca-se um fragmento de biópsia endoscópica num meio contendo ureia e um indicador de pH. A urease produzida pelo Hp eleva o pH, de tal modo que o indicador apropriado (por ex. vermelho do Congo) muda de cor em pouco tempo.

Existem actualmente múltiplos testes rápidos da urease, uns utilizando como substrato um gel, outros papel e ainda outros um comprimido.

O protótipo do gel teste, é o CLOtest, que consiste numa quantidade tamponada de gel contendo ureia e um indicador de pH, com agentes bacteriostáticos para prevenção do crescimento do Hp ou de outros agentes produtores de urease. Quando a biópsia é inserida no gel, não muda de cor a não ser que contenha urease. Neste caso, detecta-se dentro de pouco tempo uma alteração da cor (de amarelo passa a vermelho), indicando a presença de Hp.

Além do CLOtest, há vários tipos de gel teste: HUT-test, PyloriTek, HpFast, com sensibilidades no adulto entre 88-98%, e especificidades entre 92-99%.

Os testes que utilizam o papel contendo os reagentes usuais da urease (ureia, indicador de pH e tampão), designadamente o PyloriTek test, ou os que incorporam esses reagentes num comprimido, apresentam taxas de sensibilidade e de especificidade praticamente sobreponíveis aos testes com base em gel.

Falsos positivos dos testes rápidos da urease podem ocorrer, embora raramente. Causas: medicação com inibidores da bomba de prótons (IBP) que pode ocasionalmente originar a proliferação de agentes bacterianos (*Proteus* ou *Klebsiella*) produtores de urease, ou infecção pelo *Helicobacter heilmanni*, também produtor de urease. Falsos negativos também podem ocorrer, designadamente em situações de acloridria, situação que pode levar à destruição do Hp pela sua própria urease (suicídio). Também nos doentes que tomam IBP, pode ocorrer uma diminuição significativa do número de microorganismos, originando um teste negativo. O mesmo poderá ocorrer se o doente anda a tomar antibióticos, bismuto ou sucralfato.

(c) Cultura

Apesar de ser considerado, para muitos autores, o “gold standard” no diagnóstico da infecção Hp, a cultura não entrou na rotina clínica por variadas razões, relacionadas com a preparação do doente, meios de transporte, processamento das biópsias, selecção dos meios de cultura e condições a que esta deve obedecer. Uma outra razão, muito importante, é a demora na obtenção do resultado.

No entanto, a cultura do Hp é importante porque: (1) permite investigar o seu crescimento e o seu metabolismo; (2) possibilita um diagnóstico seguro; (3) estabelece a susceptibilidade a antibióticos; (4) identifica factores potenciais de virulência.

(d) Testes serológicos

O teste serológico é o método mais comum de diagnóstico não invasivo da infecção Hp. A sensibilidade, a especificidade e o valor predizente deste teste, são parâmetros que dependem da prevalência da infecção na população testada. Por exemplo, numa região onde a prevalência é elevada, o teste serológico resulta melhor do que numa área de prevalência baixa, onde são mais frequentes os falsos positivos. Por isso, no primeiro caso deve preferir-se um teste de elevada sensibilidade, ao passo que na segunda situação é mais apropriado um teste de elevada especificidade.

Estes testes baseiam-se no facto de a infecção Hp condicionar o aparecimento de anticorpos anti-Hp na circulação, que podem ser detectados por várias técnicas de serodiagnóstico: aglutinação, fixação do complemento, hemaglutinação, ELISA, “Western blotting”, imunofluorescência, radioimunoensaio, aglutinação pelo latex e imunocromatografia.

Inicialmente, utilizava-se como antigénio o Hp, na sua totalidade. Actualmente prepararam-se antigénios mais específicos deste microorganismo, nomeadamente o chamado HM-CAP, que consiste sobretudo em urease e adesinas da parede do Hp. Todos os testes serológicos disponíveis evidenciam taxas de acuidade entre 90-95%, sendo os falsos positivos usualmente resultado da presença de anticorpos anti-Hp em indivíduos previamente curados da infecção.

Os mesmos antigénios dos testes serológicos convencionais, foram utilizados na transferência desta tecnologia para a manufactura de testes rápidos no soro ou no sangue total, possibilitando a sua efectivação no momento da consulta e uma leitura imediata do resultado. O primeiro desses testes, denominado Flexsure, foi rapidamente seguido da comercialização de outros, nomeadamente o Pyloristat, o Pyloriset, o Helisal EIA e o Hel-p. Entretanto, surgiram novos testes que detectam o Hp numa gota de sangue total: Quidel, Helisal, Premier e Flexsure.

Habitualmente, os testes serológicos efectuados por punção venosa evidenciam uma acuidade de cerca de 90%, ao passo que os testes baseados na punção do dedo têm uma acuidade menor, entre 75-90%.

Embora mais dispendioso, o “gold standard” do teste serológico é o “immunoblot”, que propicia uma representação visual de múltiplos antigénios num dado doente. Este detalhe permite um grau de certeza de infecção entre 95-97%. Os testes actualmente comercializados são: Helicoblot, RIDA Blot *Helicobacter* e CHIRON RIBA H.pSIA.

Um dos avanços actuais dos testes serológicos, consiste na possibilidade de identificar estirpes de Hp mais virulentas. Foram comercializados testes que permitem determinar a presença de anticorpos anti-CagA, usualmente IgG. Por outro lado, foram já ensaiados testes serológicos específicos para os antigénios VacA e iceA.

A principal limitação do teste serológico reside no facto de não confirmar a cura da infecção, após terapêutica adequada. Os anticorpos anti-Hp persistem durante muito tempo em títulos que determinam positividade do teste, apesar de ter sido erradicada a infecção Hp.

(e) Teste respiratório da ureia

É o melhor método não invasivo para detectar a infecção Hp. O princípio básico destes testes baseia-se na capacidade de o Hp produzir grandes quantidades de urease. Se existe colonização bacteriana no estômago, a ingestão de uma solução contendo ureia é rapidamente seguida da produção de NH_3 e CO_2 . Este último, aparece prontamente no ar expirado. Se a ureia ingerida for marcada com um isótopo detectável, o CO_2 exalado aparece igualmente marcado, sendo então possível a sua detecção e quantificação por métodos apropriados. A ureia marcada com carbono-13, utiliza um isótopo estável que não é radioactivo, pelo que não há limitações na sua utilização, ao contrário do que sucede com a ureia marcada pelo carbono-14, que é um radioisótopo. O teste respiratório da ureia marcada com carbono-13, é um teste robusto, muito fiável, propiciando resultados rigorosos quanto à existência ou não de infecção Hp, antes e após terapêutica de erradicação. Por isso tem vindo a ser crescentemente utilizado como método ideal, designadamente em crianças, na mulher grávida e no doente que recusa o exame endoscópico. Actualmente é ainda um teste caro, mas a sua crescente implantação vai certamente concorrer para o seu menor custo.

Podem ocorrer falsos negativos, se os doentes testados andam sob medicação com antibióticos, bismuto ou IBP, fármacos que reduzem a densidade bacteriana no estômago. No caso dos IBP, é necessário aguardar pelo menos uma semana entre a interrupção do fármaco e a realização do teste. Essa precaução não é necessária relativamente aos inibidores H_2 .

Para confirmação da cura da infecção, uma das grandes indicações deste teste, deve aguardar-se um período de pelo menos quatro semanas após o final da terapêutica de erradicação da infecção Hp, para a efectivação do teste respiratório da ureia.

(f) PCR (Polymerase Chain Reaction)

O PCR é uma técnica muito sofisticada e laboriosa, que consiste na amplificação do DNA, de que resulta a rápida produção de múltiplas cópias de uma determinada sequência do DNA (um simples gene, por exemplo). Comparado com a histologia ou cultura, o PCR oferece uma sensibilidade de 93%, e uma especificidade de 100%, podendo detectar densidades muito baixas de colonização (10 a 100 células Hp). Embora o PCR tenha muitas vantagens, não é uma técnica óptima para a rotina clíni-

ca. É realizada somente em centros especializados, dada a sofisticação técnica que exige, além de pessoal especialmente treinado.

O PCR, além de ser realizado em biópsias gástricas, também pode identificar o Hp no suco gástrico, na saliva, na placa dentária, na bÍlis, nas fezes, na água de consumo, etc.

(g) Pesquisa do Hp nas fezes

Já se encontra comercializado um imunoteste enzimático para detecção da presença de antígenos do Hp nas fezes. Trata-se do HpSA (USA), aprovado pela FDA para o diagnóstico da infecção Hp em adultos, e para a monitorização da resposta à terapêutica de erradicação da infecção.

Ainda não há muitos estudos da correlação deste novo teste, com os mais tradicionais. Dados preliminares apontam para uma sensibilidade e especificidade similares às dos considerados “gold standard”. No entanto, são necessários mais estudos para uma avaliação fidedigna deste teste que, segundo alguns autores, teria interesse em estudos epidemiológicos, na investigação pediátrica, na avaliação pré-endoscópica do estado Hp e na monitorização pós-terapêutica.

(h) Que teste seleccionar ?

A estratégia diagnóstica depende de múltiplos factores, sendo difícil apresentar recomendações exactas. Em termos gerais, no entanto, e pressupondo que estão disponíveis todos os testes referenciados, recomendamos a seguintes estratégia:

- (1) Em estudos de feição epidemiológica, aconselha-se a realização de um teste serológico ou, eventualmente, do rastreio do antígeno Hp nas fezes.
- (2) Se o doente necessita de realizar exame endoscópico, e se se entender necessário detectar a infecção Hp, devem colher-se biópsias múltiplas, designadamente para pesquisa do Hp por histologia e pelo teste rápido da urease.
- (3) Após terapêutica de erradicação do Hp, o teste ideal para confirmar a cura da infecção é a realização de um teste respiratório da ureia marcada com carbono-13.
- (4) A cultura está indicada quando há necessidade de conhecer o grau de susceptibilidade aos antibióticos, se há falência das terapêuticas de erradicação.
- (5) Na criança e no adulto que recusa o exame endoscópico, o teste ideal é o teste respiratório da ureia.

6. TRATAMENTO

A. INTRODUÇÃO

Tratando-se de uma doença infecciosa crónica, a infecção por *H. pylori* exige o recurso à antibioterapia. No entanto, o meio físico gástrico é muito hostil ao uso eficaz de

agentes antimicrobianos, porque o estômago apresenta um pH baixo mas inconstante, tem uma secreção activa, é tapetado por uma cobertura mucosa espessa, promove um esvaziamento constante do seu conteúdo e é caracterizado por uma esfoliação regular das células da superfície. Estes factos, e a circunstância de o *Hp* se localizar em diferentes microambientes – no interior da camada mucosa, aderente ao epitélio de superfície ou mesmo dentro de células epiteliais -, torna mais problemática a actuação dos antibióticos.

A eficácia da antibioterapia aumenta, quando se associa a fármacos inibidores da secreção ácida gástrica. De facto, estes diminuem o volume da secreção, pelo que aumenta a concentração do agente antimicrobiano; aumentam o pH intragástrico, melhorando assim a eficácia do antibiótico; e há evidência de que os IBP têm um efeito antimicrobiano directo.

O pH baixo do estômago é uma barreira importante à acção eficaz de muitos antibióticos. A elevação do pH, designadamente com um IBP, é uma ideia atractiva. Provavelmente o ideal será administrar estes fármacos duas vezes por dia, garantindo desse modo uma inibição ácida mais prolongada. No entanto, ainda se desconhece qual o grau óptimo de controlo do pH.

Os antibióticos variam na necessidade de um controlo do pH. A ampicilina é dez vezes mais activa com um pH neutro do que com um pH mais ácido. Pelo contrário, a eficácia da tetraciclina já não é tão dependente das flutuações do pH. A actividade do bismuto e do metronidazol não é afectada quando se altera o pH de 5.5 para 7.5. Há factores que podem ter uma influência importante na eficácia da terapêutica antimicrobiana:

- Formulação galénica (cápsula, comprimido, líquido, grânulo)
- Administração em relação com as refeições
- Frequência da administração do fármaco
- Dose dos agentes antimicrobianos
- Sal de bismuto (por ex. citrato, nitrato, salicilato)
- Duração do tratamento
- Coterapia para elevar o pH
- Administração de mucolíticos

É importante ter presente, por outro lado, quais são as possíveis razões que determinam a falência da antibioterapia:

- Resistência bacteriana
- Incapacidade do antibiótico penetrar até ao nicho onde habita o *Hp*
- Presença de proteínas de ligação
- Ambiente anaeróbico
- Presença de enzimas inactivadores

- Interação com fármacos
- “Compliance” do doente
- Duração da terapêutica
- Distribuição e concentração do fármaco

O Hp rapidamente adquire resistência a muitos antibióticos, pelo que há necessidade de combinações terapêuticas. A “compliance” do doente é outro factor a ter em conta no fracasso terapêutico. Por uma questão de simplicidade, todos os antibióticos devem ser administrados conjuntamente, e às refeições.

Considera-se que a terapêutica de erradicação foi eficaz, isto é, houve cura da infecção, quando não há evidência de Hp, quatro ou mais semanas após ter terminado o período de tratamento. O risco de uma reinfeção é muito baixo (cerca de 0.5% por ano).

B. PROTOCOLOS TERAPÊUTICOS

O sucesso terapêutico depende da administração concomitante de dois ou mais agentes antimicrobianos, frequentemente associados a um fármaco antissecretor. Nenhum dos regimes actualmente propostos atinge 100% de êxito, mas conseguem-se taxas de cura entre 80-95% na rotina clínica. A presença de estirpes resistentes e a adesão do doente à polimedicação, são as duas mais importantes variáveis de predição da resposta.

A terapêutica tripla que associa um inibidor da bomba de prótons (IBP) a dois antibióticos, está universalmente consagrada. Segundo Bazzoli et al (Bolonha), um regime muito eficaz consiste na administração de Omeprazole + Claritromicina + Metronidazole, durante sete dias. Para Lamouliatte et al (Bordéus), a terapêutica tripla ideal consistiria na administração de Omeprazole + Claritromicina + Amoxicilina, durante 10 dias. O estudo de meta-análise de Laheij et al evidencia de forma clara que este modelo de terapêutica tripla, utilizando um IBP, associado a dois de três antibióticos (Claritromicina, Amoxicilina e Metronidazole), é bastante eficaz, com percentagens de cura por protocolo entre 82.4% e 87.1%.

Considerando que a eficácia global não atinge os 100%, apontam-se as seguintes hipóteses de insucesso no tratamento:

(1) Factores relacionados com o esquema de tratamento

Dose de Claritromicina. No estudo de meta-análise acima referido, aumentando a dose de Claritromicina, apurava-se uma maior eficácia. Em contraste, as doses de Amoxicilina e de Metronidazole não influenciam tanto os resultados.

Duração do tratamento. Continua a existir controvérsia neste ponto. Na Europa, após

os estudos MACH, advogam as comissões de consenso dos vários países um tratamento de sete dias. Nos Estados Unidos da América, a FDA aprovou uma duração de 14 dias. Há autores que sugerem 10 dias de terapêutica.

Tipo e dose do IBP. Segundo a análise de Unge, parece existir maior eficácia do Omeprazole, em comparação com Lansoprazole ou Pantoprazole. Aumentando a dose do IBP parece não haver melhoria na percentagem de cura. Uma dose elevada de IBP é mais importante quando se utiliza a associação Amoxicilina + Claritromicina. Aguardam-se os resultados do Esomeprazole no âmbito da terapêutica de erradicação.

(2) Factores relacionados com a estirpe Hp

Resistência bacteriana. O impacto da resistência no resultado final é diferente para o Metronidazole e Claritromicina. No tocante ao Metronidazole, apesar da presença de estirpes resistentes, ainda se conseguem atingir taxas de sucesso de 75%. Nos países desenvolvidos, a resistência ao Metronidazole não excede os 50%. Pelo contrário, o impacto da resistência à Claritromicina é muito mais importante, apontando-se taxas de cura entre 0-50%. Felizmente que as percentagens de resistência a este macrólido ainda é baixa, situando-se entre 0-15%. Quanto à resistência à Amoxicilina, é muito rara.

Estirpe do Hp. Tem sido evidenciado que as estirpes de doentes com úlcera péptica são mais fáceis de erradicar do que as estirpes de pacientes com dispepsia funcional. A existência do antigénio CagA conferiria maior dificuldade na obtenção da cura, segundo Mégraud e outros autores.

(3) Factores relacionados com o doente

A “compliance” do doente interfere nos resultados, como já sublinhamos, e é diferente geograficamente. Outros factores, como o consumo de tabaco e de álcool, a dieta, o tipo de estirpe e o grau de resistência aos antibióticos, variam de país para país, tornando por vezes difícil a comparação dos resultados dos ensaios terapêuticos.

Como vimos, a terapêutica tripla baseia-se, geralmente, na administração de um IBP. No entanto, vários estudos evidenciaram que a substituição do IBP pela Ranitidina Bismuto Citrato, garante também taxas elevadas de cura. No estudo de meta-análise de Laheij et al, atrás referido, a combinação deste produto com Claritromicina + Amoxicilina induziu taxas de cura por protocolo de 87.6%, e a combinação com Claritromicina + Metronidazole propiciou taxas de cura por protocolo de 90.7%. Tendo em conta os considerandos apresentados, propõem-se as seguintes combinações de terapêutica tripla na erradicação do Hp:

Regime 1

- IBP, dose normal, duas vezes/dia
- Claritromicina, 500 mgr, duas vezes/dia
- Metronidazole, 500 mgr, duas vezes/dia

Regime 2

- IBP, dose normal, duas vezes/dia
- Claritromicina, 500 mgr, duas vezes/dia
- Amoxicilina, 1 gr, duas vezes/dia

Regime 3

- IBP, dose normal, duas vezes/dia
- Amoxicilina, 1 gr, duas vezes/dia
- Metronidazole, 1 gr, duas vezes/dia

Regime 4

- Ranitidina Bismuto Citrato, 400 mgr, duas vezes/dia
- Claritromicina, 500 mgr, duas vezes/dia
- Metronidazole, 500 mgr, duas vezes/dia

Duração do tratamento = 7 dias

Efectuado o tratamento, é importante, em nossa opinião, confirmar a cura da infecção. Como atrás referimos, o teste ideal a realizar é o teste respiratório da ureia, efectuado nunca antes de 4 semanas após o final do tratamento. Se este teste não confirma a cura, há que ponderar essencialmente duas razões: “compliance” do doente ou resistência bacteriana. Se houve adesão plena do doente, é provável que exista resistência bacteriana à Claritromicina ou ao Metronidazole. Deve então repetir-se o regime terapêutico, durante pelo menos 10 dias, substituindo o antibiótico em causa por outro. É aqui que pode entrar em jogo, em caso de necessidade, a Tetraciclina, antibiótico que tem evidenciado eficácia nestas combinações terapêuticas. A dose de Tetraciclina varia, conforme os autores, entre 500 mgr duas vezes por dia, a 500 mgr quatro vezes por dia.

Se a terapêutica tripla é actualmente a combinação terapêutica universalmente recomendada, em caso de insucesso, apesar das variações atrás explanadas, há ainda o recurso à chamada terapêutica quádrupla, que pode ter várias formulações. Limitamos a apresentar duas delas, as mais comumente referidas:

Regime 1

- Ranitidina Bismuto Citrato, 400 mgr, duas vezes/dia
- Amoxicilina, 1 gr, duas vezes/dia
- Tetraciclina, 500 mgr, duas vezes/dia
- Claritromicina, 500 mgr, duas vezes/dia

Regime 2

- IBP, dose normal, ao pequeno-almoço
- Metronidazole, 500 mgr, duas vezes/dia
- Tetraciclina, 500 mgr, duas vezes/dia

- Ranitidina Bismuto Citrato, 400 mgr, duas vezes/dia

C. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Constitui actualmente matéria controversa. Há indicações precisas e definitivas, ao lado de outras muito dúbias, no plano científico.

Seguindo a opinião de Fennerty e de muitos outros autores, a terapêutica de erradicação da infecção Hp é obrigatória nas seguintes situações:

- Úlcera péptica activa ou história de úlcera (complicada ou não complicada)
- Linfoma gástrico MALT (MALToma)
- Carcinoma gástrico precoce (erradicação do Hp após tratamento endoscópico ou cirúrgico do carcinoma)

Não há indicação terapêutica nas seguintes situações:

- Indivíduos assintomáticos
- Prevenção do cancro gástrico

É muito controversa esta terapêutica nas seguintes situações:

- Dispepsia funcional
- Doentes medicados com AINEs e que têm infecção Hp
- Doentes com DRGE + infecção Hp
- Doentes com atrofia, metaplasia intestinal ou displasia gástrica
- Doentes com história familiar de cancro do estômago

D. PROSPECTIVA

Novos compostos estão presentemente a ser avaliados para o tratamento da infecção Hp, incluindo macrólidos diferentes da Claritromicina (por ex. Azitromicina e Roxitromicina).

O *Nitazoxamida* é um composto que partilha muitas propriedades dos nitroimidazóis. É bem tolerado e não induz resistências. Os resultados preliminares com este composto são muito promissores.

Os *Ketolidos* são derivados do grupo dos macrólidos. Alguns deles são activos contra estirpes de Hp resistentes aos macrólidos. Aguardam-se ensaios terapêuticos com estes fármacos.

Drogas baseadas na Genómica. Conhecida a sequência genómica de algumas estirpes de Hp, abriu-se uma via importante de pesquisa de agentes activos contra certas funções vitais desta bactéria. Estamos ainda no início de uma nova era terapêutica neste domínio.

Vacina. O desenvolvimento de uma vacina que confira imunidade duradoura contra o Hp e cure a infecção estabelecida, é uma das grandes linhas de investigação actual. Já foram testados alguns protótipos em animais, e iniciou-se um ensaio experimental no homem. Aguardam-se os resultados.

REFERÊNCIAS

- Hunt RH, Tytgat GNJ (Eds). *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Kluwer Academic Publishers, 1994.
- Moran AP, O'Morain CA (Eds). *Pathogenesis and host response in Helicobacter pylori infections*. Normed Verlag 1997.
- Lee A, Mégraud D (Eds). *Helicobacter pylori: techniques for clinical diagnosis & basic research*. W.B. Saunders Co. 1996.
- Graham DY, Genta RM, Dixon MF (Eds). *Gastritis*. Lippincott Williams & Wilkins 1999.
- *Conférence de consensus "Helicobacter Pylori"*. Révision 1999. Hepato-Gastro 1999;6 (suppl.):5-18.
- Soares J, Carneiro F, Cotter J et al. *Prevalência da infecção pelo Helicobacter pylori e características da mucosa gástrica em doentes dispépticos sujeitos a endoscopia no Norte de Portugal*. Rev. Gastroenterol 1993;X:119-132.
- Tomé Ribeiro, Cotter J (Eds). *Helicobacter pylori. A infecção e suas consequências*. Medisa, Porto, 1998.
- Graham DY. *Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model*. Gastroenterology 1997;113:1983-1991.
- Pina Cabral JE, Saraiva S, Lérias C et al. *Seroprevalência do Helicobacter pylori e das estirpes virulentas em doentes com carcinoma gástrico*. GE J Port. Gastroenterol 1998;5:158-162.
- *Helicobacter Pylori* 1997. HepatoGastro 1998;5, Fev. (Nº spécial).
- DA Israel & RM Peek. *Review article: pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastric inflammation*. Alim Pharm & Therapeut 2001;15(9):1271-1290.
- M Guslandi. *Review article: alternative antibacterial agents for Helicobacter pylori eradication*. Alim Pharm & Therapeut 2001;15(10):1543-1548.
- Howden CW, Hunt (Eds). *Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2330-233.
- Romãozinho JM. *Infecção pelo Helicobacter pylori e tumores malignos do estômago*. Arq Hepato-Gastroenterol Port. 1999;8(1):1-8.
- Parente F, Bianchi Porro G. *The (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection: which procedure and which measuring equipment?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jul;13(7):803-6.
- Guerreiro AS. *Helicobacter pylori. Epidemiologia*. Arq. Hepato-Gastroenterol Port. 1995;4(3):155-165.
- Malfertheiner P, Freston H. *Helicobacter pylori-induced gastritis, ulceration, and neoplasia. Epidemiology, pathophysiology and therapeutics*. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW (Eds). *Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics*. Lippincott-Raven 1997:21-30.
- Misiewicz JJ (Ed). *The role of Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of peptic ulcer disease*. Aliment Pharmacol & Therapy 1996;10 (Suppl 1).
- Blaser MJ (Ed). *Epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol & Therapy 1995;9 (Suppl 2).
- Hunt RH, Sumanac K, Huang JQ. *Review article: should we kill or should we save Helicobacter pylori?* Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:51-9.
- Genta RM, Rugge M. *Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa—a practical approach for the perplexed clinician*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:43-50.
- Vaira D, Holton J, Ricci C, et al. *Review article: the transmission of Helicobacter pylori from stomach to stomach*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:33-42.
- Stanghellini V, Barbara G, de Giorgio R, et al. *Review article: Helicobacter pylori, mucosal inflammation and symptom perception—new insights into an old hypothesis*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:28-32.
- Lazzaroni M, Porro GB. *Review article: Helicobacter pylori and NSAID gastropathy*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:22-7.
- Dent J. *Review article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease?* Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:16-21.
- Vakli N. *Review article: the cost of diagnosing Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:10-5.
- Feldman RA. *Review article: would eradication of Helicobacter pylori infection reduce the risk of gastric cancer?* Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:2-5.
- Blanchard TG, Czinn SJ. *Helicobacter pylori acquisition and transmission: where does it all begin?* Gastroenterology. 2001 Aug;121(2):483-5.
- Parente F, Bianchi Porro G. *The (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection: which procedure and which measuring equipment?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jul;13(7):803-6.
- Kokoska ER, Kauffman GL Jr. *Helicobacter pylori and the gastroduodenal mucosa*. Surgery. 2001 Jul;130(1):13-6.
- Engstrand L. *Helicobacter in water and waterborne routes of transmission*. J Appl Microbiol. 2001;90 Suppl:80S-4S.
- Labenz J. *Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Jun;15(3):413-31.
- Howden CW, Leontiadis GI. *Current indications for acid suppressants in Helicobacter pylori-negative ulcer disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Jun;15(3):401-12.
- Jenks PJ. *Helicobacter pylori: towards new therapeutic targets*. J Med Microbiol. 2001 Jun;50(6):485-8.
- Cremonini F, Gasbarrini A, Armuzzi A, Gasbarrini G. *Helicobacter pylori-related diseases*. Eur J Clin Invest. 2001 May;31(5):431-7.
- Kearney DJ. *Retreatment of Helicobacter pylori infection after initial treatment failure*. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1335-9.
- Chaun H. *Update on the role of H pylori infection in gastrointestinal disorders*. Can J Gastroenterol. 2001 Apr;15(4):251-5.
- Braden B, Caspary WF. *Detection of Helicobacter pylori infection: when to perform which test?* Ann Med. 2001 Mar;33(2):91-7.
- Dundon WG, de Bernard M, Montecucco C. *Virulence factors of Helicobacter pylori*. Int J Med Microbiol. 2001 Mar;290(8):647-58.
- Lee CK. *Vaccination against Helicobacter pylori in non-human primate models and humans*. Scand J Immunol. 2001 May;53(5):437-42.
- Sutton P. *Progress in vaccination against Helicobacter pylori*. Vaccine. 2001 Mar 21;19(17-19):2286-90.
- de Boer WA, Tytgat GN. *Search and treat strategy to eliminate Helicobacter pylori associated ulcer disease*. Gut. 2001 Apr;48(4):567-70.
- de Boer WA. *Topics in Helicobacter pylori infection: focus on a 'search-and-treat' strategy for ulcer disease*. Scand J Gastroenterol Suppl. 2000;(232):4-9.
- Brown LM. *Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission*. Epidemiol Rev. 2000;22(2):283-97.
- Falk GW. *GERD and H. pylori: is there a link?* Semin Gastrointest Dis. 2001 Jan;12(1):16-25.
- Leung WK, Graham DY. *Ulcer and gastritis*. Endoscopy. 2001 Jan;33(1):8-15.
- Xia HH, Talley NJ. *Apoptosis in gastric epithelium induced by helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis*. Am J Gastroenterol. 2001 Jan;96(1):16-26.
- Graham DY. *Community acquired acute Helicobacter pylori gastritis*. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;15(12):1353-5.
- Bravos ED, Gilman RH. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Other tests*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):925-9.
- Vaira D, Menegatti M, Ricci C, et al. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Stool tests*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):917-23.
- Ho GY, Windsor HM. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Polymerase chain reaction tests*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):903-15.
- Chey WD. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 14C-urea breath test*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):895-902.
- Graham DY, Klein PD. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 13C-urea breath test*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):885-93.
- Perez-Perez GI. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Culture, including transport*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):879-84.

- Midolo P, Marshall BJ. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Urease tests.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):871-8.
- el-Zimaity HM. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):863-9.
- Ho B, Marshall BJ. *Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Serologic testing.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):853-62.
- Satoh K. *Does eradication of Helicobacter pylori reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):829-35.
- Uemura N, Okamoto S. *Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):819-27.
- Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA. *Nonulcer dyspepsia. Current concepts and management.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):807-18.
- Yeomans ND, Garas G, Hawkey CJ. *The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):791-805.
- Cohen H. *Peptic ulcer and Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):775-89.
- Megraud F, Marshall BJ. *How to treat Helicobacter pylori. First-line, second-line, and future therapies.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):759-73.
- Nagura H, Ohtani H, Sasano H, Matsumoto T. *The immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori-infected chronic active gastritis. Roles of the mucosal immune system.* Digestion. 2001;63 Suppl 1:12-21.
- Vaira D, Vakil N. *Blood, urine, stool, breath, money, and Helicobacter pylori.* Gut. 2001 Mar;48(3):287-9.
- Graham DY. *Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: interaction with proton pump inhibitor therapy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications--future research needs.* Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):58S-61S.
- Chan FK, Hawkey CJ, Lanas AI. *Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a three-way debate.* Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):55S-57S.
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and Helicobacter pylori: the search for an improbable consensus.* Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):50S-54S.
- Sung JJ. *Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer bleeding.* Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):29S-32S.
- Hawkey CJ. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: consensus and controversy. Introduction.* Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):1S-3S.
- Heatley RV. *Peptic ulcer after H pylori.* Practitioner. 2000 Oct;244(1615):899-901, 903.
- Tytgat G. *Helicobacter pylori: past, present and future.* J Gastroenterol Hepatol. 2000 Oct;15 Suppl:G30-3.
- Sachs G, Shin JM, Munson K, et al. *Review article: the control of gastric acid and Helicobacter pylori eradication.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Nov;14(11):1383-401.
- Tytgat GN. *Review article: Helicobacter pylori: where are we and where are we going?* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:55-8.
- Huang JQ, Hunt RH. *Review article: Helicobacter pylori and gastric cancer--the clinicians' point of view.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:48-54.
- Barr M, Buckley M, O'Morain C. *Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and Helicobacter pylori.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:43-7.
- Vigneri S, Termini R, Savarino V, Pace F. *Review article: is Helicobacter pylori status relevant in the management of GORD?* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:31-42.
- Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. *Review article: invasive and non-invasive tests for Helicobacter pylori infection.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:13-22.
- Megraud F, Broutet N. *Review article: have we found the source of Helicobacter pylori?* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:7-12.
- Suerbaum S. *Genetic variability within Helicobacter pylori.* Int J Med Microbiol. 2000 May;290(2):175-81.
- Warren JR. *Gastric pathology associated with Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):705-51.
- McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):687-703.
- Go MF, Crowe SE. *Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):649-70.
- Windsor HM, O'Rourke J. *Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):633-48.
- Haruma K. *Trend toward a reduced prevalence of Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and gastric cancer in Japan.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):623-31.
- Kimura K. *Gastritis and gastric cancer. Asia.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):609-21.
- Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. *Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):593-607.
- Sipponen P, Marshall BJ. *Gastritis and gastric cancer. Western countries.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):579-92.
- Everhart JE. *Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):559-78.
- Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY. *Helicobacter pylori.* Med Clin North Am. 2000 Sep;84(5):1125-36.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. *Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia.* Dyspepsia Review Group. BMJ. 2000 Sep 16;321(7262):659-64.
- Bayerdorffer E, Morgner A. *Gastric marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: management of the disease.* Dig Liver Dis. 2000 Apr;32(3):192-4.
- Go MF, Smoot DT. *Helicobacter pylori, gastric MALT lymphoma, and adenocarcinoma of the stomach.* Semin Gastrointest Dis. 2000 Jul;11(3):134-41.
- Van Oijen AH, Verbeek AL, Jansen JB, De Boer WA. *Review article: treatment of Helicobacter pylori infection with ranitidine bismuth citrate- or proton pump inhibitor-based triple therapies.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):991-9.
- Stedman CA, Barclay ML. *Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):963-78.
- Ebert MP, Yu J, Sung JJ, Malfertheiner P. *Molecular alterations in gastric cancer: the role of Helicobacter pylori.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jul;12(7):795-8.
- Genta RM. *A year in the life of the gastric mucosa.* Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):252-4.
- McNamara D, O'Morain C. *Consensus guidelines: agreement and debate surrounding the optimal management of Helicobacter pylori infection.* Can J Gastroenterol. 2000 Jun;14(6):511-7.
- Graham DY. *Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues.* Gastroenterology. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S2-8.
- Deltenre M, de Koster E. *How come I've got it? (A review of Helicobacter pylori transmission).* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 May;12(5):479-82.
- Graham DY, Yamaoka Y. *Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise.* Helicobacter. 2000;5 Suppl 1:S3-9; discussion S27-31.
- Metz DC, Kroser JA. *Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Dec;28(4):971-85.
- Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori: from the benign to the malignant.* Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11 Suppl):S11-6.

- Pellicano R, Broutet N, Ponzetto A, Megraud F. *Helicobacter pylori: from the stomach to the heart.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Nov;11(11):1335-7.
- Tsang KW, Lam SK. *Helicobacter pylori and extra-digestive diseases.* J Gastroenterol Hepatol. 1999 Sep;14(9):844-50.
- Dent J. *Helicobacter pylori and reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11 Suppl 2:S51-7; discussion S73.
- Nguyen TN, Barkun AN, Fallone CA. *Host determinants of Helicobacter pylori infection and its clinical outcome.* Helicobacter. 1999 Sep;4(3):185-97.
- Houben MH, Van Der Beek D, Hensen EF, et al. *A systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy--the impact of antimicrobial resistance on eradication rates.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 Aug;13(8):1047-55.
- Tytgat GN. *Helicobacter pylori-reflections for the next millennium.* Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:145-7.
- Huang JQ, Hunt RH. *Treatment after failure: the problem of "non-responders".* Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:140-4.
- Rowland M, Imrie C, Bourke B, Drumm B. *How should Helicobacter pylori infected children be managed?* Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:136-9.
- Isaacson PG. *Gastric MALT lymphoma: from concept to cure.* Ann Oncol. 1999 Jun;10(6):637-45.
- Danesh J. *Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jul;13(7):851-6.
- Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori factors associated with disease.* Gastroenterology. 1999 Jul;117(1):257-61.
- Scheiman JM, Cutler AF. *Helicobacter pylori and gastric cancer.* Am J Med. 1999 Feb;106(2):222-6.
- Ernst P. *Review article: the role of inflammation in the pathogenesis of gastric cancer.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13 Suppl 1:13-8.

SECÇÃO II - ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO VI

GASTRITE

- 1. Gastrite Infecciosa**
 - A. Gastrite por Helicobacter Pylori**
 - B. Outras Gastrites Infecciosas**
- 2. Gastrite Auto-imune**
- 3. Gastrite Linfocítica**
- 4. Gastrite Granulomatosa**
- 5. Gastrite/Gastropatia Reactiva**
- 6. Gastropatia Vasculares**
 - A. Ectasias Vasculares Antrais**
 - B. Gastropatia Hipertensiva Portal**

1. GASTRITE INFECCIOSA

A. GASTRITE POR *HELICOBACTER PYLORI*

A causa mais frequente de gastrite é a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Hp). A agressão por esta bactéria induz inicialmente um quadro de gastrite aguda que pode reverter, sobretudo na criança, ou evoluir para um quadro de gastrite crónica activa, sendo este o desenvolvimento mais comum.

I - GASTRITE AGUDA

A colonização do estômago pelo Hp não ocasiona sintomas na maioria dos doentes infectados. No entanto, nesta fase aguda podem surgir queixas, que se iniciam 1-7 dias após a infecção e usualmente desaparecem 10-12 dias pós-infecção. Os sintomas mais usuais são: dor epigástrica ligeira ou moderada, vômitos, flatulência, anorexia e mal estar. O exame endoscópico revela habitualmente eritema discreto ou mucosa congestionada, com pregas túrgidas e ocasionalmente erosões no antro. Raramente são identificadas úlceras ou lesões fungóides, lembrando o carcinoma ou o linfoma. Outra característica biológica desta infecção aguda pelo Hp, é a indução de um quadro de hipocloridria ou mesmo de acloridria, que pode persistir durante dias ou meses. Não se encontra ainda cabalmente esclarecido este fenómeno. Poderá resultar de efeitos directos ou indirectos de toxinas bacterianas nas células parietais, designadamente da proteína AIF2, que tem uma acção inibidora de acidez, ou de ácidos gordos produzidos pelo Hp. Provavelmente, citocinas produzidas localmente pela mucosa gástrica, nomeadamente o TNF- α e a IL-1, interviriam igualmente na frenação da cloridria.

A infecção é adquirida por via oral, e após ingestão do microorganismo, este penetra através da camada viscosa de muco e multiplica-se nas proximidades da membrana apical das células epiteliais da superfície da mucosa gástrica. Uma fracção dos microorganismos aderem ao epitélio, ou penetram através dos interstícios inter-epiteliais. O epitélio responde à agressão com depleção da mucina, exfoliação celular e alterações regenerativas sinciciais, e inicia-se um processo de infiltração da lamina propria e do epitélio superficial por polimorfonucleares, e também por monócitos/macrófagos. Os factores responsáveis por esta reacção epitelial e inflamatória, são de origem bacteriana e do hospedeiro, como já foi descrito na abordagem do tema “Infecção pelo *Helicobacter pylori*”.

A fase aguda da gastrite por Hp é de curta duração. Numa pequena fracção de doentes infectados, a reacção do hospedeiro consegue eliminar os agentes bacterianos, com resolução completa do processo. Na maioria dos casos, no entanto, a resposta imunitária natural falha na eliminação da infecção, e verifica-se nas 3 ou 3 semanas seguintes, a acumulação gradual de células inflamatórias crónicas, que iniciam uma resposta imunitária específica. Em consequência desta evolução, a gastrite aguda

neutrofílica transforma-se numa gastrite crónica activa.

À semelhança do que acontece com outras infecções bacterianas, as primeiras imunoglobulinas a aparecer são as imunoglobulinas da classe M, detectadas no soro cerca de 14 dias após a infecção, e que persistem durante várias semanas. A nível da mucosa gástrica, detectam-se nesta fase inicial da infecção, por immunoblot, as imunoglobulinas IgA e IgM. As imunoglobulinas IgG detectam-se no soro bastante mais tarde, após um declínio substancial nas IgM. Níveis séricos elevados dos anticorpos IgG persistem até que a infecção seja erradicada ou espontaneamente eliminada.

II - GASTRITE CRÓNICA ACTIVA

a. Histologia e Patogénese

As principais características histológicas da gastrite crónica incluem a degenerescência do epitélio de superfície, a hiperplasia das criptas, a hiperémia e edema da lamina propria, a infiltração por neutrófilos e células inflamatórias crónicas, a atrofia e a metaplasia intestinal.

(1) Degenerência epitelial superficial

Caracteriza-se por:

- Aumento da exfoliação celular
- Diminuição do volume citoplasmático
- Depleção da mucina com ou sem vacuolização
- Perda focal de células (microerosões), em casos severos
- Actividade regenerativa do epitélio, com formação de “gomos” de células ou aumento da actividade mitótica

Endoscopicamente, as denominadas erosões completas são Hp positivas em 99% dos doentes, aceitando-se actualmente que são uma sequela da gastrite antral pelo Hp. Os fenómenos de degenerescência epitelial resultam, muito provavelmente, do efeito directo tóxico de produtos bacterianos nas células epiteliais: citotoxinas, urease e amónia, acetaldeído, fosfolipases e outros mediadores.

(2) Hiperplasia das criptas

É uma resposta compensatória à exfoliação celular no epitélio de superfície. Consiste no alongamento e tortuosidade das criptas, com núcleos hiper cromáticos, aumento da actividade mitótica ao longo da cripta, imaturidade celular no topo superior da cripta.

A hiperplasia das criptas na infecção Hp, ainda que não tão pronunciada como a observada na gastrite química (bilis, AINEs), é uma evidência morfológica do aumento do “turnover” celular epitelial.

(3) Hiperémia e edema da lâmina própria

O edema e a congestão podem ser sinais histológicos salientes na gastrite por Hp, sobretudo nos casos mais activos. É hoje aceite que o Hp promove a desgranulação dos mastócitos e exerce um efeito directo na permeabilidade capilar às proteínas plasmáticas.

(4) Infiltração por neutrófilos

É um achado proeminente na gastrite aguda, sendo também comum nos quadros de gastrite crónica “activa”. Os polimorfonucleares concentram-se em torno do fundo das criptas, mas infiltram também a lamina propria e o epitélio superficial. Desaparecem rapidamente com a terapêutica de erradicação do Hp.

A infiltração por leucócitos é estimulada por factores bacterianos e por quimocinas produzidas por várias células, incluindo o epitélio gástrico. A activação dos neutrófilos e de macrófagos induz a libertação de ROMs (reactive oxygen metabolites), um dos principais factores da agressão tissular. O stress oxidativo da agressão por ROMs está intimamente ligado à carcinogénese, não tendo no entanto um papel exclusivo.

(5) Inflamação crónica

A infiltração celular crónica por linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e mastócitos, é um achado proeminente da gastrite crónica por Hp, se bem que não seja específico.

Na gastrite associada ao Hp, a resposta inicial traduz-se no aparecimento de macrófagos e mastócitos, as chamadas “células de alarme”, como reacção à entrada de produtos bacterianos e de antigénios na lamina própria. Os mastócitos libertam mediadores vasoactivos, incluindo a histamina, PAP, TNF- α , endotelinas e leucotrienos. O leucotrieno C₄ reduz acentuadamente o fluxo sanguíneo na mucosa, tornando-a mais vulnerável à agressão cloridro-péptica.

A sequência de eventos subsequentes encontra-se sumariada no tema “Infecção pelo *Helicobacter pylori*”.

(6) Atrofia

A atrofia é a perda de tecido glandular, que pode resultar de processos erosivos ou ulcerativos da mucosa, ou de um processo inflamatório prolongado.

A prevalência e severidade da atrofia nos doentes com gastrite crónica aumenta com a idade. Este evento não é consequência da idade per se. A duração da infecção Hp e a sua severidade, são factores predominantes no desenvolvimento da atrofia.

Os fenómenos da atrofia seriam consequência de uma acção directa bacteriana, ou da resposta inflamatória à infecção Hp. A destruição celular pode ser causada por citotoxinas e pela amónia, ou possivelmente também por proteases e ROMs libertados por neutrófilos e outras células inflamatórias. Uma outra causa potencial, é a destruição glandular por mecanismos de autoimunidade.

A prevalência de microorganismos detectáveis no exame histológico vai diminuindo progressivamente com o aumento da atrofia glandular. Vários possíveis mecanismos podem explicar este fenómeno: (1) O Hp coloniza somente o epitélio gástrico, porque

são as únicas células que dispõem de receptores para as adesinas do Hp; as áreas de metaplasia intestinal usualmente presentes em estômagos com atrofia, não têm esses receptores; (2) Glicoproteínas ácidas, especialmente sulfomucinas, segregadas pelo epitélio metaplásico, constituem um meio hostil à colonização pelo Hp; (3) A hipocloridria que resulta da perda de células parietais, é inimiga do Hp. Dos vários mecanismos propostos, a metaplasia intestinal é considerada o principal factor determinante da perda espontânea do Hp.

(7) Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal é um achado frequente na gastrite crônica de qualquer etiologia, e aumenta de prevalência com a idade e a duração da gastrite. A aquisição de células caliciformes é a marca da metaplasia intestinal, bem evidenciada pela técnica de coloração com azul de alciano+PAS, a pH 2.5.

Descrevem-se três tipos de metaplasia intestinal: tipo I, ou metaplasia intestinal “completa”, lembrando a mucosa do intestino delgado; tipo II, ou metaplasia “incompleta”, com células caliciformes contendo sialomucinas; e tipo III, também chamada metaplasia “incompleta” tipo cólico, caracterizada por criptas alongadas, tortuosas e ramificadas, tapetadas por células caliciformes contendo sobretudo sulfomucinas.

Vários estudos evidenciaram que a metaplasia intestinal é mais frequentemente encontrada em doentes Hp-positivos, apesar da tendência para rarefacção ou perda bacteriana na metaplasia extensa.

A prevalência de metaplasia intestinal é mais elevada no antro do que no corpo nos indivíduos infectados, sendo também mais frequente na úlcera gástrica do que na úlcera duodenal ou dispepsia funcional. A metaplasia de tipo I é a mais prevalente na gastrite por Hp. Parece existir sinergia entre o Hp e o refluxo biliar no desenvolvimento de metaplasia intestinal.

Embora a hipótese mais dominante defenda que a metaplasia intestinal é o resultado da exposição a substâncias mutagênicas em meio hipoclorídrico, é possível que represente um fenómeno regenerativo após agressão da mucosa. Dado que o Hp não adere ao epitélio metaplásico, é possível conjecturar que a metaplasia é um mecanismo de defesa contra a infecção. As sulfomucinas são mais resistentes à degradação por enzimas bacterianos, e poderiam manter a eficácia da barreira mucosa. É razoável admitir que o desenvolvimento de metaplasia de tipo I ou II, representa uma alteração regenerativa e de adaptação à infecção Hp, enquanto que o tipo III pode representar uma adaptação à proliferação bacteriana.

Contrariamente à concepção tradicional segundo a qual a metaplasia intestinal tipo III está ligada, histogeneticamente, à displasia e ao carcinoma, é possível, segundo Dixon e outros autores, que essa metaplasia represente uma adaptação epitelial que ocorre paralelamente à acumulação de factores carcinogênicos. Poderia então ser considerada um indicador de risco aumentado de cancro, sem ser em si mesma um precursor pré-maligno directo.

No entanto, há evidência indiscutível que aponta para uma maior correlação entre a

metaplasia de tipo III e o carcinoma gástrico, do que nas outras formas de metaplasia. Na metaplasia de tipo III, o risco de cancro seria 2.7-5.8 vezes maior do que nas situações de metaplasia de tipo I ou tipo II. Por isso, nas populações de alto risco de cancro, recomenda-se a obtenção de biópsias para identificar a metaplasia intestinal de tipo III, que é mais frequente na grande curvatura do antro.

b. Diagnóstico

O diagnóstico da gastrite crónica por infecção Hp é exclusivamente histológico. O exame endoscópico não caracteriza, de forma rigorosa esta entidade. De facto, não há correlação entre os achados histológicos e endoscópicos.

Uma avaliação correcta do quadro de gastrite crónica exige a satisfação das seguintes recomendações:

- (1) Obtenção de cinco biópsias: duas no antro, a cerca de 2-3 cm do canal pilórico, sendo uma da pequena curvatura e outra de grande curvatura; duas no corpo, a cerca de 8 cm do cardia, sendo uma colhida na parede anterior, e outra na parede posterior; e uma quinta na incisura angularis, onde se localizam, de forma consistente, os graus máximos de atrofia e metaplasia intestinal.
- (2) As biópsias do antro, corpo e incisura angularis devem ser separadamente identificadas.
- (3) É essencial informar o anatomopatologista sobre os achados endoscópicos, a história clínica e os locais das biópsias.
- (4) São necessárias colorações especiais para detecção do Hp e da metaplasia intestinal.
- (5) Deve ser avaliada, pelo anatomopatologista, a presença ou ausência de Hp, a inflamação crónica, a actividade dos neutrófilos polimorfonucleares, a atrofia glandular e a metaplasia intestinal. Quando presente, cada um destes parâmetros deve ser graduado numa escala de ligeiro, moderado ou marcado.
- (6) Outras características histológicas que devem ser analisadas: lesão do epitélio de superfície, depleção de muco e erosões; folículos linfóides (encontrados em quase 100% das gastrites associadas ao Hp); hiperplasia das criptas; metaplasia pseudo-pilórica.
- (7) Relativamente à topografia da gastrite crónica, importa avaliar e categorizar o padrão de distribuição. A maioria dos casos evidenciam inflamação crónica mais ou menos difusa, mas em certos casos o processo inflamatório atinge mais o antro do que o corpo, ou vice-versa. Por outro lado, os padrões de atrofia e de metaplasia intestinal, se presentes, devem ser catalogados de multifocais ou difusos.

c. Tratamento

A gastrite crónica activa da infecção Hp permanece assintomática na maioria dos indivíduos infectados. Não existe correlação nem provavelmente ligação, entre a presença e a severidade do processo lesional e as queixas clínicas eventualmente referidas pelo doente. A úlcera péptica desenvolve-se em cerca de um em seis indivíduos infectados. A displasia gástrica, o adenocarcinoma e o linfoma tipo MALT, são eventuais sequelas da infecção, no entanto muito mais raras.

As lesões de gastrite crónica activa, sem atrofia nem metaplasia intestinal, podem reverter após terapêutica de erradicação bem sucedida. No entanto, não existem dados conclusivos quanto à reversibilidade das lesões de metaplasia intestinal e da atrofia, os dois mais prevalentes precursores do carcinoma tipo intestinal.

Tendo em conta estes considerandos, é entendimento actual que o rastreio populacional utilizando testes serológicos, tendo em vista a detecção do Hp e seu tratamento, é uma medida injustificada, no plano científico e económico.

No plano individual, pode admitir-se o rastreio da infecção Hp, e seu tratamento, após análise de alguns factores, designadamente a história familiar de cancro, a história pessoal, a idade, a ansiedade do doente e a existência de queixas dispépticas funcionais refractárias à terapêutica convencional.

B. OUTRAS GASTRITES INFECCIOSAS

O *Helicobacter pylori* é o agente etiológico da grande maioria das gastrites infecciosas no mundo. Outros microorganismos podem, no entanto, induzir uma infecção na mucosa gástrica.

I – INFECÇÕES VIRAIS

Os comuns enterovirus e rotavirus provavelmente não infectam a mucosa gástrica. O vírus do Herpes pode induzir quadros de gastrite em doentes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. No entanto, a única infecção do estômago com características histológicas distintas, é a induzida pelo citomegalovirus (CMV)

Encontra-se evidência da infecção CMV em 40-100% de adultos em várias populações. A prevalência correlaciona-se directamente com a situação socio-económica e com hábitos sexuais. As infecções agudas são frequentemente assintomáticas. Uma vez adquirida a infecção, a evolução é de latência ao longo da vida, sendo a reactivação do vírus e o desenvolvimento de sintomas mais frequentemente observados em doentes com alteração da imunidade.

Macroscopicamente, as hemorragias intramucosas, erosões e ulcerações superficiais caracterizam a agressão da mucosa gástrica pelo CMV. A identificação das células citomegálicas, é evidência inequívoca de infecção tissular. Estas células são usualmente

grandes (25-35 μm) e contêm uma inclusão nuclear proeminente e basofílica, frequentemente rodeada de um halo claro (efeito de “olho de boi”). Estas células estão sempre associadas com o antígeno CMV ou com o CMV-DNA.

A gastrite por CMV encontra-se quase sempre associada a infecções por este agente noutras zonas do tracto gastrointestinal, mais comumente o esôfago e o duodeno. Os doentes com sida apresentam frequentemente esta infecção quando a contagem dos CD4 cai abaixo de 100/mm³. A infecção por CMV também pode ocorrer após transplante de medula, rim ou coração. Por vezes ocorre associação com corticoterapia. No adulto, a doença sintomática traduz-se por dor epigástrica, náuseas, vômitos e febre. Sucodem por vezes complicações: hemorragia, obstrução piloro-bulbar e perfuração gástrica. O exame endoscópico pode revelar-se normal, ou evidenciar achados sugestivos mas não diagnósticos (eritema, hemorragia sub-epiteliais, erosões e ulcerações dispersas). O diagnóstico da gastrite por CMV baseia-se fundamentalmente nos dados do estudo histológico das biópsias, ao detectar as células citomegálicas típicas (sobretudo utilizando a coloração de Genta). Em caso de necessidade, devem utilizar-se técnicas mais sofisticadas: imunofluorescência, hibridização in situ, cultura, PCR.

A gastrite por CMV, no contexto de um quadro de deficiência imunitária, requer frequentemente tratamento. O Ganciclovir e o Foscarnet são os fármacos utilizados.

II - INFECÇÕES BACTERIANAS

Várias bactérias podem desenvolver-se no estômago particularmente em doentes com profunda hipocloridria por gastrectomia parcial, gastrite atrófica ou terapêutica prolongada com IBP ou inibidores H₂. Os microorganismos detectados são os que usualmente habitam na cavidade oral, e raramente induzem processos de gastrite ou infecção clinicamente aparente, salvo em determinadas circunstâncias (isquemia, imunodepressão). Outras bactérias (Micobactérias e *Treponema pallidum*) infectam o estômago durante o decurso de infecções sistêmicas, induzindo lesões peculiares da mucosa gástrica:

Gastrite fleimonosa

É uma gastrite aguda supurada causada por bactérias piogénicas. É uma situação clinicamente rara, mas extremamente perigosa. Caracteriza-se pela presença de extensas áreas de necrose purulenta envolvendo toda a espessura da parede gástrica. Exige terapêutica de emergência, sendo frequentemente necessária a gastrectomia. A mortalidade é elevada.

Infecção gástrica por Micobactérias

Em doentes com tuberculose disseminada, podem detectar-se na mucosa gástrica granulomas necrosados idênticos aos encontrados noutras regiões do organismo. A tuberculose primária do estômago é rara.

Nos doentes com sida, o estômago pode ser infectado pelo *Mycobacterium avium*.

Sífilis gástrica

A gastrite sífilítica é a infecção do estômago pelo *Treponema pallidum*. Usualmente é diagnosticada quando há lesões gástricas da mucosa num doente com evidência serológica de sífilis activa, evidenciando-se o *T. pallidum* no estudo histológico.

Dois tipos de lesões podem ocorrer no estômago: gastrite difusa, com variantes, típicas da fase secundária da doença; e lesões infiltrativas ou massas gástricas, mimetizando o carcinoma, características da fase terciária da sífilis.

A maioria dos doentes com envolvimento gástrico na sífilis secundária, são usualmente assintomáticos. Quando existem sintomas, são inespecíficos: epigastralgias, vômitos e perda de peso. A apresentação clínica de lesões gástricas da sífilis terciária, lembra a do carcinoma gástrico.

O diagnóstico envolve o estudo serológico convencional e o exame histológico das biópsias gástricas, com informação explícita ao anatomopatologista da hipótese diagnóstica, no sentido de serem aplicadas técnicas especiais de identificação do *T. pallidum*. Nas formas terciárias de sífilis gástrica, este organismo usualmente não é detectado. Se a serologia é positiva e as biópsias não confirmam malignidade, justifica-se um tratamento de 8 semanas com penicilina.

II - INFECÇÕES FÚNGICAS E PARASITÁRIAS

A infecção do estômago por *Candida* encontra-se virtualmente limitada à colonização de úlceras ou de erosões preexistentes. O *Histoplasma capsulatum* pode invadir a mucosa gástrica, ainda que raramente, durante um processo de histoplasmose.

O estômago não é a sede preferida para infecções parasitárias. Contudo, protozoários oportunistas e o nemátodo *strongyloides stercoralis* podem raramente infectar a mucosa gástrica de doentes imunodeprimidos ou que apresentam quadros severos de gastrite atrófica e metaplasia intestinal extensa.

2. GASTRITE AUTO-IMUNE

a. Definição

A gastrite auto-imune é um tipo de gastrite crônica atrófica que atinge o corpo e a zona fúndica, sendo caracterizada por uma atrofia severa e difusa das glândulas ácido-pépticas com acloridria. Associa-se usualmente a anticorpos anti-células parietais, a anticorpos anti-factor intrínseco e a deficiência deste factor, com ou sem anemia perniciosa.

A gastrite auto-imune difere da gastrite atrófica severa do *Helicobacter pylori*, pela ausência de colonização do Hp, pela falta de células parietais maduras e por apresentar um infiltrado monomórfico de células linfóides. Contudo, podem existir padrões de transição entre a gastrite atrófica multifocal típica da infecção Hp, e a atrofia difusa da gastrite auto-imune.

b. Patogénese

A célula parietal é o principal alvo da doença. Esta célula possui pelo menos três auto-antígenos: factor intrínseco (FI), citoplasmático (microsômico-canalicular) e antígenos de membrana. Na anemia perniciosa (AP) são detectados anticorpos contra estes três tipos de antígenos, enquanto que na gastrite auto-imune sem AP, só têm sido consistentemente detectados anticorpos anti-parietais (contra os auto-antígenos citoplasmáticos).

Há dois tipos de anticorpos anti-FI: tipo I que bloqueia o local de ligação do complexo FI-cobalamina, impedindo assim a absorção da vit. B12; e o tipo II, que pode impedir o acoplamento do complexo FI-cobalamina ao local usual de ligação no íleo. A prevalência do anticorpo tipo I é de 31-67%, ocorrendo menos frequentemente o anticorpo tipo II, se bem que estudos recentes com ELISA apontem para prevalências mais elevadas.

Os anticorpos séricos anti-FI são principalmente imunoglobulinas IgG. Nos doentes com AP, os tipos I e II encontram-se com mais frequência no suco gástrico do que no soro. Estes anticorpos encontram-se sobretudo nas formas avançadas de gastrite auto-imune. São raramente detectados em doentes com gastrite auto-imune moderada, ou sem evidência de má absorção da vit. B12.

Os principais auto-antígenos das células parietais são as sub-unidades α e β da bomba de prótons (H^+ , K^+ - adenosina trifosfatase), localizadas no sistema canalicular. Nos doentes com AP, detectam-se no soro, pelo método ELISA, anticorpos anti-células parietais em cerca de 93% dos casos. Nos doentes com gastrite crônica atrófica sem AP, essa percentagem situa-se entre 30-60%. Estes anticorpos podem ser detectados também no suco gástrico. Desconhece-se o papel destes auto-anticorpos na génese da gastrite auto-imune. Sabe-se que o seu título declina à medida que desaparecem as células parietais.

Anticorpos anti-células parietais podem ser detectados em endocrinopatias auto-imunes, designadamente na tiroidite de Hashimoto, tirotoxicose, mixedema e hipotireoidismo. Por outro lado, anticorpos anti-tiroideus são detectados em mais de metade dos doentes com AP. Também têm sido detectados anticorpos anti-células parietais na doença de Addison, na diabetes mellitus, no hipoparatiroidismo, no vitiligo, na dermatite herpetiforme, na síndrome de Sjögren e na artrite reumatóide. A prevalência de gastrite auto-imune parece estar aumentada nestas doenças.

Na patogénese da gastrite auto-imune interviriam também, segundo alguns autores, factores de ordem genética. De facto, análises genéticas evidenciaram que o fenótipo A de gastrite presente em doentes com AP, e seus familiares, é transmitido por um único gene dominante.

Há dados que também sugerem uma ligação patogénica entre a infecção Hp e a gastrite auto-imune. De facto, na maioria dos casos de doentes com este tipo de gastrite, detectam-se anticorpos circulantes anti-Hp. Pensa-se, actualmente, que é muito possível a participação da infecção Hp nos estádios iniciais da gastrite auto-imune. A resposta inflamatória iniciada pela infecção Hp, destruiria as células parietais e determinaria a libertação de antigénios dessas células, os quais, em indivíduos geneticamente predispostos, induziriam uma resposta auto-imune.

c. Histopatologia

A principal característica histopatológica da gastrite auto-imune é o envolvimento difuso da mucosa do corpo e da zona fúndica por gastrite crónica atrófica com metaplasia intestinal mínima, e um antro gástrico normal. Este é o padrão típico da fase avançada da doença, associada a AP. Nos estádios iniciais, no entanto, pode ser difícil a distinção com a gastrite atrófica multifocal da infecção Hp.

Reconhecem-se actualmente três etapas no processo de desenvolvimento da gastrite auto-imune: (1) fase inicial, (2) fase florida e (3) fase final.

(1) Fase inicial. É caracterizada por:

- Infiltração densa de toda a lamina propria por células mononucleares, frequentemente com eosinófilos e alguns mastócitos. A infiltração é difusa ou multifocal.
- Destruição parcial de glândulas acido-pépticas por infiltração linfocitária agressiva.
- Metaplasia pseudo-pilórica, substituindo parcialmente as glândulas perdidas.
- Alterações hipertróficas das células parietais residuais.
- Presença, nalguns casos, de colonização Hp focal, com escassa actividade.

(2) Fase florida. É caracterizada por:

- Extensa ou subtotal obliteração e atrofia das glândulas fúndicas.
- Infiltração difusa da lamina propria por células mononucleares (a maioria linfócitos).
- Normal ou reduzida espessura da mucosa, com um relativo incremento do com-

ponente foveolar.

- Extensa hiperplasia das células do colo glandular, combinada com metaplasia pilórica e metaplasia intestinal.

(3) *Fase final.* É caracterizada por:

- Grande redução na espessura da mucosa.
- Hiperplasia foveolar com alongamento e alterações quísticas das criptas, com ou sem pólipos hiperplásicos.
- Não se detectam células parietais e principais, virtualmente desaparecem todas as glândulas ácido-pépticas, ou sofreram metaplasia pilórica, pseudo-pilórica, pancreática ou intestinal.
- O infiltrado inflamatório encontra-se muito reduzido ou ausente, embora ainda possam existir alguns agregados ou folículos linfóides dispersos.
- A muscularis mucosae torna-se três a quatro vezes mais espessa do que o normal.

d. Aspectos Clinicopatológicos

A maioria das manifestações clínicas da gastrite auto-imune resultam da perda das células parietais e principais da mucosa oxíntica, e só se tornam aparentes nas fases florida e final da doença. Os principais aspectos clínicos são:

- 1) *Acloridria.* Dado que esta pode ocorrer durante a fase inicial da doença, com células parietais ainda funcionantes, postula-se um possível papel directo de anticorpos anti-bomba de prótons.
- 2) *Hipergastrinémia.* Os doentes com atrofia fúndica e acloridria exibem níveis muito elevados de gastrinémia basal e pós-prandial, se a mucosa antral está intacta. Em séries publicadas de famílias com AP, a sensibilidade de gastrinémias elevadas (> 100 p mol/L) para o diagnóstico de gastrite auto-imune severa, foi de 82.6% e a especificidade de 97.3%.
- 3) *Perda de Pepsina e Pepsinogénios.* A lesão das células principais ou pépticas induz uma redução da actividade da pepsina no suco gástrico, e dos pepsinogénios no sangue. O achado de um baixo nível do pepsinogénio I (< 20 ng/ml) tem uma sensibilidade de 96.2% e uma especificidade de 97% na detecção de atrofia da zona fúndica, sendo por isso útil no rastreio de indivíduos com gastrite auto-imune.
- 4) *Anemia.* Numa proporção significativa de doentes com gastrite auto-imune, desenvolvem-se quadros de anemia ferropénica ou de AP. A acloridria parece ser o maior factor na patogénese da anemia por carência de ferro, porque o ácido clorídrico é importante na absorção deste oligoelemento. A AP associa-se usualmente a um quadro histológico típico das fases avançadas da gastrite. Contudo a gastrite crónica severa não se associa necessariamente a AP. Nesta situação a

anemia megaloblástica é frequentemente severa, e o diagnóstico é baseado no achado de acloridria, quer basal ou pós-estimulação, níveis baixos de cobalamina no soro (< 100 pg/ml) e um teste de Schilling anormal, que é corrigido pela adição de FI. A anemia responde cabalmente ao tratamento parenteral com vit. B₁₂.

- 5) *Risco aumentado de cancro gástrico.* Os tumores gástricos associados à gastrite auto-imune, são pólipos hiperplásicos ou adenomatosos, carcinomas, linfomas malignos e tumores endócrinos. Os pólipos são detectados em 20-40% dos doentes com AP. Frequentemente são sésseis e múltiplos. Histologicamente, a maioria deles são hiperplásicos mas alguns contêm focos displásicos. A anemia perniciosa é uma doença rara, com uma prevalência inferior a 1% mesmo em doentes com idade superior a 65 anos, em países de alta incidência. Embora o risco de malignização gástrica em doentes com AP seja mais elevado do que na população global, essa pequena população de doentes com AP não contribui, de forma significativa, para a incidência global de cancro gástrico.

3. GASTRITE LINFOCÍTICA

A gastrite linfocítica é uma entidade histopatológica caracterizada por densa infiltração do epitélio gástrico por linfócitos T, a maioria do tipo CD8. Este infiltrado atinge sempre o corpo gástrico e o antro, sendo aqui menos intenso e frequentemente multifocal. Esta infiltração celular pode estender-se ao duodeno.

A densidade linfocítica contrasta com outros tipos de gastrite, onde o número de linfócitos é geralmente baixo, raramente excedendo 10% das células do epitélio de superfície. Vários níveis foram propostos para inclusão de um determinado caso na categoria de gastrite linfocítica; esses números variam entre 20 a 30 linfócitos por 100 células epiteliais.

A lamina propria está envolvida no processo inflamatório e contém linfócitos (CD8 e CD4) em proporções equivalentes, e raras células B e plasmócitos.

A gastrite linfocítica é uma entidade rara com variável distribuição geográfica. Na Europa, representa 1.8-4.5% das doenças gástricas não neoplásicas. Pode surgir na infância, mas é sobretudo um processo que atinge o adulto idoso, sem predomínio de sexo.

Nos países europeus, este tipo de gastrite apresenta-se endoscopicamente, na maioria dos casos, sob a forma de pregas engrossadas com erosões aftóides, usualmente denominada de gastrite varioliforme. Esta relação é clara no que respeita às formas de gastrite linfocítica que atingem o corpo e a zona fúndica, mas já não existe correlação quando a gastrite varioliforme atinge exclusivamente o antro. Neste caso não existe usualmente gastrite linfocítica, mas sim gastrite crónica ou reactiva.

A doença celíaca pode manifestar-se no estômago sob a forma de gastrite linfocítica.

Também tem sido reportado que este tipo de gastrite se associa à doença de Ménétrier. Há controvérsia neste ponto.

Ao contrário da gastrite crônica do Hp, a gastrite linfocítica pode originar um quadro sintomático severo, com dor, anorexia e perda de peso, sugerindo por vezes um processo maligno. Nalguns casos, ocorre uma gastroenteropatia exsudativa, originando edema e hipoproteinemia.

Embora possa ocorrer cura espontânea, o processo assume usualmente uma feição crônica. Os tratamentos mais positivos têm sido obtidos com inibidores da bomba de prótons.

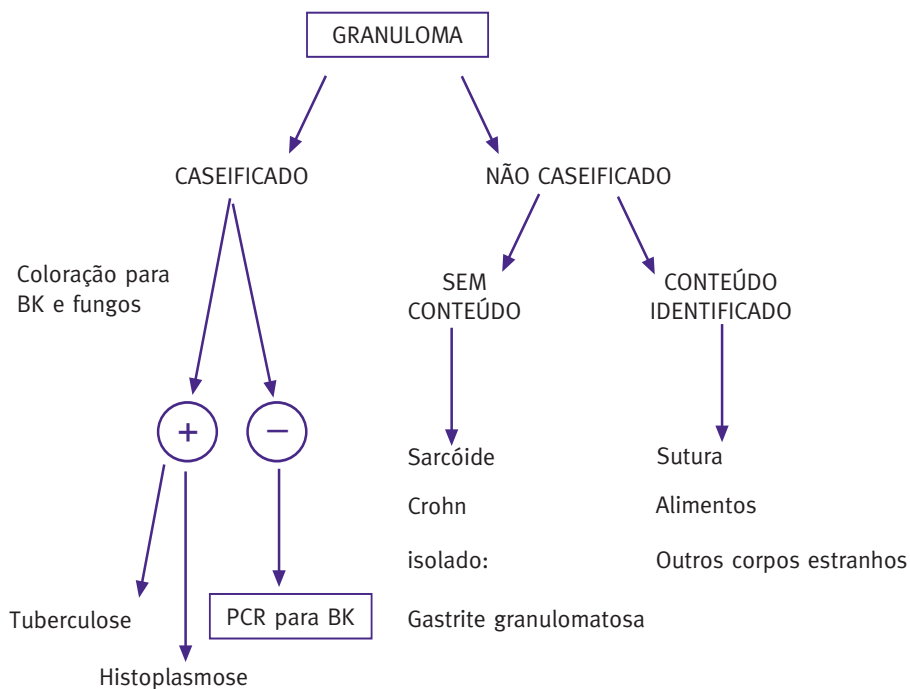
A etiopatogenia da gastrite linfocítica é ainda obscura. Processo alérgico ? Reacção imune contra antígenos luminais (gluten ?) Efeito da infecção Hp?

4. GASTRITE GRANULOMATOSA

No quadro seguinte indicam-se as principais condições que podem originar granulomas na mucosa gástrica:

POSSÍVEIS CAUSAS DE GRANULOMAS NA MUCOSA GÁSTRICA	
<ul style="list-style-type: none"> • CAUSA INFECCIOSA <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteriana</i> <ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose - Sífilis - Doença de Whipple - Helicobacter pylori • <i>Fúngica</i> <ul style="list-style-type: none"> - Histoplasmose • <i>Parasitária</i> <ul style="list-style-type: none"> - Anisakiasis - Estrongiloidíase • CORPOS ESTRANHOS <ul style="list-style-type: none"> • <i>Suturas</i> • <i>Alimentos</i> • <i>Xantogranuloma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • TUMORES <ul style="list-style-type: none"> • <i>Carcinoma</i> • <i>Linfoma</i> • <i>Granuloma de plasmócitos</i> • DOENÇA GRANULOMATOSA DE ETIOLOGIA DESCONHECIDA <ul style="list-style-type: none"> • <i>Vasculite de causa imune</i> • <i>Granulomatose de Wegener</i> • <i>Doença de Crohn</i> • <i>Sarcoidose</i> • <i>Gastrite granulomatosa isolada</i>

Embora a identificação de um granuloma na mucosa gástrica seja usualmente fácil, é por vezes muito difícil, ou mesmo impossível definir a etiologia do granuloma. De acordo com Genta, o seguinte algoritmo pode auxiliar na abordagem diagnóstica dos granulomas da mucosa gástrica:



- Avaliação da mucosa circundante para:
 - Gastrite
 - Evidência de infecção
 - Neoplasia
- Obter história clínica

5. GASTRITE / GASTROPATIA REACTIVA

A gastrite ou gastropatia reactiva, é uma das lesões mais comuns do estômago, no entanto ainda não correctamente valorizada . Porque as células inflamatórias são usualmente um componente menor do processo histológico, alguns autores preferem designar esta entidade de gastropatia reactiva.

O padrão histológico da gastrite reactiva foi descrito pela primeira vez no estômago operado de gastrectomia parcial por úlcera, sendo explicado pela ocorrência de refluxo duodenogástrico. No entanto, apurou-se entretanto que outras causas podem induzir um padrão histológico similar.

Histopatologia

As características histopatológicas mais distintivas da gastrite ou gastropatia reactiva são:

- Depleção da mucina do epitélio de superfície e das criptas.
- Hiperplasia foveolar, conferindo à mucosa uma aparência viliforme.
- Núcleos proeminentes, hipercromáticos, que ocupam grande parte das células.
- A lesão epitelial pode progredir para erosões ou úlceras.
- Edema e vasodilatação na lamina propria, consequência provável da libertação de histamina.
- Hiperplasia fibromuscular (fibras lisas).
- Pobreza de células inflamatórias (daí a designação de gastropatia).

Etiologia

As condições que podem evidenciar alterações de gastropatia reactiva são:

- Refluxo duodenogástrico
- Consumo de aspirina e AINEs
- Álcool
- Distúrbios vasculares (choque, isquemia, stress)
- Radio e quimioterapia
- Causa idiopática

O refluxo duodenogástrico e o consumo de AINEs são as causas mais frequentes.

Refluxo duodenogástrico

- Os ácidos biliares e os componentes do suco pancreático, sobretudo a tripsina, podem causar lesões da mucosa gástrica com características histopatológicas de gastrite reactiva (ou química). Existe uma relação entre a concentração dos ácidos biliares no estômago, a cinética celular e a hiperplasia das criptas.
- O quadro histológico de refluxo duodenogástrico não se correlaciona com achados clínico-endoscópicos. No doente pós-gastrectomizado a síndrome da gastrite por refluxo biliar é caracterizada por dispepsia pós-prandial, náuseas e vômitos. Há uma correlação muito fraca entre estes sintomas subjectivos, os achados endoscópicos, a severidade das alterações histológicas e a quantidade de ácidos biliares no coto gástrico.

Aspirina e AINEs

- A utilização crónica destes fármacos pode induzir lesões de gastropatia reactiva, eventualmente complicadas de erosões ou úlceras, que podem sangrar ou perfu-

rar.

- Tem sido estimado que nos doentes que consomem cronicamente AINEs, as erosões gástricas surgem em 40-50% dos casos, enquanto que as úlceras pépticas se desenvolvem em mais 15-20%. Os doentes com consumo crónico dos AINEs tradicionais, têm um risco 4 vezes maior de desenvolverem uma úlcera gástrica, 2.5 vezes maior de terem uma hemorragia digestiva alta, e ainda um maior risco de morte por estas complicações. A incidência destas complicações é maior no doente idoso, no sexo feminino, no doente debilitado, nos que apresentam história prévia de diátese ulcerosa e nos doentes que tomam anticoagulantes ou corticóides em dose elevada.
- No doente que consome regularmente aspirina ou AINEs anti-COX₁, a gastropatia reactiva é detectada em 10-45% dos doentes. Estas alterações representariam um processo de adaptação gástrica aos efeitos lesivos destes fármacos na mucosa superficial.
- Como veremos noutro capítulo (ver “Úlcera péptica”), a patofisiologia das lesões gástricas por AINEs é complexa, resultando da acção de efeitos locais e sistémicos.

6. GASTROPATIAS VASCULARES

As gastropatias vasculares são caracterizadas por anomalias dos vasos da mucosa gástrica com escassa ou nula inflamação. As mais importantes gastropatias vasculares são as ectasias antrais (watermelon stomach syndrome) e a gastropatia hipertensiva portal.

A. ECTASIAS VASCULARES ANTRAIS (ESTÔMAGO “em melancia”)

Esta síndrome ocorre mais frequentemente no sexo feminino e no doente idoso. A apresentação clínica consiste em hemorragias ocultas (80-90%), melena (8%) e hematemese (3%). Cerca de 60% dos doentes requerem transfusão de sangue.

A gastrite atrófica, a acloridria, a hipergastrinémia e a anemia perniciosa associam-se frequentemente a esta síndrome.

Também tem sido descrita a associação desta síndrome de ectasias vasculares antrais com doenças auto-imunes e do tecido conectivo.

É controversa a relação desta síndrome com a doença hepática. Segundo alguns trabalhos, 18-40% dos quadros endoscópicos de “estômago em melancia” estão associados a doença hepática crónica. Alguns investigadores defendem que a síndrome do “estômago em melancia” em doentes com hipertensão portal, é uma variante da gas-

tropatia hipertensiva portal. Outros autores no entanto assumem que se trata de duas entidades separadas e distintas, com diferente patogênese, se bem que possam coexistir.

A característica mais peculiar desta síndrome de ectasias vasculares antrais, é o aspecto endoscópico. Na referencia original de Jabbari et al., pode ler-se “o aspecto endoscópico dos doentes era uniforme e notavelmente característico. Observavam-se pregas antrais longitudinais convergindo para o piloro, contendo colunas visíveis de vasos ectasiados, avermelhados e tortuosos”. Porque estas colunas longitudinais colectivamente lembravam os vergões da melancia, Jabbari et al. designaram este quadro endoscópico de “watermelon stomach”.

Desconhece-se ainda a patogênese desta síndrome. Para alguns autores, resultaria da contracção muscular acentuada do antro, predispondo à obstrução venosa e subsequente formação de ectasias vasculares. O prolapso da mucosa antral através do piloro, seria igualmente factor predisponente. Ainda para outros investigadores, a hipergastrinémia desempenharia um papel no desencadear desta síndrome.

Histologicamente, os quadros de ectasia vascular antral do estômago, também chamados de GAVE (gastric antral vascular ectasia) caracterizam-se pela existência de capilares muito dilatados na lamina propria, a maioria deles com trombos de fibrina. As células inflamatórias são escassas, e existe hiperplasia fibromuscular, com expansão das fibras musculares lisas da muscularis mucosae para a lamina superficial.

Nas formas ligeiras, o tratamento marcial e eventuais transfusões controlam a situação. Alguns autores propugnam a corticoterapia ou a associação estrogénios/progesterona. Nas formas mais graves, dependentes de transfusões repetidas, recorre-se actualmente à terapêutica hemostática endoscópica e, raramente, à antrectomia.

B. GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL

Vários estudos endoscópicos reportam uma incidência de 30-40% de hemorragias com sede gástrica em doentes com hipertensão portal e varizes esofágicas. A gastrite hemorrágica tem sido postulada como manifestação de hipertensão portal severa associada a hepatopatia crónica avançada.

Em 1985, Mc Cormack et al. descreveram os achados clínicos, endoscópicos e histológicos de 127 doentes com hipertensão portal. 51% dos doentes tinham “gastrite” classificada em dois grandes grupos, de acordo com a classificação endoscópica proposta por Taor et al.:

Gastrite ligeira

1. Rash tipo “escarlatina”
2. Eritema superficial nas pregas, simulando vergões.
3. Padrão em mosaico, com reticulado fino separando áreas de mucosa edemaciada e eritematosa, lembrando “pele de serpente”.

Gastrite severa

1. Máculas vermelho cereja disseminadas.
2. Gastrite hemorrágica difusa.

As formas endoscópicas de “gastrite” ligeira raramente sangram. Pelo contrário, as formas de “gastrite” severa podem complicar-se de hemorragias clinicamente significativas.

A presença de gastropatia hipertensiva portal não se correlaciona com a severidade da hipertensão portal ou com a severidade da doença, avaliada pela classificação de Child.

Não existe evidência de que esta gastropatia ocorra mais frequentemente em situações de hipertensão de origem cirrótica vs não-cirrótica.

A presença de gastropatia tem sido observada mais frequentemente após escleroterapia.

O risco de hemorragia na gastropatia hipertensiva portal correlaciona-se essencialmente com a sua severidade endoscópica. Numa conferencia de consenso recente concluiu-se que o padrão em mosaico, que é sobretudo mais prevalente no corpo e na zona fúndica do estômago, embora seja o sinal endoscópico mais fiável de gastropatia hipertensiva ligeira, tem um baixo risco de hemorragia. Pelo contrário, as manchas vermelhas, especialmente se difusas, traduzem uma gastropatia severa, com elevado risco de hemorragia.

Em contraste com o estômago “em melancia”, as alterações histológicas da gastropatia hipertensiva portal são mais proeminentes na zona proximal do estômago do que na zona distal. Além disso, as alterações vasculares localizam-se em vasos mais profundos, a nível da submucosa, pelo que as biópsias não chegam a atingir muitas vezes essas alterações. As pequenas veias e os capilares apresentam graus variáveis de dilatação, irregularidade e tortuosidade, por vezes com espessamento da parede. Para efeito de definição histológica da gastropatia hipertensiva portal, o achado de dilatações capilares na mucosa superficial não tem significado, uma vez que pode verificar-se em indivíduos normais.

Tem sido ensaiada a terapêutica com propranolol na prevenção e no tratamento das complicações hemorrágicas da gastropatia hipertensiva portal. Os resultados são controversos. A terapêutica hemostática endoscópica também tem sido utilizada bem

como o TIPS (shunt transjugular intra-hepático porto-sistêmico). A descompressão cirúrgica portal é eficaz na prevenção da recorrência hemorrágica, segundo vários trabalhos.

REFERÊNCIAS

- Yardley JH, Hendrix TR. *Gastritis, duodenitis, and associated ulcerative lesions*. In: Yamada T, ed. Textbook of Gastroenterology. J.B Lippincott Co. 1995: 1456-1493.
- Weinstein WM. *Other types of gastritis and gastropathies*. In: Feldman M, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and liver disease. W.B. Saunders Co 1998: 711-732.
- Riddell RH, Guindi M. *The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastro-intestinal tract*. Best Practice & Research Clin Gastroenterol. 2001; 15 (2): 191-210.
- Graham DY, Genta RM, Dixon M, eds. *Gastritis*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Schultze V, Hackelsberger A, Günther T et al. *Differing patterns of Helicobacter pylori gastritis in patients with duodenal, prepyloric, and gastric ulcer disease*. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 137-142.
- Wallace JL. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years*. Gastroenterology 1997; 112: 1000-1016.
- Cryer B, Kimmey MB. *Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med 1998; 105 (1B): 20 S-30S.
- Rubin CE. *Are there three types of Helicobacter pylori gastritis?* Gastroenterology 1997; 112: 2108-2110.
- Sofia C, Freitas D, Monteiro JG. *Alcoolismo e gastrite crônica*. Rev. Gastroenterol 1992; 9 (41): 99
- Sanguino JABC. *Erosões gástricas e duodenais crônicas*. Tese de doutoramento. Lisboa 1994.
- Macías F, Sequeira C, Freitas D et al. *Reações adversas gastrintestinais dos anti-inflamatórios não esteróides*. Rev. Port Reumat e Patol. Osteo-Articular 2000; 11: 2905-2921.
- Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F et al. *Associação entre os genótipos de Helicobacter pylori e o desenvolvimento de gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal*. Primeiros resultados de uma acção de rastreio. GE J Port. Gastroenterol. 2000 ; 7 : 138-146.
- Chaves P, Fernando A, Carneiro F et al. *Displasia gástrica. Conceito e classificação*. GE J. Port. Gastroenterol. 1997 ; 4 : 53-62.
- Wallace JL. *Pathogenesis of NSAID – indução gastroduodenal mucosal injury*. Best Pract & Res. Clin Gastroenterol. 2001; 15 (5): 691-704.
- Aalylkke C, Lauritsen K. *Epidemiology of NSAID – related gastroduodenal mucosal injury*. Best Pract & Res. Clin Gastroenterol. 2001; 15 (5): 705-722
- Bazzoli F, De Luca L, Graham DY. *Helicobacter pylori infection and the use of NSAIDs*. Best Pract Res. Clin Gastroenterol. 2001; 15 (5): 775-786.
- Pina Cabral JE, Portela F, Freitas D et al. *Lesões gástricas difusas na hipertensão portal*. Rev. Gastroenterol. 1993; X: 141-150.
- Carrilho Ribeiro L. *Reações adversas gastrintestinais dos anti-inflamatórios não esteróides*. Rev. Gastroenterol. & Cir 2000; XVII: 55-64.
- Romãozinho JM. *Gastrite crônica e cancro do estômago. Contribuição para o estudo da sua relação (Ed. do autor)*. Tese de doutoramento, Coimbra 1990.
- Bordalo O. *Álcool e tubo digestivo*. Rev. Gastroenterol. 1986; 13 (Supl.): 1-24.
- Vasconcelos Teixeira, A. *Anti-inflamatórios e mucosa gástrica*. Ed. do Autor. Porto, 1984.
- Graham DY. *Community acquired acute Helicobacter pylori gastritis*. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;15(12):1353-5.
- Satoh K. *Does eradication of Helicobacter pylori reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):829-35.
- Zarrilli R, Ricci V, Romano M. *Molecular response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori-induced cell damage*. Cell Microbiol. 1999 Sep;1(2):93-9.
- Nagura H, Ohtani H, Sasano H, Matsumoto T. *The immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and Helicobacter pylori-infected chronic active gastritis*. Roles of the mucosal immune system. Digestion. 2001;63 Suppl 1:12-21.
- McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology*. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):687-703.
- Alderuccio F, Toh BH. *Immunopathology of autoimmune gastritis: lessons from mouse models*. Histol Histopathol. 2000 Jul;15(3):869-79.
- Genta RM. *A year in the life of the gastric mucosa*. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):252-4.
- Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. *The causative H+/K+ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis*. Immunol Today. 2000 Jul;21(7):348-54.
- Vesoulis Z, Lozanski G, Ravichandran P, Esber E. *Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review*. Mod Pathol. 2000 May;13(5):591-6.
- Madura JA. *Primary bile reflux gastritis: which treatment is better, Roux-en-Y or biliary diversion?* Am Surg. 2000 May;66(5):417-23.
- Smith VC, Genta RM. *Role of Helicobacter pylori gastritis in gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric neoplasia*. Microsc Res Tech. 2000 Mar 15;48(6):313-20.
- Goldblum JR. *Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia: Helicobacter pylori, gastroesophageal reflux disease, or both*. Dig Dis. 2000;18(1):14-9.
- Price AB. *Classification of gastritis--yesterday, today and tomorrow*. Verh Dtsch Ges Pathol. 1999;83:52-5.
- Tytgat GN. *Ulcers and gastritis*. Endoscopy. 2000 Feb;32(2):108-17.
- Spechler SJ. *The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction*. Gastroenterology. 1999 Jul;117(1):218-28.
- Taha AS. *Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and Helicobacter pylori infection*. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Supp: 1: 523-6.

SECÇÃO II - ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO VII

DISPEPSIA

- 1. Conceito**
- 2. Epidemiologia**
- 3. Clínica**
- 4. Patologia**
- 5. Abordagem do Doente Dispéptico**

1. CONCEITO

Dispepsia é um termo de raiz grega que significa literalmente “má digestão”.

Numerosas definições de dispepsia têm sido propostas. Na reunião multinacional de consenso realizada em Roma (Roma II, 1999), foi aceite a seguinte definição, actualmente a mais consagrada: “*Dispepsia é uma dor ou desconforto centrados no abdómen superior*”. A dor localizada no hipocôndrio direito ou esquerdo não é considerada representativa de dispepsia. Quanto ao significado de desconforto, traduz a existência de uma sensação subjectiva e desagradável, caracterizada por saciedade precoce, enfartamento, distensão ou náusea.

Estes sintomas dolorosos ou desconfortáveis podem ser intermitentes ou contínuos, e podem estar ou não relacionadas com as refeições. Entendeu-se nessa reunião de consenso que o tempo de duração da dispepsia não deve entrar na sua definição.

Numa perspectiva etiológica, os doentes com dispepsia podem ser subdivididos em três principais categorias:

- (1) Doentes com uma causa identificada para os sintomas, isto é, com uma explicação estrutural ou bioquímica para as queixas dispépticas (por exemplo, úlcera péptica). É a denominada *dispepsia orgânica*.
- (2) Doentes com anomalias patofisiológicas ou microbiológicas identificadas mas de relevância clínica incerta (por ex. gastrite por *Helicobacter pylori*, duodenite histologicamente definida, litíase vesicular, hipersensibilidade visceral, dismotilidade gastroduodenal).
- (3) Doentes sem explicação identificada para os sintomas

Os doentes das categorias 2 e 3, que não evidenciam alterações estruturais ou bioquímicas relacionadas indiscutivelmente com os sintomas, têm a chamada *dispepsia funcional*. Esta designação é preferível à de dispepsia não ulcerosa, uma vez que os doentes com dispepsia funcional podem apresentar sintomas não sugestivos de úlcera péptica, e esta não é a única entidade a excluir nos doentes com dispepsia funcional.

De acordo com a reunião de consenso de Roma, a dispepsia funcional define-se da seguinte forma:

- (1) Dispepsia persistente, ou recorrente, durante pelo menos 12 semanas, que não necessitam de ser consecutivas, nos últimos 12 meses; e
- (2) Não evidência de doença orgânica (incluindo o exame endoscópico) que seja a explicação provável dos sintomas; e
- (3) Não evidência de cólon irritável como causa da dispepsia.

2. EPIDEMIOLOGIA

Há consideráveis variações na estimativa de prevalência da dispepsia, parcialmente explicáveis pelas definições utilizadas nos vários estudos. Alguns autores incluíram a azia, por exemplo, nos seus rastreios de base populacional, e outros não. No cômputo geral, estima-se que 15-20% da população padece de dispepsia no decurso de um ano, e essa cifra sobe para 40% se se incluir a população com azia como sintoma predominante. A dispepsia compreende pelo menos 5% das consultas no ambulatório.

É importante sublinhar que cerca de 30% dos indivíduos com dispepsia, referem também sintomas de cólon irritável.

A prevalência de dispepsia é similar nos sexos masculino e feminino, e segundo alguns estudos tenderia a diminuir com a idade.

Permanece controversa a relação entre a dieta, o tabagismo, o álcool, a utilização de AINE's e a dispepsia.

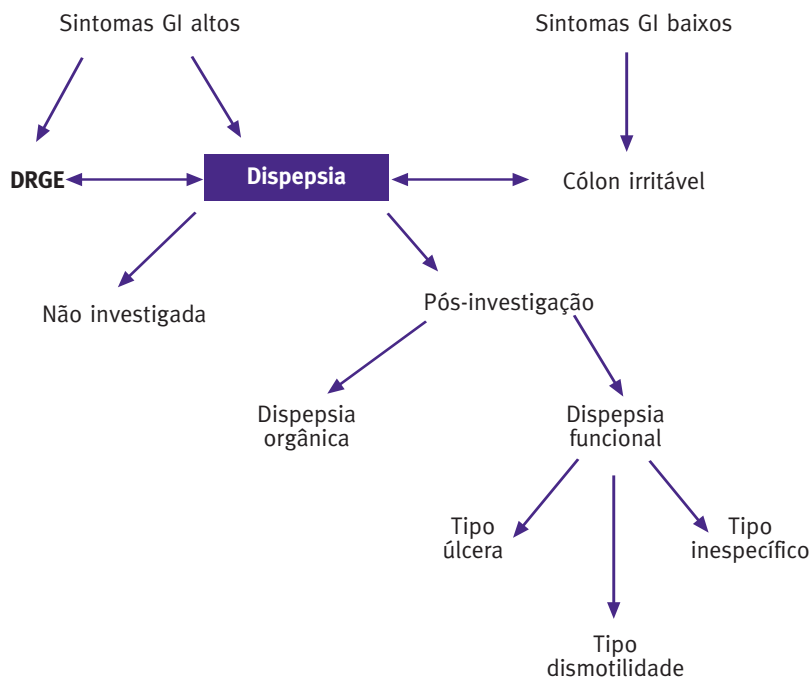
Em cerca de 50% dos doentes com dispepsia, a avaliação clínica e os meios complementares de diagnóstico não identificam uma causa estrutural ou bioquímica para os sintomas. Isto é, pelo menos 50% dos doentes com dispepsia têm um quadro clínico de dispepsia funcional. Segundo alguns autores, essa estimativa peca por defeito (Bytzer et al, 1994).

Há menos dados na literatura sobre a incidência da dispepsia. Segundo Lock III (1998), cerca de 10% da população apresenta queixas dispépticas no decurso de 1 ano.

3. CLÍNICA

A. Introdução

Extraído do documento final da reunião de consenso de Roma, apresentamos o gráfico seguinte, na introdução a este capítulo sobre a apresentação clínica da dispepsia, e sua interrelação com outras entidades nosológicas do tracto digestivo:



Decorre deste gráfico, que a apresentação clínica da dispepsia depende, em primeiro lugar, da sua natureza orgânica ou funcional. Em segundo lugar, podem coexistir quadros de dispepsia e de cólon irritável ou DRGE, tornando mais complexo o espectro clínico.

O quadro clínico da dispepsia orgânica, depende da causa em jogo. Não vamos escalar este tópico, nesta exposição sobre dispepsia. Importa no entanto sublinhar quais as causas mais ou menos comuns de dispepsia orgânica, que devem ser equacionadas no diagnóstico diferencial da dispepsia:

CAUSAS ORGÂNICAS DE DISPEPSIA

Causas Gastrointestinais

- *Causas comuns:*
 - Úlcera péptica crônica
 - Litíase biliar
 - Fármacos: AINE's, aspirina, compostos de ferro, digoxina, teofilina, antibióticos, potássio, e outros
- *Causas menos comuns ou raras:*
 - Neoplasia maligna do estômago
 - Gastroparésia diabética
 - Isquemia mesentérica crônica
 - Pancreatite crônica
 - Tumor maligno do pâncreas
 - Cirurgia gástrica
 - Doenças do tracto digestivo baixo (ex. cancro do cólon)
 - Obstrução intermitente do intestino delgado
 - Doenças infiltrativas do estômago (ex. Crohn, sarcoidose)
 - Doença celíaca

Causas não Gastrointestinais (raras)

- Dor cardíaca
- Distúrbios metabólicos (ex. urémia, hipocalcemia, hipotireoidismo)
- Síndromes da parede abdominal

COMENTÁRIOS

A úlcera péptica está presente em cerca de 15-25% dos casos de dispepsia referida pela primeira vez. Infelizmente, os sintomas não permitem a distinção entre úlcera péptica e dispepsia funcional, nem entre úlcera gástrica ou duodenal. Está por esclarecer a origem dos sintomas dispépticos recorrentes que podem surgir após a cicatrização da úlcera e a erradicação do *Helicobacter pylori*.

O carcinoma gástrico é causa de 1-3% dos casos de dispepsia. Embora os cancros avançados apresentem habitualmente sintomas de alarme que obrigam a investigação apropriada, os carcinomas iniciais do estômago apresentam usualmente um quadro sintomático indistinguível nomeadamente da úlcera péptica ou da dispepsia funcional.

A cólica biliar da colelitíase tem características peculiares que a distinguem de outras doenças orgânicas ou da dispepsia funcional. Quando não ocorre cólica biliar, não existem diferenças nos padrões de dispepsia entre grupos com ou sem litíase. Cerca de um terço dos doentes operados, continuam a referir sintomas abdominais. Desconhece-se a razão da síndrome pós-colecistectomia (na ausência de lesão orgâ-

nica).

As doenças pancreáticas são causa rara de dispepsia nos doentes que aparecem com sintomas pela primeira vez. A isquemia mesentérica crônica não é usualmente considerada, enquanto não são excluídas causas mais comuns de dor abdominal, perda de peso e dispepsia. Em 50% dos casos de diabetes de tipo I ou II, detectam-se anomalias no estudo cintigráfico do esvaziamento gástrico. A gastroparésia diabética traduz-se por náuseas, vômitos, distensão, dor, perda de peso e saciedade precoce. Este quadro pode confundir-se com o da dispepsia funcional tipo dismotilidade.

B. Clínica da Dispepsia Funcional

De acordo com o consenso de Roma II, a dispepsia funcional pode dividir-se clinicamente em três grupos: tipo úlcera, tipo dismotilidade e tipo inespecífico.

Dispepsia funcional tipo úlcera

- A queixa predominante é a dor centralizada no abdômen superior.
- A dor é bem localizada no epigastro, pode ser aliviada por alimentos (em mais de 25% dos casos), é frequentemente aliviada por anti-ácidos ou inibidores da secreção ácida, ocorre frequentemente antes das refeições e por vezes acorda o doente durante o sono.
- A dor é periódica com remissões e recidivas (períodos de pelo menos 2 semanas sem dor, intervalando com períodos de semanas ou meses com dor).

Dispepsia funcional tipo dismotilidade

- A dor não é o sintoma predominante, mas sim o desconforto no abdômen superior.
- O desconforto deve ser crônico e caracterizado por três ou mais dos seguintes sintomas:
 - Saciedade precoce
 - Enfartamento pós-prandial
 - Sensação nauseosa e/ou vômito recorrente
 - Sensação de distensão na parte alta do abdômen (não acompanhada de distensão visível)
 - Desconforto frequentemente agravado por alimentos

Dispepsia de tipo inespecífico

- Quadro de dispepsia não enquadrável nos tipos anteriores.

Os critérios de Roma eliminaram do espectro clínico da dispepsia funcional, o chamado tipo refluxo, por se entender que os doentes que apresentam azia como queixa dominante, devem integrar a doença do refluxo gastro-esofágico. Muitos deles têm

DRGE sem esofagite, mas a pH-metria das 24 horas revela anomalias consonantes com DRGE, nomeadamente tempos de exposição ao ácido superiores aos detectados em doentes com dispepsia funcional.

Como já referimos, pelo menos 30% dos doentes com dispepsia funcional apresentam simultaneamente queixas de cólon irritável. Apesar de se ter postulado que a dispepsia funcional não seria senão um sub-tipo de cólon irritável, aceita-se actualmente que se trata de duas entidades distintas, com base na análise dos sintomas e nas diferenças nos registos da motilidade intestinal.

Relativamente aos três tipos de dispepsia funcional aceites no consenso de Roma, questiona-se muito a sua utilidade na rotina clínica. De facto, e em primeiro lugar, existe considerável sobreposição em termos de sintomas entre os sub-tipos propostos, com muitos doentes (até 50%) enquadráveis em mais do que uma categoria. Além disso, doentes com sintomas de dispepsia apresentam frequentemente sintomas compatíveis com outras entidades, especialmente a síndrome do cólon irritável. Em segundo lugar, a patogénese dos sintomas dispépticos é multifactorial. Uma anomalia numa simples função pode originar múltiplos sintomas, e os vários sub-tipos considerados não evidenciam em geral uma correlação estreita com a patofisiologia subjacente. Em terceiro lugar, os vários complexos sintomáticos dos sub-grupos propostos, não podem ser diferenciados com base em características fisiológicas próprias ou na resposta a agentes terapêuticos.

C. Poder Disceiminativo da História Clínica

É essencial obter uma história clínica apurada no doente dispéptico, no sentido de tentar encontrar dados que propiciem uma orientação quanto à abordagem diagnóstica e terapêutica de cada caso.

Os aspectos específicos da história clínica de maior relevância para a prossecução desse objectivo, são os seguintes:

- Presença de sintomas de “alarme”:
 - Anemia ou outra evidência de hemorragia (taquicardia, hipotensão, sangue nas fezes)
 - Dor severa ou persistente
 - Odinofagia
 - Disfagia
 - Vômitos persistentes ou recorrentes
 - Anorexia
 - Perda de peso
- Primeira apresentação de dispepsia ou de alterações de sintomas em doentes com idade superior a 40 anos

- História prévia de úlcera péptica
- Úlcera péptica actual ou evidência recente de hemorragia digestiva (hematemeses ou melenas)
- Consumo de AINE's e de aspirina
- ? Outros factores de risco:
 - Consumo pesado de tabaco
 - Abuso de álcool
- História familiar de úlcera péptica ou de cancro gástrico
- No exame físico, achados de: hepatomegália, esplenomegália, massa abdominal, linfadenopatia, sinais de anemia ou icterícia, sopro abdominal.

A existência, na história clínica, de um ou mais destes achados, implica a obrigação de prosseguir o estudo do doente, nomeadamente com exame endoscópico, no sentido de identificar a causa da dispepsia.

4. PATOFISIOLOGIA DA DISPEPSIA FUNCIONAL

No momento actual, postula-se que a causa da dispepsia funcional é multifactorial. As principais hipóteses etiopatogénicas ou fisiopatológicas encontram-se indicadas no quadro seguinte:

CAUSAS DA DISPEPSIA FUNCIONAL	
<ul style="list-style-type: none"> • Fisiologia gástrica • Disfunção motora • Nocicepção • Disfunção do SNC • Psicológica • Factores ambientais 	<ul style="list-style-type: none"> • Secreção ácida ↑ • Esvaziamento gástrico ↓ • Percepção visceral da distensão ↑ • Sensibilidade à serotonina ↑ • Stress, conflito, agressão ↑ • H. pylori, tabagismo ↑

A. Secreção Ácida Gástrica

Vários estudos examinaram a secreção ácida em doentes com dispepsia funcional. Alguns autores não encontraram diferenças entre os débitos basal e pos-pentagastrina, em doentes dispépticos v. controlos. El-Omar et al (1995) verificaram que o débito ácido dos doentes com dispepsia funcional se aproximava do registado em doentes com úlcera duodenal, e se afastava do apurado no grupo de controlo, após estimulação da secreção ácida com um peptídeo libertador de gastrina (GRP).

Analisando os estudos que procuraram examinar os efeitos da medicação anti-secretora nos sintomas da dispepsia funcional, constata-se que os antiácidos não são superiores ao placebo, enquanto que os inibidores H₂ e sobretudo os inibidores da

bomba de prótons são eficazes num sub-grupo de doentes. Essa eficácia traduz-se numa vantagem sobre o placebo de, pelo menos, 20%.

Os estudos que procuraram analisar a sensibilidade da mucosa duodenal ao ácido, mediante a sua instilação local, revelam que existe um sub-grupo de doentes que são anormalmente sensíveis ao ácido clorídrico.

B. Disfunção Motora

Estudos manométricos revelaram a existência de hipomotilidade antral, interdigestiva e/ou pós-prandial, em doentes com dispepsia funcional, em percentagens que chegaram a atingir os 50%. Estudos manométricos recentes antro-jejunais, evidenciaram anomalias motoras nos períodos interdigestivo (71%) e pós-prandial (78%).

Anomalias da actividade mioelétrica antral têm sido associadas a náuseas, e a outros sintomas dispépticos. A regularização dessa actividade mioelétrica acompanha-se, nalguns estudos, de melhoria do quadro sintomático.

Em 30-80% dos doentes com dispepsia funcional, vários trabalhos evidenciam a existência de atraso no esvaziamento gástrico de alimentos sólidos, atraso menos marcado no esvaziamento de líquidos.

Estudos recentes evidenciaram uma distribuição anómala dos conteúdos gástricos em dispépticos funcionais, caracterizada por esvaziamento rápido do estômago proximal e uma súbita e prolongada distensão no antro. Um outro trabalho evidenciou a existência de um tônus gástrico proximal extremamente elevado após as refeições. O deficiente relaxamento gástrico pós-prandial seria causa de saciedade precoce no doente dispéptico.

Apesar da elevada prevalência de anomalias motoras gastrointestinais detectadas na maioria dos estudos, ainda não foi estabelecida uma relação convincente entre esses distúrbios e os sintomas dispépticos.

Está ainda por esclarecer a relação entre as perturbações motoras que têm sido identificadas, o sistema nervoso central, a hipersensibilidade visceral e a infecção pelo *Helicobacter pylori*.

No quadro seguinte, resumem-se os dados a favor e contra uma relação entre a dismotilidade gastrointestinal e os sintomas da dispepsia funcional.

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISMOTILIDADE GASTROINTESTINAL E DISPEPSIA FUNCIONAL (DF)	
A FAVOR	CONTRA
<p>Os padrões mioelétricos contrácteis e de trânsito são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invariavelmente anormais na DF (em média) • Geralmente normais em síndromes do intestino baixo • Geralmente normais em doentes com distúrbios da personalidade 	<p>Os padrões mioelétricos contrácteis e de trânsito são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nunca anormais em todos os doentes com DF • Não necessariamente temporalmente ligados a sintomas • Caracterizados por muito baixa especificidade

C. Hipersensibilidade Visceral

Existe evidência de alterações na percepção de estímulos viscerais no doente com dispepsia funcional.

Vários estudos revelaram que estes doentes evidenciam uma hipersensibilidade à distensão gástrica, muito superior à detectada em voluntários normais. Os estudos que utilizaram a distensão com balão, revelaram uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 80% (Mertz et al, 1998), comparando doentes dispépticos com controlos normais.

Em face destes achados, concluiu-se que ocorria no doente dispéptico uma alteração da percepção visceral à distensão intragástrica, que estaria relacionada com os sintomas.

Outros estudos têm analisado o eventual papel desempenhado pela inervação vagal e pela composição dos alimentos na sensibilidade gastroduodenal. Concluiu-se que os sintomas da dispepsia funcional poderiam resultar da estimulação de aferentes mecanosensitivos gastro-medulares (originando dor), e/ou da estimulação de aferentes vagais duodenais quimiosensíveis (originando saciedade precoce, enfartamento e náusea).

Também se postula que a presença de ácido no esófago ou no duodeno, pode contribuir para os sintomas da dispepsia funcional, no contexto de um aumento da percepção a estímulos químicos que caracterizaria estes doentes.

Não se encontra ainda clarificada a eventual relação entre a gastrite por *Helicobacter pylori* e os mecanismos de hipersensibilidade visceral. Alguns dados recentes defendem uma possível relação entre esses factores.

Existe evidência de alterações da função vagal na dispepsia funcional, designadamente uma redução do polipeptídeo pancreático após as refeições, um deficiente relaxa-

mento gástrico à distensão duodenal, e uma diminuição do reflexo de inibição intestinal em resposta à distensão com balão. Além disso, reportou-se a existência de des-nervação parasimpática idiopática em doentes com dispepsia funcional. Esta disfunção autonômica poderia induzir distúrbios da função motora gastrointestinal secundários a perda do controlo neural eferente, ou respostas exageradas a estímulos – tais como distensão intraluminal – por hipersensibilidade resultante da desnervação vagal. À luz dos dados que têm sido referidos, propõem alguns autores um modelo multidimensional na patogénese da dispepsia funcional. Nessa formulação patofisiológica, jogariam um papel importante as alterações na regulação autonômica (via vagal) do tracto digestivo alto, as alterações na percepção das sensações viscerais e possíveis alterações centrais na resposta geral ao stress. A diminuição do influxo vagal poderia justificar o atraso no esvaziamento gástrico e a hipomotilidade antral, o aumento da percepção de eventos viscerais seria secundário a hipersensibilidade vagal ou espinal e responsável por muitos dos sintomas característicos da dispepsia funcional, e finalmente, as alterações na resposta central ao stress explicariam a comum modulação dos sintomas por eventos marcantes da vida.

D. Factor Psicológico

Vários estudos têm evidenciado que factores psico-sociais estão fortemente correlacionados com a persistência de dispepsia funcional. Não é ainda claro se esses factores são etiológicos, ou expressão de comorbilidade.

Talley et al (1986) demonstraram que, em comparação com controlos da comunidade, os doentes com dispepsia funcional apresentavam índices mais elevados de neuroticismo (hiperreactividade emocional e labilidade), ansiedade e depressão, embora não pudessem concluir pela existência de uma relação causal entre factores emocionais e sintomas dispépticos. Outros trabalhos suportam estas observações de Talley et al.

Vários estudos evidenciaram que os doentes com dispepsia funcional, em comparação com controlos normais, experimentaram eventos na vida mais traumáticos. Dentre esses eventos, destaca-se o estudo sobre a relação entre abusos físicos, emocionais ou sexuais, e o desenvolvimento de sintomas funcionais gastrointestinais. Por outro lado, eventos traumáticos poderiam induzir, secundariamente, problemas de alcoolismo ou distúrbios alimentares (por ex. bulimia nervosa), que condicionariam o aparecimento de quadros dispépticos.

Estes dados acumulados devem suscitar reflexão quando se perspectiva a estratégia terapêutica do dispéptico funcional.

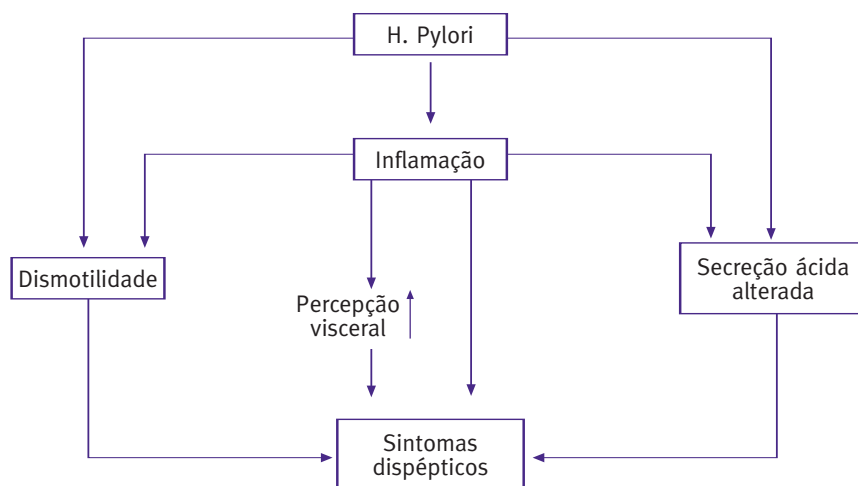
E. *Helicobacter Pylori*

É muito controversa a relação entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de quadros de dispepsia funcional. No sentido de apurar uma eventual relação de cau-

salidade, tem sido estudada esta importante temática à luz de estudos de base patofisiológica, epidemiológica, semiológica e terapêutica.

(1) Patofisiologia

Uma imensidão de trabalhos publicados tem analisado a relação entre a infecção Hp e os sintomas da dispepsia funcional. Extraído de uma publicação de Pantoflickova et al, explicitam-se, no gráfico seguinte, os mecanismos postulados dessa relação:



Qual o grau de validade, em termos de evidência científica, dos mecanismos postulados neste gráfico ? Os autores acima citados, dão a seguinte resposta:

(2) Epidemiologia e semiologia

Múltiplos trabalhos procuraram analisar a prevalência da infecção Hp na dispepsia funcional e estudar a hipótese de esta infecção poder induzir sintomas específicos ou quadros sindrômicos próprios.

HIPÓTESE PATOFISIOLÓGICA	VALIDAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • A infecção Hp induz inflamação? • A inflamação origina sintomas? • A infecção Hp induz dismotilidade? • Essa dismotilidade induz sintomas? • A inflamação provoca dismotilidade? • Esse distúrbio motor causa sintomas? • A infecção Hp altera a secreção ácida? • Esse evento produz sintomas dispépticos? • A inflamação pode alterar a secreção gástrica? • Esse evento produz sintomas dispépticos? • A infecção Hp induz hipersensibilidade visceral? • A infecção Hp induz sintomas por essa via? • A inflamação aumenta a percepção visceral? • Esse evento causa sintomas dispépticos? 	<ul style="list-style-type: none"> • Sim • Provavelmente não • Possível • Provavelmente não • Possível • Possível • Sim • Provavelmente não • Provavelmente sim • Provavelmente não • Provavelmente não • Provavelmente não • Provavelmente sim • Provavelmente não

Continuando a invocar a magnífica análise elaborada por Pantoflickova et al sobre esta perspectiva, as respostas a esses quesitos seriam as seguintes:

(3)Resposta à terapêutica

Se existisse evidência de eliminação ou melhoria do quadro sintomático de dispepsia funcional após terapêutica de erradicação da infecção por *H. pylori*, seria um argumento muito forte a favor de uma relação causal entre este agente bacteriano e a dispepsia funcional.

HIPÓTESE PATOFISIOLÓGICA	VALIDAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • A infecção aguda Hp origina sintomas dispépticos? • A prevalência da infecção Hp é elevada na dispepsia funcional ? • A dispepsia funcional crônica é precedida de infecção Hp? • A infecção Hp produz sintomas específicos ? • A infecção Hp produz quadros sintomáticos específicos? 	<ul style="list-style-type: none"> • Sim • Provavelmente não • Provavelmente não • Provavelmente não • Provavelmente não

Há imensos trabalhos que procuraram responder a este quesito. Infelizmente, muitos desses trabalhos têm lacunas graves, que viciam as conclusões.

É importante analisar os resultados de dois grandes ensaios terapêuticos multicêntricos com controlo por placebo. Um deles, denominado OCAV (Omeprazole + Claritromicina + Amoxicilina, com avaliação dos efeitos ao cabo de 1 ano), incorporou 328 doentes e foi conduzido por Blum (1998). Não se apurou diferença no tocante à melhoria clínica entre os dois grupos em cotejo (27.4% para o grupo submetido a erradicação versus 20.7% para o grupo controlo). O segundo ensaio, liderado por Talley (1999), denominado ORCHID, englobou 237 doentes com dispepsia funcional,

submetidos a terapêutica de erradicação do Hp ou a tratamento com placebo. A resolução completa dos sintomas ocorreu em 24% no primeiro grupo, e 22% no grupo placebo.

Num outro ensaio conduzido por McColl (1998), em Glasgow, que integrou 308 doentes com dispepsia funcional, e que teve também a duração de 12 meses, apurou-se uma diferença significativa na resolução dos sintomas entre o grupo tratado e o grupo placebo (21% v. 7%).

Os resultados destes ensaios, bem desenhados e idóneos, suscitam dúvidas relativamente ao benefício da terapêutica de erradicação do Hp na dispepsia funcional. A existir, essa eficácia só se comprova num sub-grupo de doentes com dispepsia funcional. No momento actual, é impossível identificar quem beneficiaria com esta terapêutica.

5. ABORDAGEM DO DOENTE DISPÉPTICO - Diagnóstico e Terapêutica -

A. Introdução

A abordagem diagnóstica e terapêutica do doente com queixas dispépticas tem suscitado vivo debate. Num assunto tão nebuloso, sem evidências exactas que fundamentem uma estratégia definida, é difícil identificar a melhor conduta a prosseguir. Num cenário tão complexo, será correcto afirmar que a metodologia a seguir depende essencialmente do caso clínico em análise e da acessibilidade a recursos técnicos, e acessoriamente de variáveis de ordem económica.

No entanto, não deixa de ser pertinente ter sempre presente as recomendações e as actualizações emanadas de autoridades competentes ou de instâncias de reconhecida idoneidade. Essas informações constituem uma importante base de apoio e de sustentação das opções que se entenderem mais oportunas, mas não podem ser encarradas como expressão exclusiva de boa prática médica, quando está em causa um tema tão controverso e dilemático como é a dispepsia. Acresce que recomendações exaradas num determinado país, não devem ser automaticamente reproduzidas no nosso país, sem uma análise judiciosa. O acatamento dogmático de recomendações oriundas de outros países constitui, em certos casos, um absurdo.

A abordagem diagnóstica e terapêutica da dispepsia suscita uma reflexão prévia sobre os seguintes pontos:

- (1) A dispepsia é uma situação clínica muito comum, e uma frequente razão de consulta no ambulatório.
- (2) A dispepsia pode ter vários efeitos adversos. Em primeiro lugar, origina sintomas que podem atingir grande intensidade e incapacidade, provocando muitas vezes quadros de ansiedade quanto à sua causa, tendo por isso um impacto deletério na qualidade de vida do doente. Em segundo lugar, confronta o clí-

nico com decisões difíceis, no plano do diagnóstico e da terapêutica. E em terceiro lugar, tem custos económicos elevados, directos e indirectos.

- (3) A dispepsia funcional é uma entidade muito frequente, compreendendo pelo menos 50% dos casos de dispepsia.
- (4) Os sintomas da dispepsia não discriminam no tocante à sua origem orgânica ou funcional, e no que respeita às múltiplas causas da dispepsia orgânica.
- (5) É ainda desconhecida a causa da dispepsia funcional, apesar das várias hipóteses postuladas. No momento actual, deve ser considerada uma entidade de origem multifactorial, pelo que não tem um tratamento único.

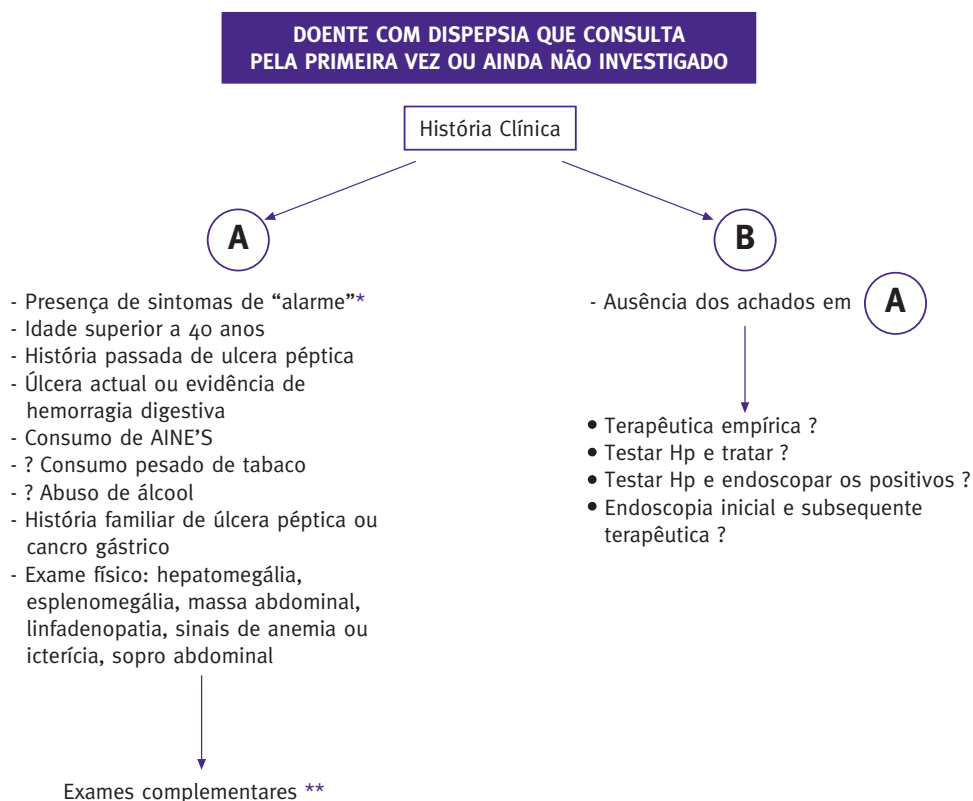
B. Estratégia Inicial

Quando confrontado com um doente dispéptico, que consulta pela primeira vez, a preocupação inicial do clínico é a de procurar identificar a origem orgânica ou funcional da dispepsia.

Há muitas vezes dados na história clínica de grande utilidade nessa distinção. Alguns deles apontam de forma incontroversa para uma dispepsia orgânica, e outros indiciam como mais provável essa hipótese.

Recordando o que se escreveu no capítulo 3 desta exposição sobre dispepsia, ao abordar-se o poder discriminativo da história clínica, salientou-se que dela podemos extrair alguns dados específicos que obrigam a um estudo aprofundado do doente, nomeadamente recorrendo ao exame endoscópico, antes da consideração do tratamento. Há portanto uma fracção de doentes com dispepsia, onde não há dúvidas quanto à estratégia inicial a prosseguir. O quesito que a seguir se coloca, é saber como actuar quando na história clínica não se identificam os factores que justificam uma investigação clínica imediata. Que atitude tomar?

No quadro seguinte, procuramos consubstanciar o raciocínio clínico que envolve esta estratégia inicial:



*Ver capítulo 3 “Clínica. C. poder discriminado da história clínica”

** Exame endoscópico obrigatório e outros estudos pertinentes: bioquímica, US, pH-metria, etc.

D. Estratégia na Dispepsia que não obriga a Investigação Imediata

Como vimos no quadro anterior, perfilam-se várias atitudes possíveis perante um doente com dispepsia cuja história clínica não obriga a uma investigação clínica imediata, recorrendo a exames complementares. É neste tópico que surgem muitas divergências de opinião, uma vez que qualquer das atitudes propugnadas tem vantagens e inconvenientes.

A decisão de seleccionar uma terapêutica empírica, ou detectar a infecção Hp, ou solicitar um exame endoscópico inicial, deve basear-se não só em aspectos económicos, mas também noutras considerações, designadamente a atitude do doente e do médico perante a incerteza, o problema ético da não identificação de uma doença curável, como a úlcera péptica ou o cancro, a satisfação do doente, os condicionamentos impostos por forças institucionais ou sociais na utilização de meios de diagnóstico, e a prevalência das doenças num país ou numa região.

Terapêutica empírica

- A terapêutica empírica, utilizando fármacos anti-secretores gástricos ou procinéticos tem sido recomendada em certos sectores. Se não houver resposta clínica ao cabo de 6-8 semanas, propõe-se a realização de uma endoscopia digestiva alta.
- Esta proposta tem sido criticada por várias razões: promove a utilização prolongada e inapropriada de fármacos; enfraquece o valor das investigações subseqüentes; mascara os sintomas de úlceras malignas; pode induzir efeitos colaterais; não diminui os custos, uma vez que a recorrência sintomática frequente acaba por solicitar o exame endoscópico; a úlcera péptica eventualmente existente será inadequadamente tratada com esta estratégia; não são reconhecidas doenças sérias como o cancro gástrico e o linfoma, o esófago de Barrett e as manifestações atípicas da DRGE.

Testar o Hp e tratar

a. Vantagens

- O *H. pylori* tem um papel importante na patogénese da úlcera péptica. Nos doentes com dispepsia crónica com teste positivo para o Hp, a possibilidade de padecerem de úlcera péptica situa-se entre 25-50%. Pelo contrário, nos doentes com teste negativo, seriam muito menores as hipóteses de sofrerem de úlcera.
- Nos doentes com úlcera péptica confirmada, a erradicação da bactéria promove a cicatrização, reduz o risco de recorrência ulcerosa e resolve os sintomas dispepticos numa certa percentagem de casos
- Por outro lado, a erradicação do Hp em doentes com dispepsia funcional, pode ter efeitos benéficos, prevenindo a progressão para a diátese ulcerosa péptica, suprimindo o linfoma MALT e reduzindo o risco de cancro gástrico.

b. Desvantagens

- A terapêutica de erradicação do Hp só alivia os sintomas de dispepsia funcional em cerca de 20% dos doentes. Não há evidência de melhoria dos sintomas com esta terapêutica em doentes com DRGE, por vezes clinicamente confundida com dispepsia funcional.
- Esta estratégia resulta portanto no tratamento de uma grande população de doentes Hp-positivos que não necessitam ou não colhem benefício desse tratamento. De facto, como muito bem salienta Blum et al, a terapêutica de erradicação do Hp na dispepsia funcional, é administrada menos para tratar os sintomas desta situação, e mais para prevenir doenças orgânicas como a úlcera péptica e o cancro. Além disso, nem todos concordam com a citação de Graham (1997) “only a dead *H. pylori* is a good *H. pylori*”. A terapêutica de erradicação do Hp nem sempre é favorável. Além do custo da medicação e dos seus eventuais efeitos secundários, admite-se que possa induzir ou agravar quadros de esofagite de refluxo. Por isso Fennerty (1999) contrapõe à citação de Graham, estoutra: “save the *H. pylori*”.
- Os actuais testes serológicos do Hp têm taxas de falsos negativos de 5-15%, pelo

que doentes que necessitariam da terapêutica de erradicação, acabam por não a fazer.

- Os testes mais baratos, realizados no próprio consultório, podem dar falsos positivos, pelo que se promove a erradicação em doentes Hp-negativos.
- O teste respiratório da ureia, o melhor teste não invasivo, é bastante dispendioso. Em Portugal, tendo em conta as actuais tabelas oficiais para o exame endoscópico no ambulatório, o teste respiratório é cerca de duas vezes mais caro. Tendo em conta que a estratégia “testar, tratar” exige a realização de dois testes, um no rastreio inicial e outro para confirmação da erradicação do Hp após terapêutica, é um absurdo económico incluir nesta estratégia dois testes respiratórios da ureia.
- Começa a haver uma utilização crescente de regimes de erradicação do Hp ineficazes ou inapropriados, de que resulta uma baixa taxa de erradicação e um aumento de resistência bacterianas.
- A eficácia dos regimes de erradicação do Hp pode ser limitada por problemas de tolerância e frequência de administração, de que resulta uma fraca “compliance” do doente. Embora sejam raros os eventos adversos sérios (0.1 – 0.5%), a diarreia, reacções alérgicas e náuseas ocorrem em 30-50% dos doentes.
- Seguindo a estratégia do testar-tratar, os doentes Hp-negativos com úlcera péptica (por ex. por AINE’s) ou com esofagite de refluxo, não são devidamente tratados. Aliás, dados recentes confirmam um aumento crescente da úlcera péptica Hp-negativa.
- Finalmente, uma outra desvantagem, consiste no facto de poderem ser inadequadamente tratadas doenças muito sérias, como o adenocarcinoma gástrico ou o linfoma, ou as manifestações atípicas da esofagite.

Testar e endoscopar os Hp-positivos

a. Vantagens

- Um argumento em favor desta estratégia de testar e realizar exame endoscópico nos Hp-positivos, é que restringe o uso dos regimes de erradicação do Hp a doentes com reconhecida indicação para tratamento, isto é, os 25-50% de doentes Hp-positivos em que a subsequente endoscopia revela uma úlcera péptica.
- Além disso, esta estratégia possibilita a biópsia endoscópica, possibilitando o diagnóstico do Barrett, do carcinoma e do linfoma.
- Finalmente, defendem alguns proponentes desta estratégia que esta propicia benefícios económicos, uma vez que se reduz o peso dos exames endoscópicos, em comparação com a atitude de privilegiar a utilização rotineira da endoscopia.

b. Desvantagens

- Esta opção foi considerada muito dispendiosa em vários países.
- Em doentes Hp-negativos, a esofagite e as lesões induzidas por AINE’s não são identificadas.

- Por outro lado, os falsos-negativos que ocorrem determinam que doentes Hp-positivos não sejam investigados e tratados apropriadamente.

Endoscopia inicial

a. Vantagens

- Como já referimos, a endoscopia é um exame obrigatório nas situações dispépticas que atrás mencionamos. É um método de elevada acuidade diagnóstica, justamente considerado o “gold standard” no diagnóstico da dispepsia. Há autores e centros de referência, que defendem a sua utilização em todos os casos de dispepsia, facultando desde logo uma informação valiosa ao clínico.
- De facto, uma das principais vantagens do exame endoscópico reside no facto de possibilitar um diagnóstico definitivo da dispepsia funcional, excluindo causas orgânicas como a DRGE erosiva, a diátese ulcerosa péptica e as neoplasias gástricas.
- Uma outra importante vantagem é a possibilidade de detectar complicações da DRGE, designadamente o Barrett, e de estadiar as lesões de esofagite de refluxo com vista a terapêutica adequada.
- Por outro lado, não podemos esquecer o benefício indiscutível do exame na esfera psicológica do doente, e mesmo do clínico assistente, como vários estudos realizados já comprovaram, ao apurarem uma significativa redução nos quadros de ansiedade. Além disso, e em termos económicos, o exame endoscópico tem consequências positivas: menor consumo de fármacos, diminuição no número de consultas médicas e redução do absentismo laboral.
- A endoscopia permite, ainda, a obtenção de biópsias para estudo histológico e para a detecção da infecção pelo *H. pylori*.

b. Desvantagens

- Trata-se de um exame invasivo, desconfortável, com escassos riscos.
- Em certos países, onde não existe um “open access”, há dificuldades de acessibilidade, eventualmente com listas de espera.
- Também em certos países, o exame endoscópico é dispendioso, circunstância que não favorece esta estratégia, por razões económicas.

Que estratégia perfilhar ?

Compete ao clínico avisado ponderar judiciosamente sobre a melhor estratégia a seguir perante um doente com queixas dispépticas.

No momento presente, todas as opções que têm sido propostas apresentam vantagens e inconvenientes. A selecção da estratégia mais adequada depende essencialmente da história clínica do doente.

É importante sublinhar, entretanto, que devem ser ponderados alguns aspectos relacionados com a realidade nacional, que podem influenciar a decisão:

- a) Em Portugal, o exame endoscópico é barato e acessível. Existe actualmente uma excelente cobertura em todo o território nacional.
- b) Em Portugal é elevada a taxa de prevalência do cancro do estômago.
- c) Em Portugal é muito elevada a prevalência da infecção pelo *H. pylori* no adulto. Nestas condições, diminui o valor preditivo de um teste serológico negativo, isto é, aumenta o número de falsos negativos.
- d) Sendo essa prevalência tão elevada, são legítimas as reservas que se podem suscitar, no plano económico, à adopção da estratégia “testar, tratar”. De facto, esta estratégia pressupõe a realização de um teste de rastreio inicial (usualmente serológico), mas obriga também a um teste pós-terapêutica, para certificação da erradicação do Hp (se assim não for, essa estratégia é cientificamente incorrecta). Ora o “gold standard” para confirmar a erradicação do Hp, é o teste respiratório da ureia. O custo desta estratégia, se fosse generalizada a todos os doentes dispépticos que dispensam uma abordagem diagnóstica inicial agressiva, seria proibitivo.
- e) Esta estratégia só alcança resultados satisfatórios, em termos de eliminação dos sintomas, numa pequena fracção de dispépticos funcionais.

Tendo em conta estes considerandos, é plenamente justificada a escolha da opção “Endoscopia inicial” na abordagem do doente dispéptico. Confere segurança ao médico e ao doente, e em Portugal é uma estratégia correcta em termos económicos. Trata-se de uma recomendação que se nos afigura legítima, embora não dogmática. No plano individual aceitam-se, obviamente, outras alternativas, em função do caso clínico.

Realizado o exame endoscópico, e definida a existência de um quadro de dispepsia funcional, que atitude terapêutica seleccionar? É o que vamos examinar no capítulo seguinte.

D. TRATAMENTO DA DISPEPSIA FUNCIONAL

Como vimos no capítulo da fisiopatologia da dispepsia funcional, esta entidade não tem uma etiologia identificada. Será causada, segundo se pensa no momento actual, pela conjugação de vários factores que intervêm de uma forma mais ou menos marcada.

Antes de uma prescrição farmacológica, é importante que o clínico assistente procure explicar ao doente as características peculiares das suas queixas, e as limitações da terapêutica actualmente disponível.

É importante também avaliar se existem factores psicológicos em jogo, e aconselhar a eliminação de factores potencialmente precipitantes (AINE's, digoxina, macrólidos,

alendronato, abuso de tabaco e de álcool, e dietas gordurosas).

É ainda essencial assegurar se as queixas do doente são de facto provenientes de um quadro de dispepsia funcional, ou se decorrem mais de um cólon irritável ou de uma doença do refluxo gastro-esofágico. Não infrequentemente há coexistência destas entidades.

Relativamente à terapêutica farmacológica da dispepsia funcional, há um número avultado de medicamentos que têm sido objecto de ensaios clínicos, e que se referem no quadro seguinte:

COMENTÁRIOS

Antiácidos

- Nos ensaios terapêuticos realizados, não evidenciaram benefício em comparação

FÁRMACOS UTILIZADOS EM ENSAIOS TERAPÊUTICOS NA DISPEPSIA FUNCIONAL	
FÁRMACO	MECANISMO
<ul style="list-style-type: none">• Cisapride• Metaclopramida• Domperidona• Antiácidos• Inibidores H₂• Inibidores da bomba de protões• Antibióticos• Antidepressivos• Sucralfato• Fedotozina• Antagonista 5-HT₃	<ul style="list-style-type: none">• Procinético• Procinético• Procinético• Neutralização do HCl• Inibição ácida• Inibição ácida• Erradicação do H. pylori• Acção central• Protecção da mucosa• Analgesia visceral• Analgesia visceral

com placebo.

- No entanto, porque são inócuos, podem ser prescritos nos doentes que referem alívio dos sintomas com a sua utilização.

Inibidores H₂

- Têm sido muito utilizados na dispepsia funcional. Analisando os resultados globais dos múltiplos ensaios realizados, obtiveram-se resultados satisfatórios entre 35-80%, contra 20-60% do placebo.

Inibidores da bomba de protões

- Há menos ensaios terapêuticos com estes agentes, como é óbvio. Num deles, realizado por Talley et al (1998), apurou-se uma melhoria sintomática em 40% dos doentes, em comparação com 27% no grupo placebo.

- Há evidência de uma maior eficácia na dispepsia funcional tipo úlcera.
- A sua utilização na dispepsia funcional tem sido crescentemente recomendada.

Agentes procinéticos

- Têm sido recomendados porque se admite que um sub-grupo de dispépticos funcionais evidencia distúrbios da motilidade, nomeadamente atraso no esvaziamento gástrico.
- A metoclopramida bloqueia os receptores dopaminérgicos e possui também uma actividade antagonista dos receptores 5-HT₃. Três estudos controlados evidenciaram que era superior ao placebo na eliminação das náuseas e da dor epigástrica. Tem efeitos colaterais no sistema nervoso central. A domperidona, que também bloqueia os receptores dopaminérgicos, teria uma acção não inferior à da metoclopramida.
- O cisapride é um fármaco procinético que actua provavelmente por ser um agonista dos receptores 5-HT₄ e por induzir indirectamente a libertação de acetilcolina no plexo mientérico. Vários ensaios revelaram a sua utilidade na dispepsia funcional, quando comparado com placebo. Pode induzir efeitos secundários sérios, a nível cardíaco, pelo que tem sido abandonado no âmbito da terapêutica da dispepsia funcional.
- A buspirona, um agonista 5-HT₁, tem eficácia no relaxamento do fundo gástrico, sendo actualmente objecto de vários ensaios. Outros fármacos que estão a ser estudados, porque afectam a motilidade gástrica: eritromicina, loxiglumide (antagonista dos receptores do CCK), tegaserod (agonista 5-HT₄).

Analgésicos viscerais

- Postula-se actualmente a existência de hipersensibilidade visceral no doente com dispepsia funcional. Consequentemente, os analgésicos viscerais poderiam aliviar os sintomas dispépticos ao amortecerem a percepção dos estímulos aferentes provenientes do estômago e duodeno.
- A fedotozina, um agonista dos receptores periféricos K localizados nos neurónios aferentes da parede intestinal, foi avaliada em dois ensaios. Os resultados obtidos foram superiores aos do grupo placebo. O ondansetron, um inibidor dos receptores 5-HT₃, teria igualmente uma acção benéfica na dispepsia funcional.

Erradicação do H. pylori

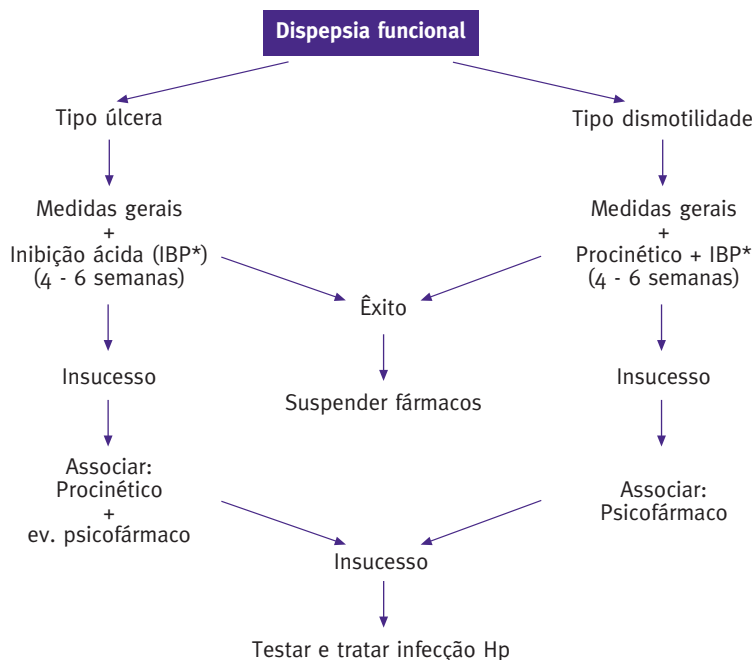
- Como já foi sublinhado, há controvérsia relativamente ao efeito benéfico da erradicação do H. pylori no controlo dos sintomas da dispepsia funcional. Nalguns ensaios não se apurou benefício, enquanto que outros evidenciaram que a terapêutica de erradicação foi útil num segmento de doentes com dispepsia funcional.
- Apesar de não existir uma evidência científica cabal quanto ao benefício da tera-

pêutica de erradicação na dispepsia funcional, alguns autores defendem essa possibilidade terapêutica, tendo em conta, sobretudo, que a erradicação do Hp poderia eventualmente prevenir o desenvolvimento de úlcera péptica numa pequena fracção de doentes dispépticos (até 15%).

Outros fármacos

- O sucralfato, o bismuto e o misoprostil, foram ensaiados na dispepsia funcional, com resultados pouco convincentes.
- Segundo alguns trabalhos, os antidepressivos poderiam ser úteis nalguns doentes com problemas na esfera psicológica.

Tendo em conta os resultados dos ensaios terapêuticos até agora realizados e as potencialidades dos fármacos actualmente disponíveis, propomos a seguinte atitude terapêutica:



* IBP - inibidor da bomba de protões

REFERÊNCIAS

- Heatley V, Moncur O (Eds). *Dyspepsia. The Clinical Consequences*. Blackwell Science 2000.
- Van Zanten V. Functional dyspepsia: diagnosis and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds). Evidence based gastroenterology and hepatology. BMJ Books, 1999;140-150.
- Rome II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. Gut 1999;45 (Suppl.11).
- Locke III GR. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):435-42.
- Kellow JE. Organic causes of dyspepsia, and discriminating functional from organic dyspepsia. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):477-88.
- Pantoflickova D, Blum AL, Koelz HR. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: a real causal link? Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):503-532.
- Stanghellini V, Corinaldesi R, Tosetti M. Relevance of gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):534-44.
- Schmulson MJ, Mayer EA. Gastrointestinal sensory abnormalities in functional dyspepsia? Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):545-556.
- Olden W. Are psychosocial factors of aetiological importance in functional dyspepsia. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):557-572.
- Veldhuyzen van Zanten JO. Treatment of functional dyspepsia. Bailliere's Clin Gastroenterol 1998;12(3):573-586.
- Tytgat GJ, Castell DO (Eds). The hidden challenge of dyspepsia and heartburn: is the world united? Europ. J. Gastroenterol & Hepatol 1999;11(suppl 1).
- Freitas D. Dispepsia gástrica funcional. Estudo clínico-laboratorial. Rev. Gastroenterol 1985; III (supl/Nº 7):5-24.
- Romãozinho JM, Pina Cabral JE. Dispepsia não ulcerosa. Pathos 1993; Nº 100:7-66.
- Froehlich F, Gouvers JJ, Wietlisbach V et al. Helicobacter pylori eradication treatment does not benefit patients with nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001;96(8):2329-37.
- Veldhuyzen van Zanten SJO. The role of treatment with proton pump inhibitors and anti-Helicobacter therapy in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2001;96(10):2811-12.
- Holtman G, Talley NJ (Eds). *Managing Dyspepsia*. Life Science Communications, 2000.
- AGA technical review: evaluation of Dyspepsia. Gastroenterology 1998;114:582-595.
- Logan R, Delaney B. ABC of the upper gastrointestinal tract: implications of dyspepsia for the NHS. BMJ. 2001 Sep 22;323(7314):675-7.
- Stanghellini V, Barbara G, de Giorgio R, et al. Review article: Helicobacter pylori, mucosal inflammation and symptom perception—new insights into an old hypothesis. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:28-32.
- Malagelada JR. Review article: the continuing dilemma of dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Jun;15 Suppl 1:6-9.
- Chelmsky G, Czinn SJ. Techniques for the evaluation of dyspepsia in children. J Clin Gastroenterol. 2001 Jul;33(1):11-3.
- Bytzer P, Talley NJ. Current indications for acid suppressants in dyspepsia. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Jun;15(3):385-400.
- Smucny J. Evaluation of the patient with dyspepsia. J Fam Pract. 2001 Jun;50(6):538-43.
- Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1340-9.
- Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med. 2001 May 1;134(9 Pt 2):815-22.
- Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. J Clin Gastroenterol. 2001 Apr;32(4):286-93.
- Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA. Nonulcer dyspepsia. Current concepts and management. Gastroenterol Clin North Am. 2000 Dec;29(4):807-18.
- Hawkey CJ, Lanas AI. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):79S-100S.
- Jones J, Raud J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: basic mechanisms and future research. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):14S-18S.
- Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):12S-13S.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: consensus and controversy. Introduction. Am J Med. 2001 Jan 8;110(1A):1S-3S.
- Camilleri M, Coulie B, Tack JF. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. Gut. 2001 Jan;48(1):125-31.
- Berstad A. Functional dyspepsia—a conceptual framework. Gut. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv3-4; discussion iv10.
- Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, De Giorgio R, Salvioli B, Corinaldesi R. Review article: the continuing dilemma of dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:23-30.
- Tseng CC, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Med Clin North Am. 2000 Sep;84(5):1329-44.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. BMJ. 2000 Sep 16;321(7262):659-64.
- Alpers DH. Why should psychotherapy be a useful approach to management of patients with nonulcer dyspepsia? Gastroenterology. 2000 Sep;119(3):869-71.
- Muller-Lissner S. Is the distinction between organic and functional disorders helpful? Dig Liver Dis. 2000 Jan/Feb;32(1):9-11.
- Rubin G, Meinecke-Schmidt V, Roberts A, de Wit N. The use of consensus to develop guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in primary care. European Society for Primary Care Gastroenterology. Fam Pract. 2000 Aug;17 Suppl 2:S21-6.
- Childs S, Roberts A, Meinecke-Schmidt V, et al. The management of Helicobacter pylori infection in primary care: a systematic review of the literature. Fam Pract. 2000 Aug;17 Suppl 2:S6-11.
- Meinecke-Schmidt V, Rubin G, de Wit NJ. Helicobacter pylori infection: a comparative review of existing management guidelines. Fam Pract. 2000 Aug;17 Suppl 2:S2-5.
- McColl K. Should non-invasive Helicobacter pylori testing replace endoscopy in investigation of dyspepsia? Helicobacter. 2000;5 Suppl 1:S11-5; discussion S27-31.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002096.
- Delaney BC, Innes MA, Deeks J, et al. Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001961.
- Soo S, Moayyedi P, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001960.
- Danesh J, Lawrence M, Murphy M, et al. Systematic review of the epidemiological evidence on Helicobacter pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. Arch Intern Med. 2000 Apr 24;160(8):1192-8.
- Westbrook JJ, McIntosh JH, Talley NJ. The impact of dyspepsia definition on prevalence estimates: considerations for future researchers. Scand J Gastroenterol. 2000 Mar;35(3):227-33.
- Hession PT, Malagelada J. Review article: the initial management of uninvestigated dyspepsia in younger patients—the value of symptom-guided strategies should be reconsidered. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Apr;14(4):379-88.
- Miwa H, Sato N. Functional dyspepsia and Helicobacter pylori infection: a recent consensus up to 1999. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15 Suppl:D60-5.
- Xia HH, Talley NJ. Helicobacter pylori eradication in patients with non-ulcer dyspepsia. Drugs. 1999 Nov;58(5):785-92.
- Molinder H, Wallander MA, Hallberg M, Bodemar G. Dyspepsia—acid or stress? A study of controversy. Abandoned by experts, finalized in clinical practice? Scand J Gastroenterol. 1999 Nov;34(11):1057-64.
- Froehlich F, Bochud M, Gonvers JJ, et al. 1. Appropriateness of gastroscopy: dyspepsia. Endoscopy. 1999 Oct;31(8):579-95.
- Shawn MJ, Newcomer MK. Disease-specific outcomes assessment for dyspepsia. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Oct;9(4):671-84.
- Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori 'test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. Scand J Gastroenterol. 1999 Jul;34(7):644-52.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gut. 1999 Sep;45 Suppl 2:II37-42.
- Stanghellini V, Tosetti C, De Giorgio R, et al. How should Helicobacter pylori negative patients be managed? Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:132-5.
- Talley NJ. How should Helicobacter pylori positive dyspeptic patients be managed? Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:128-31.
- Janssen HA, Muris JW, Knottnerus JA. The clinical course and prognostic determinants of non-ulcer dyspepsia: a literature review. Scand J Gastroenterol. 1999 Jun;34(6):546-50.
- Tytgat G, Hungin AP, Malfertheiner P, et al. Decision-making in dyspepsia: controversies in primary and secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Mar;11(3):223-30.
- Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. Am J Med. 1999 Mar;106(3):335-46.
- Kalantar J, Eslick GD, Talley NJ. Chronic gastritis and nonulcer dyspepsia. Curr Top Microbiol Immunol. 1999;241:31-45.

SECÇÃO II - ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO VIII

ÚLCERA PÉPTICA

1. Definição
2. Etiologia
3. Patogénese
4. Epidemiologia e Factores de Risco
5. Clínica
6. Diagnóstico
7. Tratamento
 - Úlcera não complicada
 - Úlcera complicada

1. DEFINIÇÃO

A úlcera péptica é uma solução de continuidade numa zona do tubo digestivo em contacto com a secreção cloridropéptica gástrica, ultrapassando em profundidade a muscularis mucosae. Se essas soluções de continuidade não ultrapassam esta barreira, dizemos que existem erosões.

As zonas do tubo digestivo banhadas pelo suco gástrico incluem o extremo distal do esófago, a cavidade gástrica, a parte alta do intestino delgado, áreas deste segmento do tracto digestivo que passam a estar expostas à agressão cloridro-péptica após certos tipos de intervenção cirúrgica, e a mucosa dos divertículos de Meckel que contém glândulas secretoras de CIH e de pepsina.

No sentido usual da expressão, a úlcera péptica é uma úlcera crónica localizada no estômago ou no duodeno. Tende a desenvolver-se preferencialmente em zonas de junção de mucosas, designadamente na transição esofagogástrica, entre a mucosa do corpo e do antro, ou na junção gastroduodenal.

A úlcera péptica é geralmente um processo crónico e recorrente.

2. ETIOLOGIA

A infecção crónica pelo *Helicobacter pylori*, o consumo de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e a úlcera de stress, são as causas mais comuns de úlcera péptica.

Como causa rara de ulcera péptica citam-se:

Hipersecreção ácida

- Gastrinoma
- Mastocitose
- Hiperplasia das células G do antro
- Hipersecreção idiopática (Hp-negativa)

Outras infecções

- Herpes sílex tipo 1, citomegalovirus
- Outras infecções

Obstrução duodenal (pregas congénitas, pâncreas anular)

Insuficiência vascular

Radioquimioterapia

Causa idiopática

Estes factores etiológicos, associados a factores de risco endógenos e exógenos, originariam um processo ulcerativo por disrupção dos normais mecanismos de defesa e de reparação da mucosa gástrica. Quebradas as linhas de defesa (barreira muco/bicar-

bonato, barreira epitelial superficial e barreira vascular), surgiriam lesões epiteliais superficiais. Estas frequentemente cicatrizam, graças a mecanismos de reparação celular. Em certas condições, no entanto, esses mecanismos de reparação são incapazes de conter a agressão, surgindo um processo ulcerativo.

3. PATOGÊNESE

Neste capítulo sobre a patogênese da úlcera péptica, vamos analisar essencialmente os eventos patogénicos e fisiopatológicos desencadeados pelas duas grandes causas da úlcera: a infecção Hp e o consumo de AINEs.

A. Infecção pelo *H.pylori*

Esta infecção é o principal agente etiológico da úlcera péptica. Vários argumentos sustentam esta afirmação:

- (1) *A história natural da infecção Hp*. Estudos longitudinais revelaram que nos doentes com gastrite crónica por Hp desenvolveram-se processos ulcerativos em 11% dos doentes, contra somente 1% em doentes sem evidência de gastrite.
- (2) *Dados epidemiológicos*. Cerca de 90% dos doentes com úlcera duodenal estão infectados pelo Hp, e 70-90% dos doentes com úlcera gástrica também se encontram infectados por esta bactéria. Na USA apurou-se um Odds ratio de 3.4 na associação ente infecção Hp e úlcera péptica.
- (3) A evidência mais importante que suporta uma relação causal entre a infecção Hp e a úlcera péptica, reside no facto de que a cura desta infecção altera a história natural da úlcera. A recorrência da úlcera péptica após a erradicação da infecção Hp é inferior a 10%, cifra muito inferior à reportada nos doentes ulcerados tratados pela terapêutica anti-secretora convencional, situada em torno dos 70%.
- (4) O postulado de Koch foi cabalmente satisfeito com os trabalhos pioneiros de Hirayama et al, Takahashi et al, e Watanabe et al, que induziram processos erosivos e ulcerativos gastrobulbares em animais de laboratório infectados com estirpes de *Helicobacter pylori*.

Patogénese da úlcera duodenal

O mecanismo patogénico que determina o desenvolvimento da úlcera duodenal pela infecção Hp ainda não se encontra dilucidado.

Porque é que se desenvolve a úlcera duodenal? Porque é um processo focal? Porque é que tende a recidivar no mesmo local? Porque é que só surge anos após a aquisição

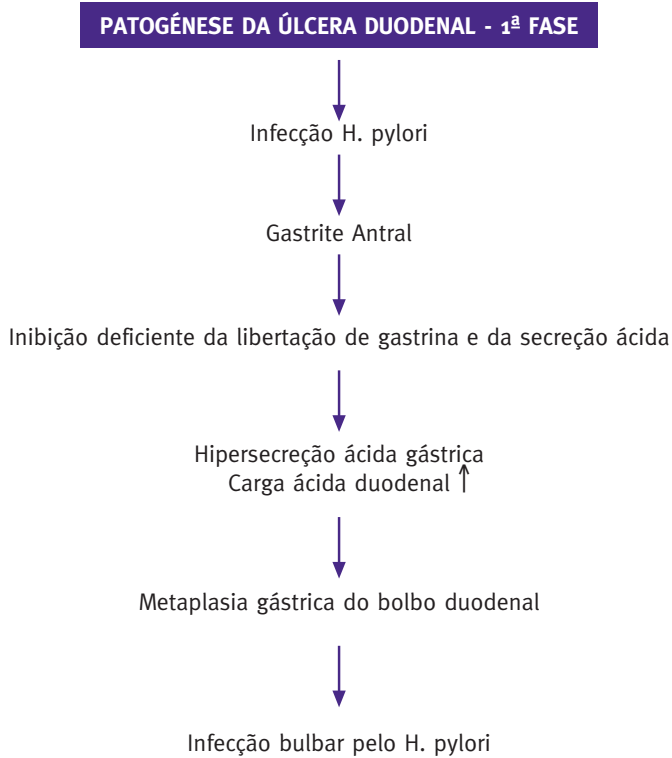
ção da infecção Hp? Porque é que só uma minoria dos doentes com infecção crónica pelo Hp, desenvolvem um processo ulcerativo? São questões essenciais, ainda não cabalmente esclarecidas.

Desde há vários anos se reconhece a existência de anomalias no âmbito da secreção ácida em doentes com úlcera duodenal:

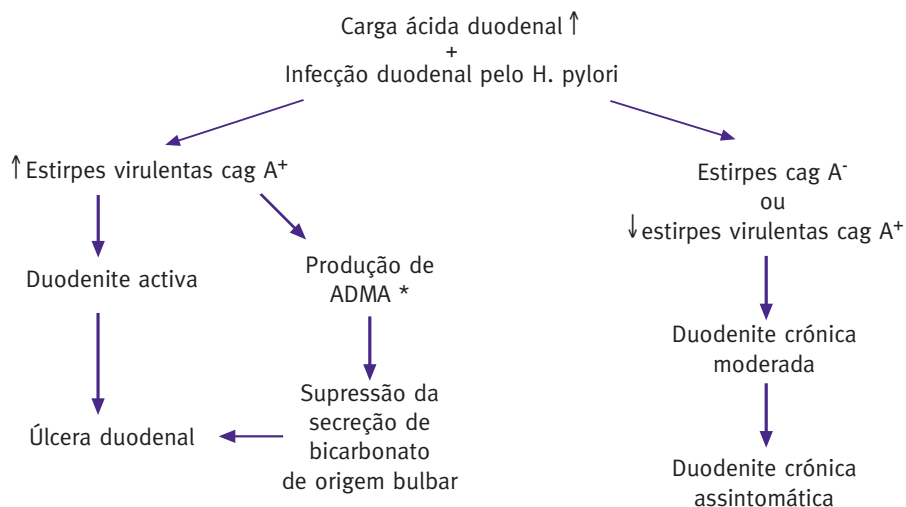
- Débito ácido basal ↑
- Débito ácido máximo ↑
- Relação BAO:MAO ↑
- Débito ácido estimulado pela gastrina libertada por peptídeos ↑
- Inibição da secreção ácida por distensão ou acidificação antral ↓
- Estimulação da gastrina pós-prandial ↑
- Pepsinogénio A sérico ↑

Sabe-se actualmente que estas alterações patofisiológicas, exceptuando o aumento da massa de células parietais, podem ser condicionadas pela infecção Hp.

A sequência de eventos desencadeados por esta infecção, que culminariam na úlcera duodenal, seria a seguinte, na opinião de autores reputados:



Os eventos ocorridos nesta 1ª fase, não seriam suficientes para se desenvolver um processo ulcerativo. Um factor crítico adicional, seria a quantidade de estirpes virulentas do H. pylori que colonizam o bulbo duodenal. A sequência de eventos seria então a seguinte:

PATOGÉNESE DA ÚLCERA DUODENAL - 2ª FASE


* ADMA - (asymmetric dimethyl arginine), um inibidor da sintase do NO (óxido nítrico)

Patogénese da úlcera gástrica

A úlcera gástrica ocorre numa mucosa “enfraquecida” pela infecção crónica Hp. De facto, enquanto que na úlcera duodenal predomina a gastrite antral, estando usualmente poupado o corpo gástrico, na úlcera gástrica ocorre um processo inflamatório de pangastrite, com predomínio na região do corpo gástrico.

Pensa-se actualmente que mediadores inflamatórios libertados neste processo de gastrite do corpo gástrico, designadamente a interleucina $l\beta$ (IL- β), inibem a secreção ácida. A hipocloridria típica do ulcerado gástrico, depende igualmente da progressão do processo de gastrite crónica para fases de atrofia.

As úlceras gástricas proximais (as úlceras pré-pilóricas estão epidemiologicamente ligadas à úlcera duodenal, e associam-se a gastrite de predomínio antral com hipercloridria), ocorrem mais frequentemente na zona de junção da mucosa antral com a do corpo gástrico. É nesta área que acontecem também os graus máximos de atrofia e de metaplasia intestinal.

A mucosa metaplásica e atrófica evidenciam menor capacidade de resistência do que a mucosa normal. De facto, difere desta em vários aspectos: composição do muco, produção de bicarbonato, produção local de factores epiteliais do crescimento e de peptídeos reguladores. A diminuição destes factores afecta adversamente a regeneração da mucosa e exagera os efeitos da agressão.

Nesta zona de transição antro-corpo, as condições locais de pH podem tornar as estirpes do *H. pylori* mais virulentas, com resposta inflamatória mais severa.

Com o aumento da inflamação, da atrofia e da metaplasia na fronteira entre a mucosa antral e oxíntica, ocorre progressivamente uma deslocação dessa zona de transição no sentido proximal, à custa da redução da área secretora, o que facilita o aumento da colonização pelo *H. pylori* nesta interface. Ao longo dos anos, a inflamação vai-se estendendo no sentido proximal. Dado que esta área é a mais susceptível à ulceração, é lógico que ocorra uma associação entre o aumento na idade e a localização mais proximal das úlceras gástricas.

Uma das questões essenciais na análise da patogénese da úlcera duodenal e da úlcera gástrica, é saber a razão porque determinados doentes infectados com *Hp* desenvolvem quadros de gastrite de predomínio antral, com subsequente úlcera duodenal, enquanto que outros apresentam quadros inflamatórios de gastrite afectando predominantemente o corpo, com subsequente desenvolvimento eventual de úlcera gástrica. Este quesito ainda não foi esclarecido. À luz dos dados actuais, pensa-se que factores do hospedeiro, nomeadamente o débito ácido pré-infecção, e factores ambientais como a dieta, seriam determinantes na definição do padrão de gastrite pós-infecção. Também se postula actualmente, que os factores bacterianos, nomeadamente os respeitantes ao genótipo do *Hp*, interviriam essencialmente na magnitude do risco de desenvolvimento da úlcera péptica.

B. Agressão por AINEs

Os AINEs podem induzir processos erosivos ou ulcerativos gastroduodenais fundamentalmente por dois mecanismos: (1) irritação tóxica da mucosa e (2) supressão da síntese das prostaglandinas.

(1) Irritação tóxica da mucosa

A agressão tóxica da aspirina foi demonstrada em 1960 por Davenport. Posteriormente foi documentado que certos AINEs têm essa mesma propriedade.

A acção tóxica destes fármacos é mediada por três mecanismos:

- Em primeiro lugar, as formas não ionizadas destas drogas têm a capacidade de penetração nas células epiteliais de superfície, e uma vez no interior das células, onde existe um meio neutro, são transformadas em formas ionizadas, que já não podem ser expulsas. À medida que o fármaco se acumula nas células, origina um movimento osmótico de água para o seu interior, que pode culminar na lise celular.
- Em segundo lugar, alguns AINEs, têm a capacidade de acoplamento aos mecanismos de fosforilação oxidativa celular, induzindo depleção do ATP e distúrbios no funcionamento das células.

- Um terceiro mecanismo que pode contribuir para a irritação tópica da mucosa, reside no facto de os AINEs diminuírem a hidrofobicidade do muco que reveste o epitélio de superfície, ao ligarem-se a fosfolípidos activos da superfície, existentes na cutícula gelatinosa do muco.

(2) Supressão da síntese de prostaglandinas

Em 1971, Vane descobriu que os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas, substâncias que desempenham um importante papel na modulação das defesas da mucosa. De facto, as prostaglandinas endógenas estão envolvidas na regulação da secreção do muco e do bicarbonato pelo epitélio gastroduodenal, do fluxo sanguíneo da mucosa, da proliferação celular epitelial, da reparação celular e da função dos imunócitos da mucosa.

É importante frisar que estas mesmas funções de defesa da mucosa, ou pelo menos algumas delas, são também desempenhadas pelo óxido nítrico.

Não se sabe ainda qual o componente de defesa da mucosa gástrica que é mais comprometido pela supressão das prostaglandinas. Postula-se actualmente que é essencialmente a microcirculação que está mais afectada.

Com efeito, as prostaglandinas das séries E e I são potentes vasodilatadores, continuamente produzidos pelo endotélio vascular. A inibição da sua síntese pelos AINEs, condicionaria uma redução no tónus vascular e lesão do endotélio vascular.

Nessa lesão teria um papel essencial a aderência dos neutrófilos ao endotélio vascular, dependente da expressão de $\beta 2$ -integrinas (CD11/CD18) nos neutrófilos e de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) no endotélio vascular.

O aumento de adesão dos neutrófilos ao endotélio vascular seria em parte consequência da inibição das prostaglandinas, que acarretaria uma excessiva libertação do factor de necrose tumoral (TNF- α) a partir dos macrófagos e dos mastócitos.

No entanto, além das prostaglandinas, também os leucotrienos, derivados do ácido araquidónico, têm a propriedade de estimular a aderência dos neutrófilos ao endotélio vascular. A produção de leucotrienos $\beta 4$ aumenta com a administração de AINEs.

A aderência de neutrófilos ao epitélio vascular induz uma activação destas células, com libertação de proteases (por ex. elastase e collagenase) e de radicais livres de oxigénio. Estas substâncias podem mediar muitas das lesões endoteliais e epiteliais provocadas pelos AINEs. Por outro lado, a aderência dos neutrófilos pode condicionar obstrução dos capilares, reduzindo deste modo o fluxo sanguíneo na microcirculação. Ao interferirem na microcirculação, os AINEs podem comprometer o processo de renovação e reparação celular. Aliás, os AINEs não só são ulcerogénicos, como também condicionam o atraso na cicatrização de úlceras pré-existentes, ou promovem a sua hemorragia.

Embora as úlceras induzidas por AINEs possam ocorrer em indivíduos aclorídricos, há evidência comprovada de que a presença de ácido clorídrico pode contribuir para a agressão pelos AINEs, por várias razões: (1) agravando a lesão da mucosa induzida

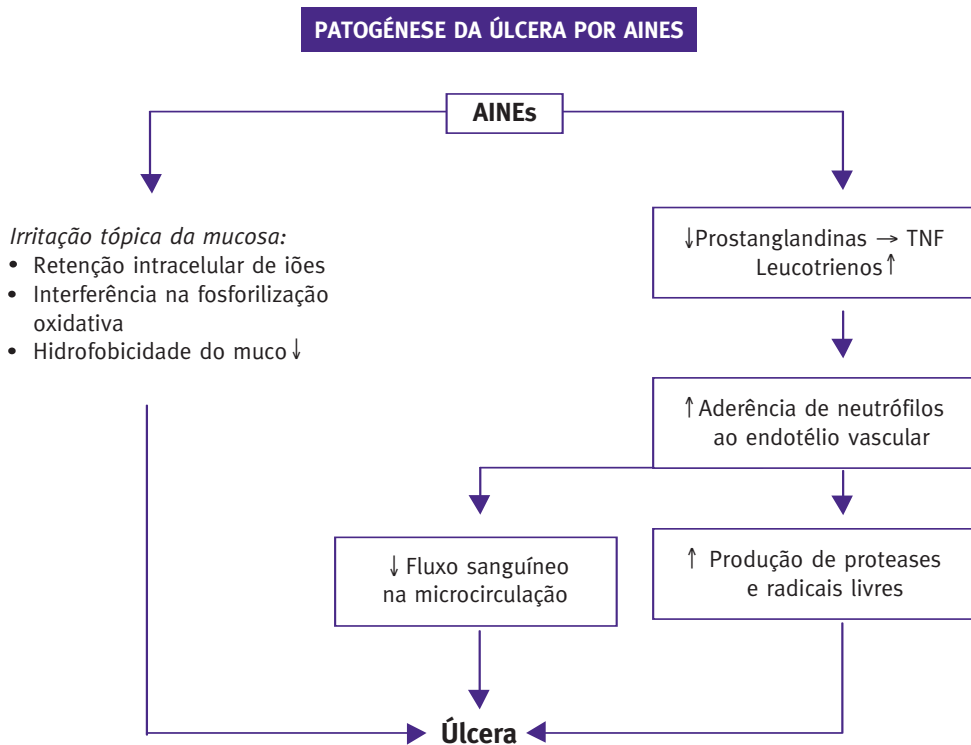
por outros agentes; (2) interferindo com a hemostase (a agregação plaquetar é inibida a $\text{pH} < 4$); (3) interferindo com o processo de reparação celular; (4) inactivando vários factores de crescimento, importantes para a manutenção da integridade da mucosa.

Há dados clínicos controversos relativamente a um eventual papel desempenhado pelo *H. pylori* na patogénese das úlceras induzidas por AINEs. Os achados discrepantes reflectem a interacção complexa entre o Hp e os AINEs. A evidência existente aponta para uma posição que não entende essa relação numa perspectiva de “sim ou não”. Factores como a prévia exposição aos AINEs, uma história passada de úlcera complicada, o débito ácido gástrico, a infiltração da mucosa por neutrófilos, a terapêutica concorrente com fármacos inibidores da secreção e o tipo de AINEs utilizado (aspirina versus AINEs) influenciariam o papel do Hp como factor de risco nos consumidores de AINEs.

A identificação destes factores tem importância pelas suas implicações terapêuticas. Actualmente, indicam-se as seguintes situações onde a existência de infecção Hp poderá eventualmente aumentar o risco na patogénese das úlceras por AINEs:

- Ausência de prévia exposição a AINEs
- História passada de úlcera complicada
- Ausência de terapêutica inibidora ácida concomitante
- Infiltração da mucosa gástrica por neutrófilos
- ? Débito ácido elevado
- ? Baixa dose de aspirina

No quadro seguinte, procuramos fazer uma síntese da patogénese da úlcera péptica por AINEs:



FACTORES ENDÓGENOS DE RISCO DA ÚLCERA PÉPTICA		
Factor de risco	Odds ratio	Tipo de úlcera - mecanismo
• Grupo sanguíneo O	1.3	• UD – Mecanismo desconhecido
• Grupo sanguíneo Lewis b	?	• UG e UD – Facilita a aderência do Hp à mucosa gástrica
• Estado não secretor	1.5	• UD – Mecanismo desconhecido
• HLA – DQA	?	• UP – Aumento da susceptibilidade à infecção Hp
• Massa celular parietal	?	• UD – Débito ácido ?
• Débito ácido gástrico	5.0	• UG
	15.5	• UD

UD, úlcera duodenal; UG, úlcera gástrica; UP, UG+UD

4. EPIDEMIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

A. Dados Epidemiológicos

Vários estudos epidemiológicos suportam a conclusão de que a prevalência de úlce-

FACTORES EXÓGENOS DE RISCO DA ÚLCERA PÉPTICA		
Factores de risco	Odds ratio	Tipo de úlcera - mecanismo
• Infecção <i>H. pylori</i>	4.0	• UG – ver “Patogénese”
	3.2	• UG – ver “Patogénese”
• AINEs	4.3	• UG – ver “Patogénese”
	3.2	• UD – ver “Patogénese”
• Idade	1.1	• UG – por década
	1.4	• UG – por década
• Sexo (M:F)	0.7	• UG > O risco no homem diminuiu
	1.3	• UD > consideravelmente nos últimos anos
• Raça não branca	1.2	• UG > Infecção Hp mais frequente
	0.6	• UD > na infância
• Estrato sócio-económico ↓	1.6	• UP – Maior chance de infecção HP
• Tabaco	1.5	• UG > ? Radicais livres ↑
	2.0	• UD > ? Microcirculação ↓
• Álcool	2.8	• UG > Provavelmente através da
	2.4	• UD > indução de cirrose hepática
• Stress mental	1.8	• UP – Débito ácido ↑ (?)
• Stress cirúrgico ou traumático	1.0	• Susceptibilidade à úlcera de stress
• Stress físico	2.1	• UD – Débito ácido ↑
• Sal na dieta	3.6	• UG – Indução de gastrite
• Inverno v. verão	1.2	• UP – Mecanismo desconhecido

ra péptica é de cerca de 10% no adulto, ao longo da vida. A prevalência estimada, com base em estudos endoscópicos realizados em adultos voluntários, aponta cifras de 1-6% em indivíduos infectados pelo *H. pylori*, percentagens 4-10 vezes superiores às detectadas em indivíduos não infectados. Nos indivíduos Hp-positivos, a taxa de prevalência ao longo da vida seria de 10-20%.

Antes da era do *H. pylori*, estimava-se uma incidência anual de úlcera entre 0.1-0.3%. Vários estudos indicam uma incidência de úlcera de cerca de 1%/ano em indivíduos infectados pelo *H. pylori*, uma cifra que é 6-10 vezes superior à apurada nos indivíduos não infectados.

Nos países industrializados ocidentais, o risco de desenvolvimento da úlcera péptica depende da data de nascimento. O risco de úlcera foi mais elevado nas gerações nascidas no final do século dezanove, e declinou nas gerações subsequentes. Este padrão de risco em função da coorte de nascimento, indica a exposição a factores de risco relevantes para a úlcera péptica na faixa etária precoce da vida.

Os indivíduos que foram infectados pelo *H. pylori* em idade jovem, são mais propícios a contrair quadros de gastrite crónica com atrofia e subsequente redução da secreção ácida, fenómeno que os protege da úlcera duodenal mas que os torna mais susceptíveis à úlcera gástrica e ao cancro do estômago. Pelo contrário, a aquisição de infecção Hp em idade mais avançada, favorece mais o desenvolvimento da úlcera duodenal.

A partir de 1970, vários indicadores indirectos, designadamente as taxas de hospitalização, de cirurgia e de morte, sugerem uma acentuada diminuição na úlcera duodenal, e possivelmente também na úlcera gástrica, em todo o mundo. No entanto, as taxas de hospitalização por complicação hemorrágica aumentaram na úlcera gástrica, e as taxas de perfuração da úlcera não se alteraram. Estas variações temporais da úlcera péptica devem relacionar-se com variáveis ambientais e demográficas, tipificadas na infecção pelo *H. pylori*, no consumo de AINEs e de tabaco e no aumento da idade média de vida.

B. Factores de Risco

Podemos dividir os factores de risco da úlcera péptica em dois tipos: endógenos e exógenos.

No quadro seguinte indicam-se os factores endógenos de risco da úlcera péptica, com o respectivo coeficiente de impacto, em termos de Odds ratio:

Quanto aos factores exógenos, a infecção pelo *H. pylori* e o consumo de AINE's representam os factores mais importantes, para os dois tipos de úlcera. Há outros factores, no entanto, que devem ser considerados nesta análise, embora ainda não esteja cabalmente esclarecida a exacta natureza e magnitude da sua influência. Uma sinopse desses factores encontra-se vertida no quadro seguinte:

Finalmente, deve sublinhar-se a associação entre a existência de algumas doenças e o maior desenvolvimento de úlcera gástrica ou duodenal: doença pulmonar obstrutiva crónica, hepatopatia crónica e cirrose, hipertensão portal, pancreatopatias, artropatias e artrite.

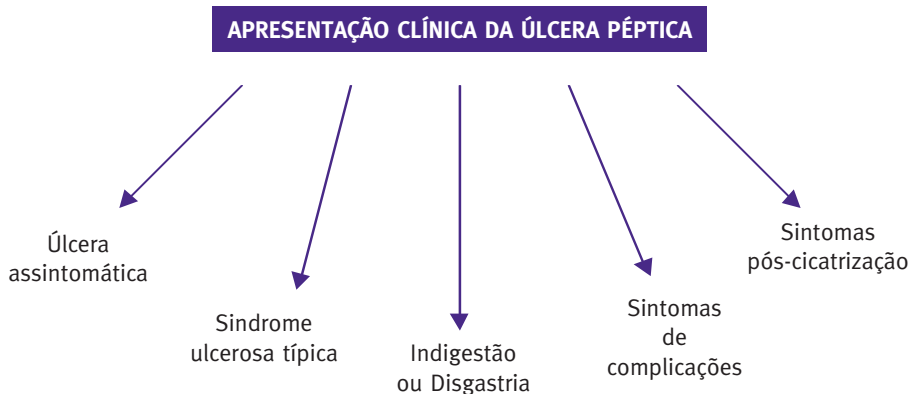
5. CLÍNICA

A. SINTOMAS

Com o advento da fibroendoscopia, foi possível verificar que a úlcera péptica tem formas de apresentação clínica variadas, e deduzir que os sintomas desta frequente

afecção têm escassa sensibilidade e especificidade.

No quadro seguinte, estão indicados os vários tipos de apresentação clínica da úlcera péptica:



COMENTÁRIOS

Síndrome ulcerosa típica

- Surge em cerca de 50% dos doentes com úlcera péptica, gástrica ou duodenal. Denominada de dispepsia ácida por alguns autores, esta síndrome caracteriza-se essencialmente pela ocorrência de dor abdominal com ritmicidade, periodicidade e cronicidade.
- A dor tem sede epigástrica, podendo no entanto irradiar para os hipocôndrios ou para a região dorso-lombar. É usualmente uma dor tipo queimadura, com graduação variável na intensidade, em parte resultante da penetração mais ou menos profunda do processo ulceroso.
- O ritmo diário é uma das principais características da dor. Ocorre cerca de 2-3 horas após as refeições e à noite (entre as 23 horas e as 2 horas), período em que a estimulação circadiana da secreção ácida é máxima. Pode também apormentar o doente nos períodos de jejum. Os alcalinos, os alimentos e os agentes anti-secretores, aliviam a dor.
- Outra característica da dor ulcerosa é a sua periodicidade. A crise dolorosa prolonga-se por algumas semanas (entre 3-5 semanas), intervaladas por períodos de acalmia de meses ou anos. Muitas vezes, sobretudo na úlcera duodenal, existe uma periodicidade sazonal, com crises dolorosas mais frequentes no inverno e início da primavera, e menos frequentes no verão. A doença tem uma evolução crônica e recidivante. Desde que não surjam complicações, cada crise é muito semelhante à anterior.
- Embora ainda não se encontre cabalmente esclarecido o mecanismo da dor, pos-

tula-se que será resultante de uma sensibilização ou irritabilidade visceral pelo ácido clorídrico.

Indigestão ou disgastría

- Muitos doentes com úlcera péptica não apresentam a clássica síndrome ulcerosa. Os sintomas são incaracterísticos, sendo comum a indigestão, a anorexia e a perda de peso. Os sintomas de indigestão (desconforto epigástrico, eructações, distensão, enfartamento, náuseas e mesmo vômitos) ocorrem na ausência de obstrução pilórica. Este quadro sintomático é semelhante ao da dispepsia funcional tipo dismotilidade.

Úlcera assintomática

- Em estudos com base no exame endoscópico apurou-se que 1-3% de adultos voluntários tinham ulcera péptica sem queixas clínicas. Dados de numerosos ensaios terapêuticos controlados por endoscopia indicam que muitos doentes submetidos a protocolos terapêuticos deixam de ter sintomas e no entanto persiste a cratera ulcerosa. A percentagem destes casos situa-se entre 15-44%, consoante as séries.

Sintomas pós-cicatrização

- Também se comprovou, nesses ensaios terapêuticos controlados por endoscopia, que muitos doentes continuam a apresentar sintomas após comprovação endoscópica da cicatrização da úlcera. Essa percentagem de casos chega a atingir, nalguns ensaios, os 40%.

Sintomas de complicações

- Podem constituir a primeira manifestação da úlcera péptica. As principais complicações são a hemorragia, a perfuração e a estenose pilorobulbar. Alguns estudos computam em 25% os casos de úlcera em que a primeira apresentação clínica foi a de uma complicação. Este evento é particularmente testemunhado nos doentes medicados com AINEs. De facto, alguns estudos apontam para complicações de hemorragia digestiva em mais de 50% dos casos, sem sintomas dispépticos antecedentes. Este fenómeno deve-se, provavelmente, à acção analgésica dos AINEs.

a) Hemorragia digestiva

- A úlcera péptica é a causa mais frequente de hemorragia digestiva alta, sendo responsável por cerca de 50% destes episódios hemorrágicos. O risco hemorrágico aumenta 3-5 vezes nos doentes que utilizam AINEs. Embora a maioria dos doentes com úlcera péptica estejam infectados pelo *H. pylori*, é impossível concluir qual destes dois principais factores etiológicos da úlcera é responsável pela complicação. Há estudos que indicam serem factores independentes de risco. Em doentes onde o *H. pylori* era o único factor conhecido de risco, a erradicação deste agente infeccioso reduziu de forma significativa a recidiva hemorrágica.

b) Perfuração

- Em cerca de 10% dos doentes com úlcera péptica ocorre perfuração, que origina uma dor epigástrica severa, usualmente irradiando para o dorso ou para outras zonas. É rapidamente seguida de um quadro de peritonite difusa. O consumo de AINEs aumenta em 5-8 vezes o risco de perfuração. Em doentes com úlcera perfurada, a percentagem dos que tomavam AINEs varia, consoante os estudos, entre 11% e 44%. A evidência actual sugere que a infecção por *H. pylori* não representa um risco adicional importante nos doentes medicados com AINEs. Importa sublinhar que as complicações de hemorragia ou de perfuração podem ocorrer na ausência de infecção Hp e de consumo de AINEs. Provavelmente o consumo de tabaco constitui também um factor de risco de complicação da úlcera péptica.

c) Estenose pilórica

- É uma complicação que ocorre em cerca de 5% dos doentes ulcerados, em consequência de uma úlcera no canal pilórico ou da cicatrização de uma úlcera bulbar em doentes com diátese ulcerosa crónica. O doente apresenta queixas de plenitude gástrica, náuseas e vômitos, que podem induzir quadros de hipocaliémia e de alcalose.

d) Malignização

- Está actualmente comprovado que o risco de malignização da úlcera gástrica é ligeiramente elevado (até 4%, segundo alguns estudos), ao passo que nos doentes com úlcera duodenal esse risco está diminuído, cerca de quatro vezes.

B. Exame Físico

O exame físico do doente permite avaliar o seu estado geral, eliminar outras enfermidades e apreciar a sensibilidade dolorosa. É geralmente bom o estado geral do doente com úlcera péptica. O apetite usualmente está conservado. A perda de peso pode traduzir uma complicação de estenose pilórica e, mais raramente, a malignização de uma úlcera gástrica. Na maioria dos casos detecta-se, no paciente com úlcera não complicada, uma zona epigástrica, bem delimitada, dolorosa à pressão. A existência de defesa abdominal ou de anemia, pode traduzir a vigência de complicações.

Frequentemente o doente com úlcera duodenal apresenta uma síndrome psicovegetativa traduzida em eritema emocional, dermografismo, tremor palpebral e digital, sudoreação, bradicardia, hipotensão arterial e hipereflexia.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de úlcera péptica baseado exclusivamente na fenomenologia clínica é impreciso, mesmo nos doentes com a síndrome ulcerosa típica. Por um lado, os quadros clínicos de úlcera péptica podem surgir noutras afecções gastroduodenais (designadamente na dispepsia funcional e no cancro do estômago), ou mesmo em situações extragástricas (designadamente na doença do refluxo gastroesofágico, no cólon irritável, em pancreatopatias e colecistopatias). Além disso, não existe paralelismo entre o desaparecimento das queixas, ou a sua persistência, e a cicatrização do processo ulcerativo. É indispensável, por isso, recorrer a estudos complementares para a formulação de um diagnóstico exacto de úlcera péptica.

Exame endoscópico

Constitui actualmente o método mais rigoroso de detecção da úlcera péptica. A esofagogastroduodenoscopia é um exame sensível, específico e seguro, com uma eficácia que ultrapassa indiscutivelmente o tradicional exame radiológico.

A identificação endoscópica de uma úlcera gástrica deve ser complementada com a realização de biópsias no fundo e nos bordos da cratera ulcerosa, no sentido de eliminar a hipótese de úlcera maligna.

Durante o acto endoscópico, podem ser colhidas biópsias para identificação da infecção pelo *H. pylori*, de acordo com a metodologia descrita no capítulo especial deste livro sobre “Gastrite”. Se o exame endoscópico detecta uma úlcera gástrica ou uma úlcera duodenal, deve pesquisar-se a infecção *Hp*, segundo a maioria dos autores.

A úlcera gástrica péptica localiza-se usualmente na pequena curvatura, na fronteira entre a mucosa antral e a mucosa do corpo gástrico. Úlceras com outra localização são frequentemente originadas por AINs, ou podem traduzir um processo maligno ab initio.

A endoscopia é particularmente valiosa no diagnóstico da complicação hemorrágica da úlcera péptica. Além de facultar uma preciosa informação diagnóstica, contribui para definir o prognóstico e controlar a hemorragia.

O exame endoscópico pode também ser utilizado na confirmação da cicatrização do processo ulcerativo, sobretudo no tocante à úlcera gástrica.

Exame radiológico gastroduodenal

Foi nitidamente suplantado pelo exame endoscópico na identificação da úlcera péptica. Continua no entanto a ser útil em determinadas situações clínicas: (1) doente que recusa o exame endoscópico ou com contra-indicações (raras) para este exame; (2) estenose pilórica que inviabiliza a inspecção endoscópica do bolbo duodenal e de D II; (3) antes da intervenção cirúrgica por úlcera péptica (em certos casos).

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais de rotina devem incluir: hemograma, provas hepáticas, creatinina sérica e calcémia. A gastrinémia deve ser solicitada na suspeita de síndrome de Zollinger-Ellison, ou na úlcera refractária à terapêutica médica.

O estudo da secreção ácida basal, e pós-estimulação, outrora muito em voga, tem actualmente escasso interesse clínico. Pode ser solicitado nas situações de hipergastrinémia (Zollinger-Elisson? Acloridria?), ou mais remotamente na úlcera refractária à terapêutica anti-secretora.

A detecção da infecção pelo *H. pylori* deve realizar-se, como se sublinhou, no contexto do exame endoscópico. Após terapêutica de erradicação do *H. pylori* em doentes com úlcera duodenal, aconselham muitos autores a realização de um teste respiratório da ureia, para confirmação da cura da infecção.

7. TRATAMENTO

A. Úlcera não Complicada

A1 – Úlcera associada a infecção por *H. pylori*

Um dos maiores avanços científicos recentes, é a cura da úlcera péptica mediante a erradicação da infecção pelo *Helicobacter pylori*. Sendo este o principal agente etiológico da úlcera péptica, a sua eliminação determina uma alteração radical na história natural da diátese ulcerosa péptica.

Antes do advento desta revolucionária terapêutica, a úlcera péptica era comumente tratada por inibidores potentes da secreção ácida. Embora os resultados fossem bons ou excelentes, em termos de cicatrização da lesão ulcerosa, a taxa de recorrência após a suspensão da medicação era elevada, em torno dos 70%, aproximadamente. Mesmo que fosse utilizada terapêutica de manutenção, após a cicatrização do processo, a taxa de recidiva ulcerosa atingia 10-20% dos casos.

Com a moderna terapêutica de erradicação do *H. pylori*, se esta for bem sucedida, as taxas de recorrência ulcerosa são de 0-5%. Estas recidivas são determinadas, sobretudo, por recrudescência da infecção. É também provável que estas escassas recorrências sejam motivadas por aspirina ou AINEs, após terapêutica de erradicação eficaz.

Na úlcera duodenal, os actuais regimes de terapêutica tripla, que incluem um inibidor da bomba de prótons (IBP) associado a dois antibióticos (metronidazole + claritromicina ou amoxicilina + claritromicina), administrados durante uma semana, constituem uma opção terapêutica eficaz, simples e segura, com taxas de erradicação de cerca de 90% (por protocolo). Na USA e na África do Sul, obtiveram-se taxas de erradicação

ainda melhores, utilizando duas semanas de tratamento, à custa, no entanto, de efeitos secundários mais frequentes. Nestes países propõem alguns autores um regime terapêutico de 10 dias.

Como já foi referido num capítulo deste livro dedicado à infecção pelo *H. pylori*, alguns estudos, utilizando o composto ranitidina bismuto citrato, em vez do IBP, obtiveram também muito bons resultados.

A dose do IBP deve ser a dose standard duas vezes por dia; a dose da claritromicina deve ser de 500 mgr, duas vezes por dia, quando combinada com amoxicilina; a dose desta, é de 1 gr duas vezes por dia; e a dose do metronidazole é de 500 mgr duas vezes por dia.

A combinação IBP/amoxicilina/metronidazole é menos eficaz do que as combinações acima referidas.

Um problema que tem suscitado preocupação é o da resistência bacteriana aos antibióticos. A prevalência de resistência aos nitroimidazóis é de 10-50% nos países industrializados, mas chega a atingir os 80% em países tropicais. Provavelmente mais grave será a resistência aos macrólidos, na medida em que compromete mais a eficácia terapêutica, com uma redução estimada de 20-50%. Felizmente que esta resistência flutua em torno dos 3%, embora se tenha testemunhado, designadamente em Portugal, uma tendência para o aumento dessa cifra.

Em caso de falência da terapêutica de erradicação, o ideal será realizar um teste de resistência aos antibióticos, para seleccionar uma segunda linha de tratamento. Como esta prática nem sempre é viável, deve tentar-se uma nova terapêutica de erradicação, utilizando outra combinação tripla, ou prescrevendo a chamada terapêutica quádrupla, que adiciona à terapêutica tripla a ranitidina bismuto citrato.

Na úlcera duodenal, e após uma semana de terapêutica tripla, não é necessário prosseguir com terapêutica anti-secretora. No entanto, alguns autores advogam terapêutica anti-secretora, utilizando um IBP, durante mais três semanas, nas seguintes situações: úlcera duodenal > 20 mm, e úlcera duodenal complicada de hemorragia. Quatro semanas após a terapêutica, o doente deve realizar um teste respiratório da ureia, para confirmação da erradicação da infecção.

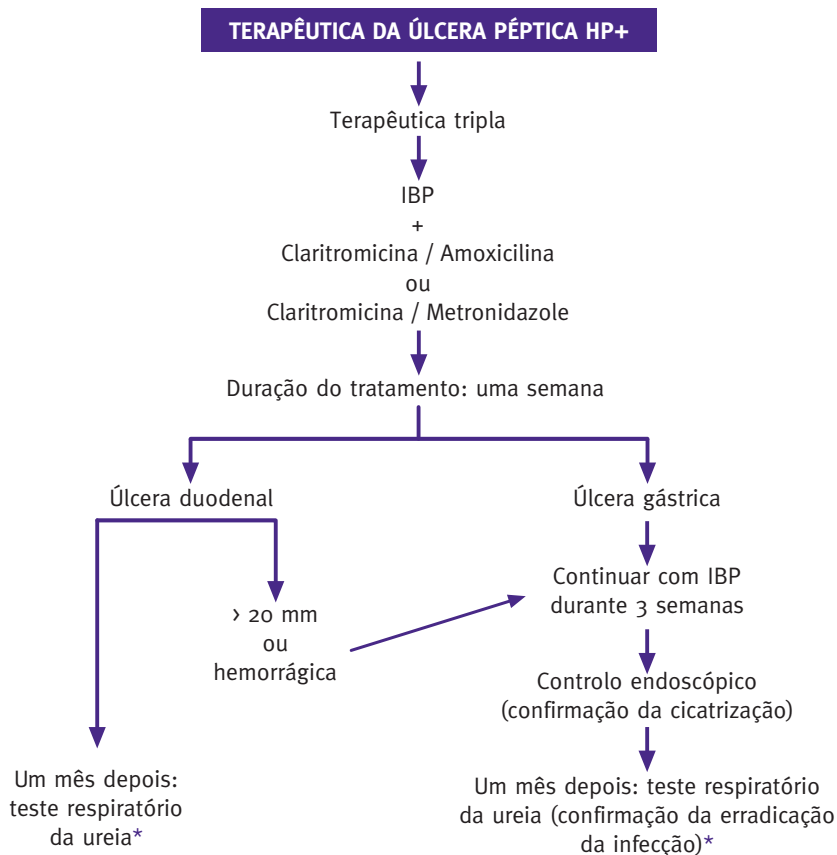
Quanto à úlcera gástrica, existe evidência suficiente para afirmar que a eficácia da erradicação do *Hp* não é diferente da registada na úlcera duodenal. Deste modo, a terapêutica standard da úlcera gástrica é idêntica à da úlcera duodenal.

No entanto, tendo em conta que as taxas de cicatrização da úlcera gástrica, 4-6 semanas após a terapêutica de erradicação, são um pouco inferiores às da úlcera duodenal, postulando-se que o tempo de reparação da úlcera gástrica é mais prolongado, aconselha-se neste tipo de úlcera um tratamento de erradicação de uma semana, seguido de três semanas de terapêutica anti-secretora com um IBP. Após quatro sema-

nas de tratamento, o doente deve realizar exame endoscópico para confirmação da cicatrização da úlcera, e detecção do *H. pylori* para confirmar a erradicação da infecção.

Não está ainda devidamente esclarecido, se a erradicação do *H. pylori* no doente ulcerado condiciona, futuramente, quadros de esofagite por refluxo gastro-esofágico. Os resultados de estudos até agora elaborados sobre esta matéria, são contraditórios. Teoricamente, a presença do *H. pylori* no estômago, ao induzir um quadro de gastrite crónica no corpo, poderia induzir diminuição da secreção ácida e aumento da gastrinemia, factores que protegeriam contra a DRGE (note-se que a gastrina eleva o tónus do EEI).

No quadro seguinte, apresenta-se uma proposta de abordagem terapêutica da úlcera péptica, à luz dos considerandos atrás alinhados:



* Se persiste a infecção, repetir a terapêutica tripla com outro esquema, ou tentar terapêutica quádrupla

A2 – Úlcera associada a AINEs

I.Tratamento

O objectivo do tratamento da úlcera gastroduodenal associada a AINEs visa três aspectos: tratamento da úlcera não complicada, tratamento das complicações e prevenção de recidiva.

Na vigência de uma úlcera péptica não complicada, uma primeira medida é a suspensão do AINE, substituindo-o em caso de necessidade por um analgésico não tóxico, nomeadamente o acetaminofeno. No entanto, numa significativa percentagem de doentes, há necessidade de continuar a prescrever AINEs, para minorar as queixas do doente. Nesses casos deve tentar-se, pelo menos, uma redução na posologia.

Os agentes que têm sido utilizados no tratamento da úlcera por AINEs são:

- Agentes protectores da mucosa:
 - Sucralfato
 - Prostaglandinas
- Agentes anti-secretores:
 - Inibidores H₂
 - Inibidores da bomba de prótons

O sucralfato mostrou ser eficaz na úlcera duodenal, mas não evidenciou benefício na úlcera gástrica.

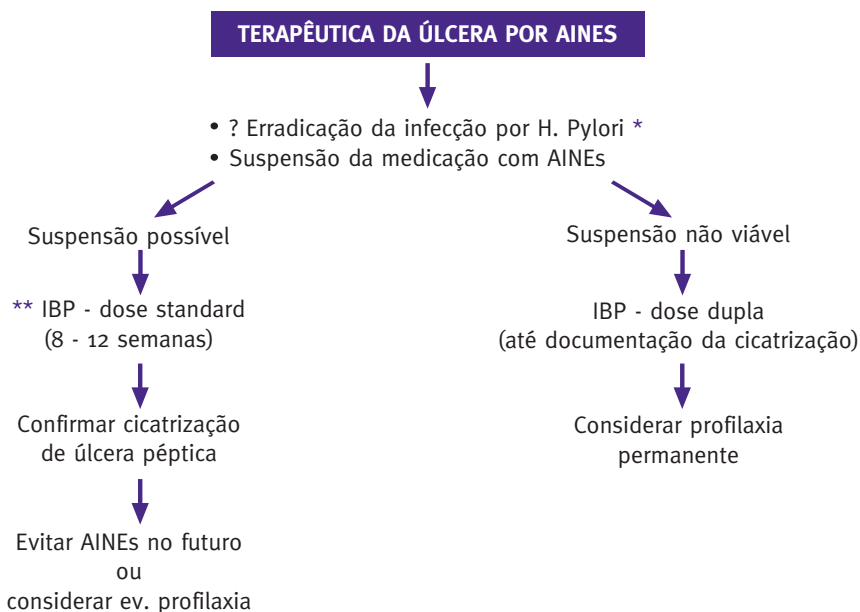
Num estudo recente, Hawkey et al compararam a capacidade do misoprostol (200 µg, 4x/dia) v. omeprazole (20 ou 40 mg/dia) na cicatrização de úlceras gastroduodenais em doentes que continuaram a medicação com AINEs (estudo OMNIUM). Após 8 semanas de tratamento, as taxas de cicatrização da úlcera duodenal ou gástrica, foram superiores nos grupos tratados com omeprazole. Dado que o misoprostol é claramente menos eficaz do que o omeprazole e tem mais efeitos adversos, não se recomenda a sua utilização na úlcera gastroduodenal activa, em doentes sob terapêutica com AINEs.

Os antagonistas dos receptores H₂ evidenciaram eficácia na cicatrização de úlceras duodenais e gástricas quando o doente suspendia a medicação com AINEs. Essa eficácia diminui bastante se não há suspensão desta medicação. Tratamentos muito prolongados conferem melhor benefício.

É indiscutível que os inibidores da bomba de prótons constituem actualmente a melhor opção terapêutica no tratamento da úlcera gastroduodenal por AINEs. Nos ensaios comparando o omeprazole (20 ou 40 mgrs/dia) ou o lansoprazole (15 ou 30 mgrs/dia) com ranitidina (150 mgrs, 2x/dia), houve benefício mais significativo nos grupos tratados com IBP, mesmo com continuação da terapêutica anti-inflamatória.

Considerando que uma percentagem significativa de doentes com úlcera por AINEs, têm concomitantemente infecção pelo *H. pylori*, a erradicação desta poderia, teoricamente, facilitar a cicatrização da úlcera. Num estudo realizado procurando dar resposta a este quesito, verificou-se de facto um efeito oposto, isto é, a erradicação do *Hp* atrasou a cicatrização dos processos ulcerativos. Embora ainda não exista uma evidência definitiva, pensa-se actualmente que a erradicação da infecção *Hp* não confere benefício no tratamento da úlcera por AINEs. Está hoje bem documentado que essa infecção condiciona um aumento de produção de prostaglandinas na mucosa gastroduodenal, circunstância que favorece a cicatrização de processos erosivos ou ulcerativos.

Tendo em conta as considerações tecidas relativamente ao tratamento da úlcera por AINEs, julgamos aconselhável a seguinte estratégia clínica:



* Presentemente não há evidência científica

** IBP - Inibidor da bomba de prótons

FACTORES DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE ULCERA PÉPTICA POR AINES**Risco comprovado**

- Idade > 60 anos
- História prévia de úlcera péptica
- Uso concomitante de corticóides
- Utilização de dois ou mais AINES
- Utilização de anticoagulantes
- Doença associada importante

Risco possível *

- Infecção Hp concomitante
- Consumo de tabaco
- Abuso de álcool

* Ainda sem evidência científica

II. Profilaxia

Genericamente, têm sido utilizadas duas estratégias para prevenir ou atenuar a gastropatia induzida por AINES: (a) utilização concomitante de fármacos protectores e (b) desenvolvimento e utilização de novos agentes anti-inflamatórios, sem efeito ulcero-génico na mucosa gastrobulbar.

(a) Utilização concomitante de fármacos protectores da mucosa gastrobulbar

O sualfato não é recomendado no âmbito da profilaxia de lesões ulcerosas por AINES, à luz dos resultados de vários ensaios terapêuticos.

Os inibidores H₂ também não são recomendados. Embora possuam alguma eficácia na prevenção da úlcera duodenal, é menos notório o seu benefício quanto à úlcera gástrica. Aliás, revelaram-se inferiores ao misoprostol em vários ensaios clínicos, mesmo em doses elevadas.

Vários ensaios clínicos têm evidenciado o indiscutível benefício dos inibidores da bomba de protões na profilaxia da úlcera gastroduodenal por AINES. Num estudo clássico, denominado ASTRONAUT, Yeomans et al verificaram que o omeprazole, na dose de 20 mgr por dia, foi superior à ranitidina, na dose de 150 mgr, duas vezes por dia. Num outro importante estudo clínico, apelidado de OMNIUM, Hawkey et al compararam o omeprazole (20 mgr/dia) com misoprostol (200 µg, duas vezes/dia). Verificaram, ao cabo de 6 meses, que o omeprazole foi tão efectivo quanto o misoprostol, com a vantagem de não possuir os efeitos adversos deste produto. Finalmente, num estudo designado de OPPULENT, Cullen et al, comprovaram o benefício profiláctico da utilização do omeprazole, em comparação com placebo.

Vários estudos evidenciaram, de forma categórica, que o misoprostol tem efeitos profiláticos na úlcera gástrica e duodenal por AINEs. Os benefícios são mais evidentes com doses de 400 μ g, 4 vezes/dia. Infelizmente, com esta posologia surgem frequentemente queixas de diarreia e dor abdominal, que reduzem a “compliance” do doente. Além disso, porque aumenta a contractilidade uterina, o misoprostol está contraindicado na mulher em fase fértil. Por último, importa acentuar que o misoprostol, ainda que previna a ulcera gastrobular, é ineficaz na prevenção de sintomas por AINEs, ao contrário dos inibidores da bomba de protões.

Tendo em conta estas considerações, a tendência actual é recomendar a prescrição de um IBP na profilaxia da úlcera gastrobular motivada por AINEs.

Esta profilaxia é particularmente recomendada nos doentes que apresentam factores de risco de desenvolvimento de úlcera péptica por AINEs, que se indicam no quadro seguinte:

(b) Utilização de AINEs menos agressivos

Em face da gastrotoxicidade dos AINEs convencionais, que inibem frequentemente a ciclooxigenase I (COX-I), a investigação farmacológica recente procurou identificar agentes anti-inflamatórios sem aquelas propriedades gastroagressivas. A descoberta

SINAIS E SINTOMAS EM DOENTES COM HDA		
• Hematemeses		60 – 80%
- Sangue vivo	20 – 40%	
-Sangue escuro	40 – 60%	
• Melena		40 – 70%
• Hematoquézia		10 – 15%
• Taquicardia		50 – 70%
• Hipotensão		20 – 50%
• Choque		5 – 10%

de uma segunda ciclooxigenase (COX-2), foi o ponto de partida para a intensificação da pesquisa nesta área, que culminou com a manufactura de dois produtos, já disponíveis, que têm a propriedade de inibirem selectivamente a COX-2.

Um destes novos fármacos, o celecoxib, revelou, em ensaios clínicos realizados na USA, uma incidência de úlcera péptica similar à do placebo, e muito inferior à induzida pelo naproxeno ou pelo diclofenac.

O outro fármaco, o rofecoxib, revelou efeitos anti-inflamatórios na osteoartrite não inferiores ao ibuprofeno e ao diclofenac, e muito menor incidência de processos ulcerativos.

Novos compostos encontram-se presentemente em fase de ensaio. Trata-se da associação de AINEs ou de aspirina a uma molécula de óxido nítrico, que tem um papel crucial na defesa da integridade da mucosa gastrobular. Ao libertarem o NO sem perderem a sua capacidade anti-inflamatória, estes novos compostos seriam menos agressivos, sendo aguardados com grande expectativa.

Uma outra formulação em estudo, é a associação de AINEs a fosfolípidos. Alguns autores evidenciaram que esta associação é menos agressiva para a mucosa gástrica, na medida em que não diminui a hidrofobicidade do muco gástrico.

B. ÚLCERA COMPLICADA

B1 – Hemorragia digestiva

A úlcera péptica continua a ser a causa mais comum de hemorragia digestiva alta, sendo responsável por cerca de 50% destes episódios. É provável que esta incidência tenda a diminuir, dado que a prevalência da infecção Hp propende a baixar e a sua erradicação vai-se alargando. E por outro lado, com o advento dos AINEs específicos da COX-2, e a eficácia do omeprazole na prevenção da úlcera induzida pelos AINEs tradicionais, ocorrerão menos frequentemente complicações hemorrágicas.

A hemorragia digestiva alta é uma das mais frequentes emergências hospitalares. Apesar dos avanços no diagnóstico, da disponibilidade de novos fármacos, dos consideráveis progressos na endoscopia e na radiologia de intervenção, não houve, nos últimos 5 anos, uma alteração apreciável na taxa de mortalidade, que continua a rondar os 10%. Este facto é em grande parte explicado pelo aumento da idade média de vida e pelas doenças associadas nas faixas etárias mais avançadas.

No quadro seguinte, indicam-se os sinais e sintomas em doentes com hemorragia digestiva alta (HDA):

Em cerca de 80% dos doentes com hemorragia digestiva alta (HDA), esta cessa espontaneamente, necessitando unicamente de tratamento de suporte. Nos restantes 20% de casos, a hemorragia persiste ou há recidiva hemorrágica, e é neste grupo de alto risco que surgem usualmente complicações e a morte. É fundamental identificar este sub-grupo de risco, e tratá-lo por equipa especializada e em ambiente próprio.

O tratamento de uma HDA, designadamente por úlcera péptica, desdobra-se em várias etapas: (1) avaliação clínica, ressuscitação e estabilização hemodinâmica; (2) diagnóstico endoscópico; (3) avaliação prognóstica e triagem; (4) tratamento.

Estas etapas não são necessariamente sequenciais:

(a) Avaliação clínica, ressuscitação, estabilização hemodinâmica

A abordagem inicial do doente com HDA aguda, inclui uma avaliação da severidade da hemorragia, a implementação de medidas de ressuscitação e a realização de uma breve história clínica com exame físico limitado.

A avaliação clínica da severidade da hemorragia implica uma análise da situação hemodinâmica do doente, com monitorização dos sinais vitais: pulso, pressão sanguínea e alterações posturais.

Uma diminuição ostostática de 20 mmHg na pressão sistólica ou um aumento no ritmo do pulso de 20 pulsações/minuto, indiciam uma depleção de pelo menos 20% no volume intravascular. Com perdas maiores, a pressão sistólica continua a baixar, o pulso acelera e eventualmente surge hipotensão em decúbito. Segue-se o colapso vascular, evidenciando o doente frequentemente sinais de choque hipovolémico. Estes achados hemodinâmicos são influenciados por outros factores, designadamente medicamentos que o doente consumia, idade, integridade vascular e do sistema nervoso autónomo.

Em concomitância com a avaliação clínica, iniciam-se medidas de ressuscitação. O sangue é enviado ao laboratório para determinação da concentração da hemoglobina e do hematócrito, perfil da coagulação, contagem de plaquetas, tipo sanguíneo e análise sérica da ureia, creatinina e provas funcionais hepáticas. Solicitar um ECG, sobretudo no idoso ou na hemorragia severa.

A ressuscitação com fluidos é geralmente iniciada com cristalóides (soro fisiológico ou lactato de Ringer), não sendo usualmente necessário a administração de colóides, a não ser que exista hipoalbuminémia severa. A inserção de um catéter vesical é útil para avaliação da adequação dos fluidos administrados e da perfusão dos órgãos vitais. Os agentes simpaticomiméticos não são geralmente requeridos neste período inicial, uma vez que o problema existente é tipicamente o de depleção de volume. Devem ser administrados, contudo, em situações de choque refractário.

As transfusões de sangue, frequentemente de concentrados de glóbulos vermelhos, são usualmente indispensáveis. Devem ser evitadas recomendações rígidas, designadamente a de procurar manter o hematócrito acima dos 30%. Um valor de hemoglobina acima de 7-8 gr/dl é geralmente aceitável no doente jovem, sem hemorragia activa. No doente idoso ou com patologia cardiovascular, deve manter-se um nível de hemoglobina em torno dos 10 gr/dl, sobretudo nos doentes com risco elevado de recidiva. Como guia de orientação, uma unidade de concentrado de g.v. eleva o nível da hemoglobina em 1.0 gr/dl, em média, se o doente não está em hemorragia activa.

Quando há necessidade de muitas transfusões de sangue, pode ocorrer hipocalcémia e deficiência nos factores V e VIII. Se a úlcera péptica ocorre num contexto de cirrose hepática, é fundamental avaliar os defeitos hemostáticos associados à hepatopatia, e tentar a sua correcção. É também importante o estudo das plaquetas, no contexto da HDA. Se estão abaixo de 80.000/dl, devem ser corrigidas.

IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DOS ESTIGMAS ENDOSCÓPICOS DA ÚLCERA HEMORRÁGICA			
Achado endoscópico	Risco de persistência/recorrência (%)	Incidência (%)	Mortalidade (%)
- Hemorragia activa	85 - 100	7 - 10	0 - 25
- Vaso visível	50	25 - 30	0 - 20
- Coágulo fresco saliente	40	15 - 20	0 - 10
- Manchas vermelhas/negras	5	10 - 15	0 - 10
- Base limpa	0 - 5	35 - 40	0 - 3

(b) Diagnóstico endoscópico

Após adequada ressuscitação e estabilizada a situação no plano hemodinâmico, deve realizar-se um exame endoscópico. Este não deve ser efectuado com valores de hemoglobina < 8 gr/dl. O ideal é realizar o exame endoscópico nas 6-12 horas após a admissão na urgência. A disponibilidade de sangue e de oxigénio, e a monitorização, são requisitos importantes.

A esofagogastroduodenoscopia identifica a fonte hemorrágica em 90-95% dos episódios agudos de HDA. Cerca de 5-10% dos doentes têm mais do que uma lesão. No contexto da HDA, a úlcera hemorrágica é um achado frequente. Ao efectuar o exame endoscópico, o gastroenterologista pode confrontar-se com as seguintes situações:

- Úlcera com hemorragia activa

Trata-se de uma hemorragia arterial, e não venosa. A cratera ulcerosa baba sangue ou este sai em jacto, intermitentemente. Nesta situação, se o doente não é tratado, a incidência de recidiva hemorrágica é de 85-100%.

- Úlcera com vaso visível

A úlcera apresenta um vaso visível, que não sangra, traduzido endoscopicamente numa pequena elevação vermelha ou negra, ou a úlcera apresenta um coágulo saliente fresco (sentinel clot). Nestes casos, a probabilidade de recidiva nas próximas 24 horas é de 50%. Se o exame endoscópico for associado a Doppler, a identificação do vaso torna-se mais precisa.

- Úlcera com coágulo aderente

Existe controvérsia quanto à estratégia a seguir nesta situação. No entanto, a maioria dos peritos tende a proceder à irrigação da úlcera, no sentido de deslocar o coágulo. O coágulo deve ser agressivamente irrigado, durante 3-5 minutos, com

200 cc de peróxido de hidrogénio a 3%, até se obter uma boa definição da situação. Em cerca de 1/3 dos casos, o gastroenterologista depara-se com uma hemorragia activa ou vaso visível, pelo que avança para a hemostase terapêutica, como se verá adiante.

- Úlcera com máculas vermelhas/negras ou base limpa

Em cerca de 1/3 dos casos, não se evidenciam os sinais endoscópicos atrás considerados. O fundo da úlcera encontra-se limpo ou apresenta máculas discretas. A percentagem de recidiva hemorrágica nestes casos é muito escassa.

Como vimos, podem ser vários os estigmas endoscópicos da úlcera hemorrágica. As implicações prognósticas desses achados encontram-se definidas no quadro seguinte:

Tendo em conta estes dados de prognóstico, o exame endoscópico de diagnóstico deve ser complementado com abordagem terapêutica, no sentido de induzir a hemostase endoscópica, nas seguintes situações:

- Hemorragia activa
- Vaso visível
- Coágulo saliente
- Coágulo aderente (em muitos casos)

Nos doentes com estigmas mínimos de hemorragia recente, sem sinais clínicos de perdas sanguíneas, não há necessidade de tratamento endoscópico, dado que são muito raras as hipóteses de recidiva.

As primeiras 72 horas compreendem o período crítico destas situações. Ultrapassado esse período, as probabilidades de recorrência hemorrágica baixam de forma muito significativa.

A dimensão da úlcera e da artéria que sangra, tem muita importância. A recidiva hemorrágica é maior nas úlceras ≥ 2 cm, e nas artérias com diâmetro superior a 1mm. Por outro lado, a incidência de recorrência hemorrágica é maior quando a úlcera se localiza na zona postero-inferior do bulbo duodenal, ou na parte alta da pequena curvatura do estômago, dada a proximidade da artéria gastroduodenal e da artéria gástrica esquerda, respectivamente.

(c) Avaliação prognóstica e triagem

Como já sublinhamos, em cerca de 20% dos episódios de HDA, a hemorragia persiste ou há recidiva hemorrágica, e é neste grupo de alto risco que podem surgir complicações e a morte.

É importante, por isso, identificar factores de prognóstico, isto é, critérios objectivos e científicos que orientem a estratégia de diagnóstico e de terapêutica. A estratificação da severidade do episódio hemorrágico, deve ter em conta certos indicadores de escopo clínico, e os dados facultados pelo exame endoscópico. O objectivo será, por-

tanto, definir factores adversos de prognóstico, que indiquem um maior risco de recorrência hemorrágica e de mortalidade.

São considerados factores independentes de prognóstico adverso:

Idade

Vários estudos evidenciam que a mortalidade é maior nos doentes com idade superior a 60 anos.

Comorbilidade

A mortalidade é mais elevada em doentes que padecem de outras enfermidades, nomeadamente afecções do SNC, insuficiência hepática, doenças pulmonares, cardiopatias, insuficiência renal e cancro.

Fármacos

Dois tipos de medicamentos afectam o prognóstico: os AINEs, que são ulcerogénicos e originam disfunção plaquetar, e a varfarina e outros anticoagulantes que comprometem a hemostase. A combinação de aspirina e anticoagulantes orais pode ocasionar hemorragias severas. Há dados que indiciam um risco aumentado de hemorragia nos doentes medicados com corticosteróides.

SCORE DE ROCKALL				
Variável	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Idade	< 60	60 – 79	> 80	
Choque	Pulso < 100 Pressão sistólica > 100 mmHg	Pulso > 100 Pressão sistólica > 100 mmHg	Pressão sistólica < 100 mmHg	
Comorbilidade	Ausente ou discreta		Insuficiência cardíaca, isquémia miocárdica, outra afecção séria	Insuficiência renal ou hepática Processo maligno
Diagnóstico	Mallory-Weiss, Exame endoscópico sem lesão, sem estigmas de hemorragia recente	Todos os outros diagnósticos	Lesão maligna GI alta	
Estigmas de hemorragia recente	Úlcera de base limpa ou manchas negras		Sangue no tracto digestivo alto, vaso visível, coágulo fresco, hemorragia em jacto	

Severidade da hemorragia

A mortalidade é mais elevada nos doentes que apresentam instabilidade hemodinâmica, hipotensão persistente, necessidade de mais de cinco unidades de sangue nas 24 horas após a admissão hospitalar, hemorragia traduzida em hematemeses/hematoquécia, ou um aspirado gástrico sanguíneo que não desaparece com a lavagem gástrica.

Testes laboratoriais

Os seguintes parâmetros laboratoriais prognosticam uma evolução clínica adversa: anomalias electrocardiográficas significativas, elevação dos níveis séricos da fosfatase alcalina, bilirrubina, azoto ureico, creatinina, transaminases, tempos de protrombina e de tromboplastina parcial, leucocitose, trombocitopenia e hipoalbuminémia. Embora os valores do hematócrito e da hemoglobina não tenham interesse prognóstico, para muitos autores, outros há que lhes concedem utilidade no seguimento do processo clínico.

Início da hemorragia

O início da hemorragia é um importante factor de prognóstico. Se a hemorragia digestiva acontece durante a hospitalização do doente, a mortalidade tende a ser mais elevada.

Critérios endoscópicos

Como já referimos, o exame endoscópico faculta indicações preciosas no tocante ao prognóstico, quer no concernente aos sinais de hemorragia activa ou recente, quer no que respeita às dimensões e localização da úlcera.

Recorrência hemorrágica

É considerado o mais importante factor de risco de mortalidade e ocorre em 10-30% dos doentes aparentemente tratados com sucesso.

A análise de todos estes factores individuais possibilita uma previsão relativamente à evolução do processo hemorrágico. Defendem muitos peritos, actualmente, que a aplicação, a cada caso clínico, de um dos vários sistemas de multivariáveis actualmente disponíveis, através dos quais se define um “score” numérico de risco, propicia maior fiabilidade na definição do prognóstico, do que a análise dos factores individuais.

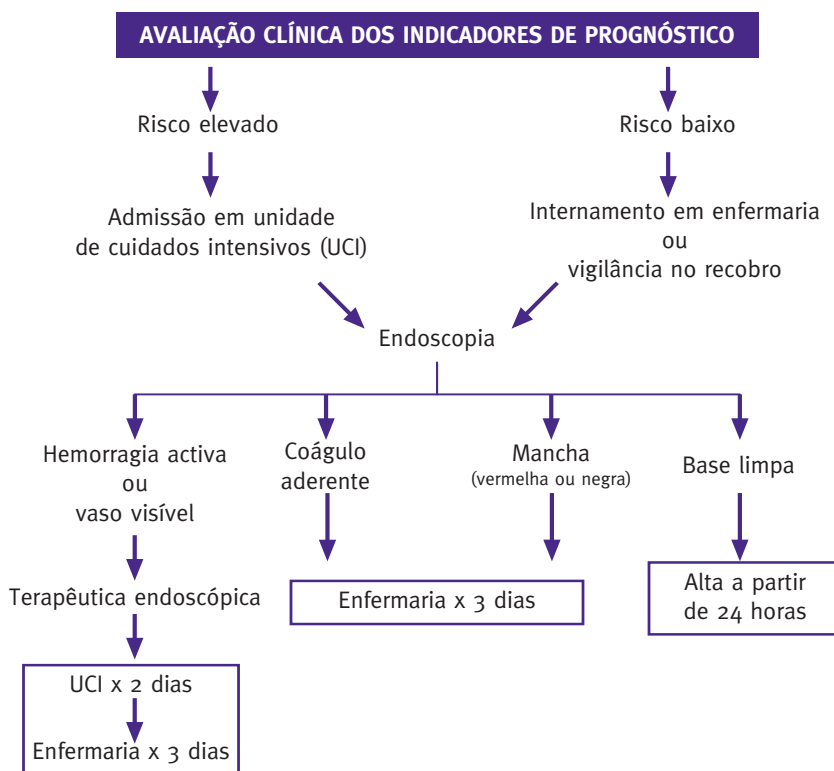
Na Europa, o sistema desenvolvido por Rockall et al tem suscitado interesse, tendo sido objecto de aplicação prática e validação em vários centros de referência. Pela sua actualidade e importância, apresentamos, no quadro seguinte, as características deste sistema:

Cotação do score de Rockall:

- Score de risco ≥ 8 pontos = mortalidade de 41 – 46%
- Score de risco ≤ 2 pontos = prognóstico excelente, com alta precoce ou tratamento no ambulatório

A avaliação prognóstica de uma hemorragia digestiva, com base em factores clínicos e endoscópicos individuais, ou em sistemas de multivariáveis, como é o de Rockall, possibilita uma triagem mais rigorosa e segura do doente com hemorragia digestiva por úlcera péptica.

Seguindo o esquema proposto por Laine e Peterson, na USA, em 1994, a triagem obedeceria aos seguintes critérios:



(d) Tratamento médico

Lavagem gástrica

A lavagem gástrica com soro fisiológico gelado, outrora uma rotina, não tem efeito benéfico na hemostase e pode originar complicações (diminuição do débito cardíaco, prolongamento dos tempos de sangria e de protrombina). Se a finalidade é limpar o estômago como preparação do acto endoscópico, basta lavar com água normal, não gelada.

Agentes farmacológicos

Na hemorragia por úlcera péptica, têm sido utilizados vários fármacos: anti-secretores, vasoconstritores, antifibrinolíticos.

Os inibidores H₂ foram objecto de múltiplos ensaios clínicos, tendo-se apurado que não possuem qualquer utilidade na jugulação do episódio hemorrágico ou na prevenção de recidiva.

Nalguns ensaios terapêuticos, o omeprazole iv revelou superioridade sobre o placebo, reduzindo as taxas de recorrência, a necessidade de intervenção cirúrgica, a duração média de hospitalização e o número de transfusões. Deve ser administrado em doses elevadas.

A somatostatina, ou o seu análogo sintético – octreótido -, assim como a vasopressina e as prostaglandinas, não têm eficácia.

O ácido tranexâmico, um inibidor do plasminogénio, foi abandonado por poder induzir efeitos secundários sérios (enfarte cerebral, trombose venosa, embolia pulmonar). Presentemente, tende a aceitar-se que os IBP, em infusão contínua, são a opção terapêutica farmacológica com melhores potencialidades.

Terapêutica endoscópica

Dois estudos de meta-análise envolvendo 25 e 30 ensaios prospectivos, apuraram que a terapêutica endoscópica em doentes com hemorragia não induzida por varizes esofágicas, propiciou uma redução relativa de 30% na mortalidade, uma redução relativa de 69% na incidência de hemorragia persistente ou recidivante, e uma redução relativa de 62% na necessidade de cirurgia de emergência.

Os sub-grupos de doentes com úlcera hemorrágica que colhem benefícios da hemostase endoscópica, são os que apresentam estigmas major de alto risco no exame endoscópico: hemorragia activa, vaso visível e coágulo fresco. Nos doentes com estigmas minor, não é necessária a terapêutica endoscópica. Esta possui, além disso, uma outra vantagem: redução significativa nos custos económicos.

Existem actualmente vários métodos endoscópicos para a hemostase de lesões não varicosas, designadamente da úlcera péptica. O objectivo é a obliteração da artéria

que rompeu na base da úlcera. No quadro seguinte indicam-se as várias opções técnicas:

TERAPÊUTICA ENDOSCÓPICA MÉTODOS DE HEMOSTASE EM LESÕES NÃO VARICOSAS		
Método	Contacto com tecidos	Sem contacto com tecidos
<ul style="list-style-type: none"> • Métodos térmicos activos • Métodos tópicos por injeção • Teapêutica combinada • Métodos mecânicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocoagulação • Monopolar • Multipolar • Escleroterápia • Injeção + térmicos • Laqueação elástica • Clips 	<ul style="list-style-type: none"> • Fotocoagulação Laser • Argon Plasma • Nd:YAG • Colas • Factores de coagulação

A terapêutica endoscópica por injeção é a mais barata e a mais simples na execução. As soluções que têm sido utilizadas são: epinefrina, esclerosantes, álcool absoluto, e produtos coagulantes (trombina humana ou fibrina), isoladamente ou em associação. A experiência e os recursos locais têm ditado a selecção da melhor opção.

A terapêutica endoscópica térmica, utilizando a electrocoagulação monopolar, bipolar ou a sonda térmica, não se revelou superior à terapêutica por injeção. Também a coagulação térmica por métodos que eliminam o contacto com tecidos - Argon Plasma e YAG-Laser -, não apresenta vantagens sobre a injeção, nos ensaios até agora realizados.

Os métodos de terapêutica mecânica – hemoclips e laqueação elástica – têm sido ensaiados na úlcera péptica e noutras lesões não varicosas. Os resultados são bons, ainda que não superiores às técnicas mais convencionais, designadamente por injeção.

Alguns estudos recentes advogam a terapêutica combinada: injeção + terapêutica térmica, designadamente com electrocoagulação multipolar. Seria mais benéfica nomeadamente nas hemorragias activas.

Em certos centros de referência, propugna-se a realização de um novo exame endoscópico – “second look endoscopy” – dentro de 24-48 horas após a endoscopia inicial. Há trabalhos que evidenciam benefício com esta estratégia, ao lado de outros que não a recomendam. Esta metodologia estará provavelmente indicada nos doentes com alto risco de recidiva hemorrágica, nomeadamente os que apresentam hemorragia activa ou choque na admissão hospitalar. Também está indicada quando o gastroenterologista não tem a certeza de que o primeiro tratamento da úlcera foi eficaz,

por dificuldades técnicas ou por má colaboração do doente.

Com as técnicas endoscópicas actualmente disponíveis, ainda ocorre uma taxa de recidiva de 15-20% após o tratamento inicial. Em vários ensaios realizados, verificou-se que a repetição do tratamento endoscópico pode induzir a hemostase em cerca de 50% dos doentes. Advoga-se actualmente uma segunda tentativa de hemostase endoscópica, quando ocorre recidiva hemorrágica.

Quando a terapêutica médica e endoscópica falham na jugulação da hemorragia, as alternativas são a cirurgia ou a intervenção angiográfica.

As indicações essenciais da cirurgia de urgência são: (1) falência no controlo da hemorragia pela terapêutica médica e endoscópica; (2) recidiva severa após duas tentativas de hemostase endoscópica; (3) lesão inacessível à endoscopia por cirurgia prévia, anomalia anatómica ou estenose pilórica; (4) choque severo obrigando a cirurgia de emergência para prevenir a exsanguinação; e (5) complicação séria da terapêutica endoscópica, designadamente perfuração.

A terapêutica angiográfica é uma medida de último recurso na hemorragia severa e persistente, quando a cirurgia apresenta elevado risco e a terapêutica endoscópica é ineficaz. É útil numa percentagem apreciável de situações, mas em cerca de metade dos casos ocorre recidiva. Além disso, pode ter complicações graves.

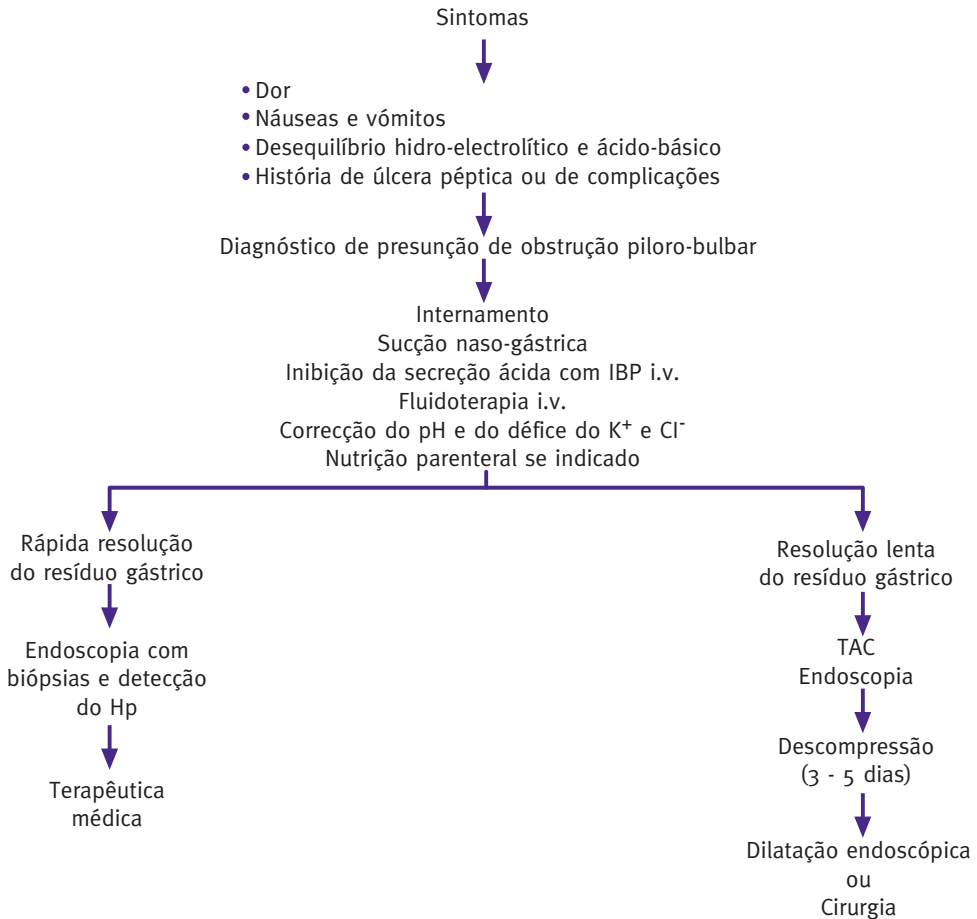
Lograda a hemostase do processo ulcerativo, este deve ser submetido à terapêutica médica convencional, em função da sua etiologia. No doente Hp-positivo, a erradicação da infecção é fundamental para evitar a recorrência hemorrágica a longo prazo.

B2 – Estenose piloro-bulbar

Ocorre em menos de 5% dos doentes com úlcera duodenal, e em menos de 1-2% de doentes com úlcera gástrica. Mais de 95% dos casos desta complicação ulcerosa situam-se na área piloro-bulbar.

No quadro seguinte apresenta-se, em esquema, a abordagem diagnóstica e terapêutica desta complicação da úlcera péptica:

ABORDAGEM DA OBSTRUÇÃO PILORO-BULBAR POR ÚLCERA PÉPTICA

**B3 – Perfuração**

A incidência desta complicação não se alterou nos últimos 50 anos. Aliás, estudos recentes apontam para um possível aumento da perfuração no doente idoso. Pelo menos 10% apresentam esta complicação.

O tratamento da perfuração é cirúrgico. A escolha da melhor estratégia cirúrgica deve ser individualizada e depende dos seguintes factores: (1) localização da úlcera que perfurou; (2) presença de choque; (3) comorbilidade associada; e (4) tempo estimado desde que ocorreu a perfuração e a contaminação peritoneal.

REFERÊNCIAS

- **Soll AH.** *Peptic ulcer and its complications.* In: Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease.* W.B. Saunders Co. 1998:620-678.
- **Huang Q, Hunt RH.** *Treatment of acute gastric and duodenal ulcer.* In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders.* W.B. Saunders Co. 2000:113-126.
- **Wolfe MM.** *Therapy and prevention of NSAID-related gastrointestinal disorders.* In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders.* W.B. Saunders Co. 2000:96-112.
- **Lichtenstein DR.** *Management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage.* In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders.* W.B. Saunders Co. 2000:127-152.
- **Soybel DI.** *Gastric outlet obstruction, perforation and other complications of gastroduodenal ulcer.* In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders.* W.B. Saunders Co. 2000:153-168.
- **Laine L.** *Approaches to nonsteroidal antiinflammatory drug use in the high-risk patient.* *Gastroenterology* 2001;120(3):594-606.
- **Kurata JH, Nogawa NA.** *Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer.* *J Clin Gastroenterol* 1997;24(1):2-17.
- **Graham DY.** *Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model.* *Gastroenterology* 1997;113:1983-1991.
- **Tytgat GHJ.** *Duodenal ulcer disease.* *European J Gastroenterol & Hepatology* 1996;8:29-833.
- **Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA.** *Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review.* *Gastroenterology* 1996;110:1244-1252.
- **Hawkey CJ.** *COX-2 inhibitors.* *Lancet* 1999;353:307-14.
- **Guerreiro AS.** *Doença ulcerosa duodenal.* Tese de doutoramento, Lisboa 1989.
- **Romãozinho JM.** *Úlcera duodenal-pH versus Hp.* *Arq. Hepato-Gastroenterol Port.* 1992;1(6):209-214.
- **Simoons M, Rutgeerts P.** *Non-variceal upper gastrointestinal bleeding.* *Best Pract & Res. Clin Gastroenterol* 2001;15(1):121-134.
- **McCarthy DM.** *Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs.* *Best Pract & Res Clin Gastroenterology* 2001;15(5):755-774.
- **Hawkey CJ.** *COX-1 and COX-2 inhibitors.* *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2001;15(5):801-20.
- **Freitas D, Donato A, Monteiro JG.** *Controlled trial of liquid monopolar electrocoagulation in bleeding peptic ulcers.* *Am J Gastroenterol* 1985;80(11):853-857.
- **Freitas D, Sofia C.** *Tratamento das hemorragias digestivas agudas por úlcera péptica.* *Arq Hepato-Gastroenterol. Port* 1995;4(3):197-205.
- **Freitas D, Leitão MC (Eds).** *Endoscopia digestiva. Métodos de diagnóstico e terapêutica em Gastroenterologia.* Permanyer Portugal 1994.
- **Freitas D, Sofia C (Eds).** *Hemorragias digestivas altas.* Permanyer Portugal 1997.
- **Portela F, Gregório C, Freitas D et al.** *Injeção versus injeção mais omeprazole no tratamento da hemorragia aguda por úlcera péptica.* *Arq. Hepato-Gastroenterol. Port.* 1994;3:9-12.
- **Romãozinho M, Amaro P, Freitas D et al.** *Avaliação de um "score numérico de risco" na úlcera péptica sangrante tratada numa Unidade de Cuidados Intensivos de Gastroenterologia.* *GE J Port. Gastroenterol* 1999;6:94-100.
- **Sofia C, Portela F, Freitas D et al.** *Endoscopic injection therapy vs multipolar electrocoagulation vs laser vs injection + octreotide vs injection + omeprazole in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized study.* *Hepato-gastroenterology* 2000;47:1332-1336.
- **Peixe GR.** *Úlcera gástrica experimental Contribuição para o estudo do factor vascular.* Tese de doutoramento, Lisboa 1984.
- **Hawkey CJ, Yeomans ND (Eds).** *Evolving strategies for managing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers.* *Am J Med* 1998, vol 104(3A).
- *The management of acid-related disorders: clinical practice and therapeutic procedures.* *Am J Gastroenterol* 1997;92(4): Suppl.
- *Acid secretory disorders: burning issues and hot topics.* *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):Suppl.
- **McColl KEL (Ed).** *Indications for and consequences of inhibition of acid secretion.* *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2001;15(3).
- **van Leerdam ME, Rauws EA.** *The role of acid suppressants in upper gastrointestinal ulcer bleeding.* *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Jun;15(3):463-75.
- **Howden CW, Leontiadis GI.** *Current indications for acid suppressants in Helicobacter pylori -negative ulcer disease.* *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Jun;15(3):401-12.
- **Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, Souney PE, Levine D.** *A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children.* *Clin Ther.* 2001 May;23(5):660-79; discussion 645.
- **Kubba AK, Selby NM, Hawkey CJ.** *Update in the pharmacological management of peptic ulcer haemorrhage.* *Scand J Gastroenterol.* 2001 Apr;36(4):337-42.
- **de Boer WA, Tytgat GN.** *Search and treat strategy to eliminate Helicobacter pylori associated ulcer disease.* *Gut.* 2001 Apr;48(4):567-70.
- **Geus WP.** *Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding?* *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;(232):10-20.
- **Aabakken L.** *Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding.* *Endoscopy.* 2001 Jan;33(1):16-23.
- **Thitipheue S, Talley NJ.** *Esomeprazole, a new proton pump inhibitor: pharmacological characteristics and clinical efficacy.* *Int J Clin Pract.* 2000 Oct;54(8):537-41.
- **Yeomans ND, Garas G, Hawkey CJ.** *The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy.* *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):791-805.
- **Cohen H.** *Peptic ulcer and Helicobacter pylori.* *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):775-89.
- **Hawkey CJ, Lanas AI.** *Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):79S-100S.
- **Graham DY.** *Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: interaction with proton pump inhibitor therapy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications—future research needs.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):58S-61S.
- **Chan FK, Hawkey CJ, Lanas AI.** *Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a three-way debate.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):55S-57S.
- **Sung JJ.** *Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer bleeding.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):29S-32S.
- **Yeomans ND.** *Approaches to healing and prophylaxis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):24S-28S.
- **Wallace JL.** *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research.* *Am J Med.* 2001 Jan 8;110(1A):19S-23S.
- **Cappell MS, Schein JR.** *Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity.* *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Mar;29(1):97-124.
- **Sachs G, Shin JM, Munson K, et al.** *Review article: the control of gastric acid and Helicobacter pylori eradication.*

- Aliment Pharmacol Ther. 2000 Nov;14(11):1383-401.
- Egan LJ, Murray JA. *New perspectives in gastric acid suppression: genetic polymorphisms predict the efficacy of proton pump inhibitors.* Dig Dis. 2000;18(2):58-63.
 - Misciagna G, Cisternino AM, Freudenheim J. *Diet and duodenal ulcer.* Dig Liver Dis. 2000 Aug-Sep;32(6):468-72.
 - Barr M, Buckley M, O'Morain C. *Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and Helicobacter pylori.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct;14 Suppl 3:43-7.
 - Goldstein JL. *Significant upper gastrointestinal events associated with conventional NSAID versus celecoxib.* J Rheumatol Suppl. 2000 Oct;60:25-8.
 - McColl KE, el-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):687-703.
 - Go MF, Crowe SE. *Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori.* Gastroenterol Clin North Am. 2000 Sep;29(3):649-70.
 - Pohle T, Domschke W. *Results of short-and long-term medical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).* Langenbecks Arch Surg. 2000 Aug;385(5):317-23.
 - Ernst PB, Gold BD. *The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer.* Annu Rev Microbiol. 2000;54:615-40.
 - Kauffman GL Jr. *Duodenal ulcer disease: treatment by surgery, antibiotics, or both.* Adv Surg. 2000;34:121-35.
 - Gostout CJ. *Do we need more technology to reduce recurrence of bleeding from ulcers?* Gastrointest Endosc. 2000 Sep;52(3):438-40.
 - Parasher G, Eastwood GL. *Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Aug;12(8):843-53.
 - Lau JY, Chung SC. *Surgery in the acute management of bleeding peptic ulcer.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Jun;14(3):505-18.
 - Hepworth CC, Swain CP. *Mechanical endoscopic methods of haemostasis for bleeding peptic ulcers: a review.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Jun;14(3):467-76.
 - Machicado GA, Jensen DM. *Thermal probes alone or with epinephrine for the endoscopic haemostasis of ulcer haemorrhage.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Jun;14(3):443-58.
 - Rollhauser C, Fleischer DE. *Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Jun;14(3):391-410.
 - Langman MJ. *Drug treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Jun;14(3):357-64.
 - Stedman CA, Barclay ML. *Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors.* Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):963-78.
 - Hawkey CJ. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy.* Gastroenterology. 2000 Aug;119(2):521-35.
 - Wolfe MM, Sachs G. *Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome.* Gastroenterology. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S9-31.
 - Graham DY, Yamaoka Y. *Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: the unfulfilled promise.* Helicobacter. 2000;5 Suppl 1:S3-9; discussion S27-31.
 - Martínez-Serna T, Tercero F Jr, Filipi CJ, et al. *Symptom priority ranking in the care of gastroesophageal reflux: a review of 1,850 cases.* Dig Dis. 1999;17(4):219-24.
 - Hawkey CJ. *Management of gastroduodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):173-92.
 - Chan FK, Sung JJ. *How does Helicobacter pylori infection interact with non-steroidal anti-inflammatory drugs?* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):161-72.
 - Wallace JL. *How do NSAIDs cause ulcer disease?* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):147-59.
 - Labenz J. *Consequences of Helicobacter pylori cure in ulcer patients.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):133-45.
 - Malferttheiner P, Leodolter A, Peltz U. *Cure of Helicobacter pylori-associated ulcer disease through eradication.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):119-32.
 - Peura DA. *The problem of Helicobacter pylori-negative idiopathic ulcer disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):109-17.
 - Dore MP, Graham DY. *Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of the story.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):97-107.
 - Dohil R, Hassall E. *Peptic ulcer disease in children.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):53-73.
 - Lam SK. *Differences in peptic ulcer between East and West.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):41-52.
 - Dixon MF. *Patterns of inflammation linked to ulcer disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):27-40.
 - McColl KE, Gillen D, El-Omar E. *The role of gastrin in ulcer pathogenesis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):13-26.
 - Olbe L, Fandriks L, Hamlet A, Svennerholm AM. *Conceivable mechanisms by which Helicobacter pylori provokes duodenal ulcer disease.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Feb;14(1):1-12.
 - Palmer KR. *Ulcers and nonvariceal bleeding.* Endoscopy. 2000 Feb;32(2):118-23.
 - Tytgat GN. *Ulcers and gastritis.* Endoscopy. 2000 Feb;32(2):108-17.
 - Jamieson GG. *Current status of indications for surgery in peptic ulcer disease.* World J Surg. 2000 Mar;24(3):256-8.
 - Bustamante M, Stollman N. *The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding: a qualitative review.* J Clin Gastroenterol. 2000 Jan;30(1):7-13.
 - McCarthy DM. *Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Am J Med. 1999 Dec 13;107(6A):37S-46S; discussion 46S-47S.
 - Earnest DL, Robinson M. *Treatment advances in acid secretory disorders: the promise of rapid symptom relief with disease resolution.* Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11 Suppl):S17-24.
 - Dent J. *Helicobacter pylori and reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11 Suppl 2:S51-7; discussion S73.
 - de Boer WA, Joosen EA. *Disease management in ulcer disease.* Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:23-8.
 - Raskin JB. *Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy.* Am J Med. 1999 May 31;106(5B):3S-12S.
 - Hawkey CJ. *Personal review: Helicobacter pylori, NSAIDs and cognitive dissonance.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jun;13(6):695-702.
 - Simoons M, Gevers AM, Rutgeerts P. *Endoscopic therapy for upper gastrointestinal hemorrhage: a state of the art.* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):737-45.
 - Kohler B, Riemann JF. *The role of endoscopic Doppler-sonography.* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):732-6.
 - Shafi MA, Fleischer DE. *Risk factors of acute ulcer bleeding.* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):727-31.
 - Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. *The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology.* Gastroenterology. 1999 May;116(5):1217-29.
 - Meier R, Wettstein AR. *Treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage.* Digestion. 1999;60 Suppl 2:47-52.
 - Bastaki SM, Wallace JL. *Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clues to preventative therapy.* Can J Gastroenterol. 1999 Mar;13(2):123-7.
 - Tenenbaum J. *The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Can J Gastroenterol. 1999 Mar;13(2):119-22.
 - Rollhauser C, Fleischer DE. *Ulcers and nonvariceal bleeding.* Endoscopy. 1999 Jan;31(1):17-25.

SECÇÃO II - ESTÔMAGO E DUODENO

CAPÍTULO IX

TUMORES DO ESTÔMAGO

1. Tumores Malignos

Carcinoma

Linfoma

2. Pólipos Gástricos

1. TUMORES MALIGNOS

A. CANCRO GÁSTRICO

Os carcinomas compreendem a maioria (90-95%) dos tumores malignos do estômago.

Continua a ser, designadamente para autores japoneses, a primeira causa de morte por cancro a nível mundial, com incidência particularmente elevada no leste da Europa, China, Japão e América do Sul.

Em várias zonas do globo, nomeadamente nos Estados Unidos da América, testemunhou-se uma diminuição na incidência, provavelmente resultante de alterações ambientais, designadamente na dieta e nutrição.

A maioria dos cancros gástricos são detectados em fase avançada, pelo que a sobrevida aos 5 anos é baixa, na escala de 10-15%. O cancro gástrico precoce, isto é, o carcinoma limitado à mucosa ou submucosa, independentemente da situação dos gânglios perigástricos, confere uma sobrevida de 90-95%, segundo a literatura japonesa.

1 – Epidemiologia

Estimativas a nível mundial indicam que ocorrem cerca de 670.000 novos casos por ano. A incidência e a mortalidade em muitos países industrializados decresceram de forma notável nas últimas décadas, pelo que existem actualmente grandes variações geográficas.

Na Costa Rica, a taxa de mortalidade ajustada à idade situa-se entre 51-60/100.000 habitantes; na China, Japão, Chile e Rússia, entre 31-40; na Polónia, Hungria, Equador e Portugal, entre 21-30; no Reino Unido, Itália, Noruega, Alemanha, Espanha, Argentina e Venezuela, entre 11-20; e na USA, Cuba, Canadá, França, Suíça e Suécia, entre 1-10. Estas variações na incidência acentuam a importância de factores do ambiente na génese do cancro gástrico.

O cancro gástrico é mais comum no sexo masculino, embora essa diferença se atenuar nos tumores que ocorrem em jovens ou no idoso. A incidência de cancro aumenta com a idade, evidenciando uma subida nítida a partir dos 50 anos. A idade média do diagnóstico é de 63 anos na USA, e de 55 no Japão.

Se a pesquisa epidemiológica não forneceu, até agora, resultados consistentes relativamente a factores de risco associados ao cancro gástrico, houve maiores progressos na investigação experimental, designadamente com a descoberta do papel cancerígeno de compostos nitrosados.

A classificação de Lauren do cancro gástrico descreve dois tipos histológicos: intestinal e difuso. O tipo intestinal tem origem na transformação maligna de epitélio gástrico metaplásico, é melhor diferenciado e está fortemente associado a evidência histológica de agressão crónica da mucosa. É o tipo de cancro mais frequente nas zonas de elevado risco, estando provavelmente ligado a factores do ambiente (dieta). É a chamada forma epidémica de cancro gástrico. O tipo difuso provém de células mucosas nativas gástricas, é mal diferenciado, está menos frequentemente associado a agressão da mucosa e é mais comum em populações de baixo risco. Aparentemente não se relaciona com factores do ambiente, parecendo existir uma predisposição genética. Ocorre em idade mais jovem, não manifesta preponderância pelo sexo masculino, e é igualmente frequente em todo o mundo. É a chamada forma endémica de cancro gástrico.

Nalguns países, como a USA, assiste-se a uma diminuição na incidência do cancro gástrico predominantemente do tipo intestinal, mas em contrapartida observa-se um aumento dos cancros da zona cárdica, com características muito semelhantes ao adenocarcinoma do epitélio de Barrett.

2 – Etiologia

Numa perspectiva mundial, ainda não foi consistentemente identificado um padrão de factores de risco para o cancro gástrico. É provável que a chave da patogénese deste tumor se localize no microambiente gástrico, e que factores dietéticos, a secreção gástrica e a própria mucosa do estômago desempenhem um papel nesta cadeia patogénica. O consumo decrescente de alimentos conservados e de sal, a crescente disponibilidade em frutas e vegetais, e a ampla utilização da refrigeração, reduzindo as contaminações bacterianas e fúngicas dos alimentos frescos, oferecem a melhor explicação para a diminuição do cancro gástrico no mundo.

Ao falar-se na etiologia do cancro gástrico, devem ser considerados e analisados os seguintes factores:

Factores do ambiente

Os factores dietéticos representam a maior ameaça para a homeostasia da mucosa gástrica. O homem está exposto a compostos N-nitrosos e a produtos que os originam na cavidade gástrica, por acção de bactérias e de macrófagos. Nitratos e aminas, ingeridos na dieta normal, são transformados, no meio ácido do estômago, em compostos nitrosados. Nos estômagos aclorídricos, bactérias redutoras dos nitratos catalisam a formação desses compostos.

Correa et al., propuseram uma via para a indução e promoção do cancro gástrico, que implica a formação endógena de compostos nitrosados em estômagos aclorídricos. Demonstraram que a gastrite crónica, ao volver-se atrófica, era um factor de risco do

câncer gástrico. A perda da acidez normal, era seguida da colonização bacteriana e da redução intragástrica de nitratos em nitritos. Estes, por sua vez, eram transformados em produtos nitrosados carcinogênicos. A progressão da gastrite atrófica para metaplasia intestinal completa, metaplasia incompleta, displasia leve, displasia severa e carcinoma, completariam a sequência de eventos.

Outros elementos da dieta têm sido incriminados como fatores de risco na indução do câncer: consumo elevado de alimentos fumados, salgados ou conservados em más condições, que aumentariam a concentração de nitrosaminas e de aminas aromáticas policíclicas no estômago. Por outro lado, o consumo de vegetais, frutas, sumos de citrinos, fibra e leite, e a refrigeração, constituiriam fatores de proteção. O tabagismo e o elevado consumo de álcool representariam igualmente possíveis fatores de risco.

Genética

Vários estudos indicam que, além dos fatores ambientais, os fatores hereditários poderiam também jogar um papel importante na carcinogênese gástrica. Há vários dados que evidenciam a influência de fatores familiares:

- (1) História familiar de câncer gástrico em 10-15% dos casos;
- (2) Risco elevado (2-3x) nos familiares de 1º grau;
- (3) Grupo sanguíneo A mais comum no câncer gástrico;
- (4) O câncer gástrico tipo difuso associa-se a idade jovem (<40 anos), grupo sanguíneo A, sem prevalência de sexo e de mau prognóstico;
- (5) O câncer gástrico é comum na síndrome de Lynch tipo II;
- (6) Referências a famílias com câncer gástrico ao longo de gerações;
- (7) Referência à ocorrência quase simultânea de câncer gástrico em gêmeos mono-igóticos.

Vários estudos têm evidenciado a existência de anomalias genéticas no câncer gástrico. Algumas delas, são semelhantes às detectadas no câncer colo-rectal. Segundo trabalhos da escola japonesa, essas alterações seriam divergentes nos tipos intestinal e difuso do câncer gástrico, indicando que eventualmente terão vias patogênicas diferentes. No quadro seguinte, apontam-se as alterações genéticas até agora detectadas no câncer gástrico, segundo Tahara et al:

ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CANCRO GÁSTRICO		
Genes (alterações)	Tipo intestinal %	Tipo difuso%
• Instabilidade genética	45	32
• Actividade da telomerase	100	90
• K-ras (mutação)	9	-
• C-met		
Amplificação	19	39
6.0 – Kb mRNA	50	82
• K-sam (amplificação)	-	33
• C-erb B-2 (amplificação)	20	-
• Bcl-2 (LOH)*	43	-
• Ciclina E (amplificação)	33	7
• TP 53 (LOH, mutação)	60	76
• APC (LOH, mutação)	40 – 60	-
• DCC (LOH)	50	-
• Cadherina (mutação)	-	50
• CD 44 (transcrição anormal)	100	100
• LOH de 1p	25	38
• LOH de 19	44	-
• LOH de 79	53	33

* Perda de heterozigotia

Infecção H. pylori

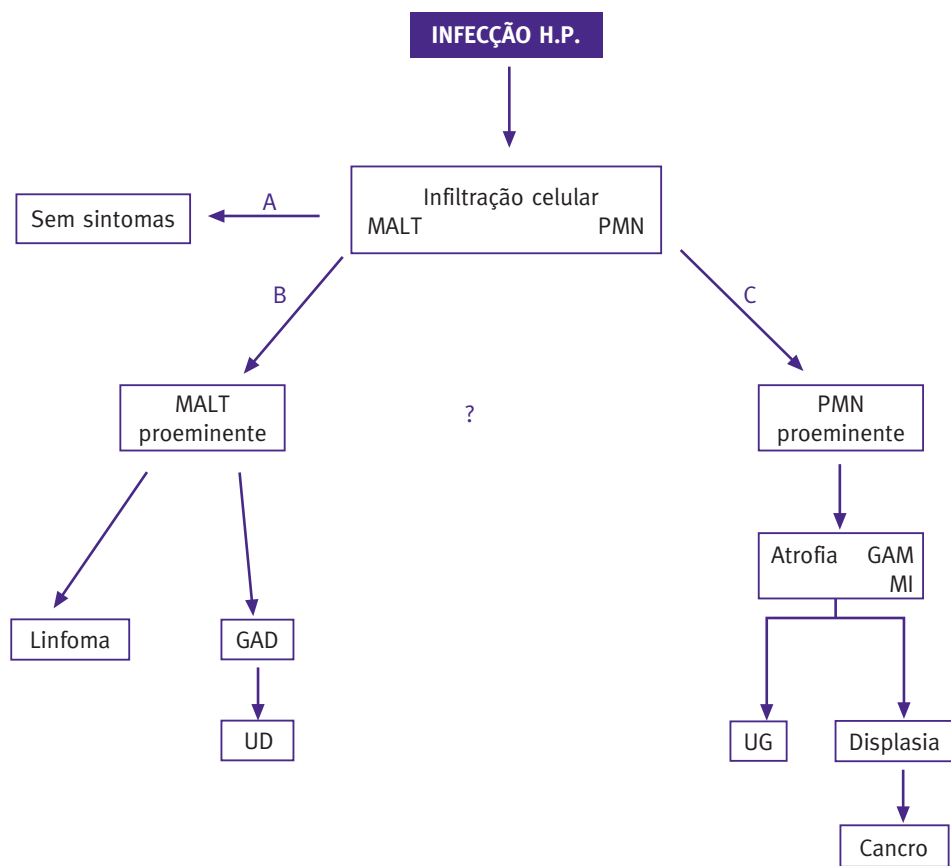
A inflamação crónica e a atrofia gástrica são consideradas lesões precursoras do cancro gástrico. A infecção Hp é a causa mais comum de gastrite crónica. Deste modo, esta infecção tem sido implicada na génese do carcinoma, como factor muito importante. Em vários estudos epidemiológicos, foi evidenciada uma associação positiva entre a infecção Hp e o cancro gástrico, apurando-se um aumento de risco entre 2.8 – 6.1 nos indivíduos infectados. Em consequência destes dados epidemiológicos, a OMS categorizou o H. pylori como carcinógeno da classe 1.

Uma análise rigorosa da evidência clínica e epidemiológica na relação causal entre esta infecção e o cancro gástrico, indica que a carcinogenicidade da infecção Hp difere entre as populações. Basta lembrar o chamado enigma africano, caracterizado pelo facto de existirem na maioria dos países deste continente taxas de prevalência da infecção Hp muito elevadas, sendo no entanto baixa a frequência de cancro gástrico. E recorde-se também que os doentes com úlcera duodenal por infecção Hp, têm um baixo risco de cancerização do estômago.

Desconhecem-se as razões que originam o desenvolvimento de quadros de gastrite atrófica e de metaplasia em determinadas populações de indivíduos, e noutras não. Seguindo o modelo de causalidade proposto por Rothman, tem sido postulado que o H. pylori é um membro da constelação de factores (“incompletas causas”) que con-

juntamente constituem uma “completa causa”.

Pelayo Correa et al., postulam um modelo hipotético de várias vias após infecção pelo *H. pylori*, sendo no entanto desconhecidos ou mal esclarecidos os factores que modulam esses eventos, esquematizados no quadro seguinte:



MALT - Mucosa-associated lymphoid tissue

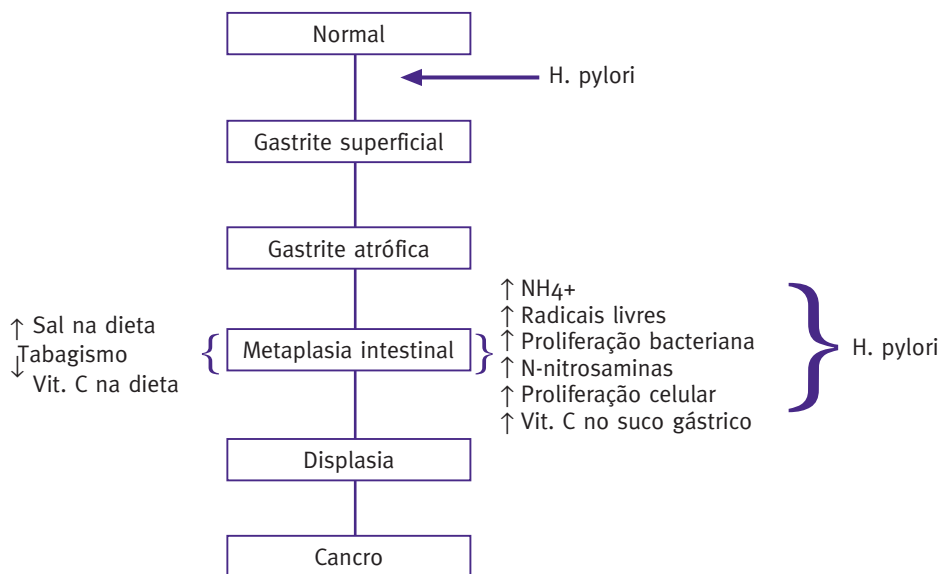
GAD - Gastrite antral difusa

GAM - Gastrite atrófica multifocal

MI - Metaplasia intestinal

PMN - Polimorfonucleares

Esta consagrada teoria de Pelayo Correa, tem sido bem acolhida e constitui actualmente o modelo mais divulgado no tocante à génese do carcinoma tipo intestinal, onde o *H. pylori* teria um papel predominante, não só na iniciação do processo de gastrite crónica, mas também no desenvolvimento sequencial das alterações fenotípicas da mucosa gástrica, de acordo com o esquema seguinte:



A teoria de Pelayo Correa, é uma hipótese explicativa sobretudo do carcinoma de tipo intestinal, aliás o mais prevalente nas áreas de alto risco, mas não esclarece relativamente à gênese do carcinoma difuso, que não obedece a esta sequência de alterações fenotípicas da mucosa gástrica. Enquanto que no carcinoma de tipo intestinal prevalecem, aparentemente, como factores etiológicos dominantes, a infecção por *H. pylori* e os factores ambientais, no carcinoma de tipo difuso encaram-se outras possíveis vias de malignização, e seriam aqui mais relevantes os factores de ordem genética.

Tendo em consideração a experiência científica que se foi acumulando nos últimos anos, é possível considerar actualmente um conjunto de factores de risco de cancerização do estômago, que poderíamos elencar da seguinte forma, por ordem decrescente da evidência científica:

FACTORES DE RISCO DO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

- **Evidência indiscutível**

- Infecção por *H. pylori*
- Gastrite atrófica
- Metaplasia intestinal
- Displasia
- Adenoma gástrico
- Barrett (cancro do cárdia)
- Polipose adenomatosa familiar
- Síndrome de Lynch II

- **Evidência provável**

- Gastrectomia parcial (>20 anos)
- Anemia perniciosa

- **Evidência possível**

Síndrome de Peutz-Jeghers
Doença de Ménétrier
Hamartomas
Tabagismo
Sal, “pickles” e alimentos fumados ou mal conservados
Baixo consumo de vegetais e frutos
Consumo elevado de álcool

- **Evidência questionável**

Pólipos hiperplásicos
Pólipos das glândulas fúndicas
Úlcera gástrica benigna

COMENTÁRIOS

Ao analisarmos os factores de risco acima considerados, devemos distinguir entre condições pré-malignas e lesões pré-malignas. As primeiras, são situações clínicas, ou clínico-patológicas, que se associam a um aumento do risco de desenvolvimento do cancro gástrico. São, por isso, indicadores de risco. Por exemplo, a gastrite atrófica, a metaplasia intestinal e o estado pós-gastrectomia, são condições de risco. As lesões pré-malignas, são precursoras lesionais de carcinoma. No estômago, a lesão pré-maligna essencial é a displasia, onde se inclui o adenoma, e que deve ser encarada como uma lesão inequivocamente neoplásica, embora ainda “benigna” enquanto não invasora ou metastizante.

Do ponto de vista prático, é importante saber se existe displasia e proceder à sua gradação. Para este efeito, uma das propostas de classificação da displasia é a que foi consagrada em Pádua, em 1998, sumariada da seguinte forma:

DISPLASIA GÁSTRICA – CLASSIFICAÇÃO DE PÁDUA (1998)

1. Negativo para displasia

- 1.0 Normal
- 1.1 Hiperplasia reactiva foveolar
- 1.2 Metaplasia intestinal (MI)
 - 1.2.1 MI tipo completo (intestino delgado)
 - 1.2.2 MI tipo incompleto (cólico)

2. Indefinido para displasia

- 2.1 Hiperproliferação foveolar
- 2.2 MI hiperproliferativa

3. Neoplasia não invasiva

- 3.1 Baixo grau
- 3.2 Alto grau
 - 3.2.1 Incluindo suspeita de carcinoma sem invasão (intraglandular)
 - 3.2.2 Incluindo carcinoma sem invasão (intraglandular)

4. Suspeita de carcinoma invasivo

5. Adenocarcinoma invasivo

3 – Manifestações Clínicas

Os sintomas e sinais de cancro do estômago são inespecíficos e usualmente surgem em fases não iniciais do processo. De facto, tendo em conta a experiência japonesa, em 80% dos casos os cancros precoces são assintomáticos.

No quadro seguinte anotam-se os sinais e sintomas do cancro gástrico, nas suas formas precoce e avançada:

CANCRO DO ESTÔMAGO – SINTOMAS E SINAIS			
CANCRO INICIAL		CANCRO AVANÇADO	
• Assintomático	80%	• Perda de peso	60%
• Sintomas de úlcera péptica	10%	• Dor abdominal	50%
• Náuseas e vômitos	8%	• Náuseas e vômitos	30%
• Anorexia	8%	• Anorexia	30%
• Saciedade precoce	5%	• Disfagia	25%
• Dor abdominal	2%	• Hemorragia digestiva	20%
• Hemorragia digestiva	< 2%	• Saciedade precoce	20%
• Perda de peso	< 2%	• Sintomas de úlcera péptica	20%
• Disfagia	< 1%	• Massa abdominal	5%
		• Assintomático	< 5%
		DURAÇÃO DOS SINTOMAS	
		< 3 meses	40%
		3 – 12 meses	40%
		> 12 meses	20%

COMENTÁRIOS

Muitos doentes que potencialmente têm um cancro gástrico não consultam o seu clínico assistente quando o quadro dispéptico que apresentam não é muito incómodo. Além disso, muitos clínicos prescrevem anti-secretores nessas situações, no convencimento de que o doente terá um quadro de dispepsia funcional. Aliás, essa prática pode inclusivé melhorar os padecimentos do doente, pois está demonstrado que muitos cancros ulcerados cicatrizam transitóriamente. Estas razões explicam, em parte, o atraso no diagnóstico do cancro gástrico.

Ocasionalmente o doente com adenocarcinoma gástrico pode apresentar situações paraneoplásicas: síndrome de Trousseau (trombose), acanthosis nigricans, nefropatia membranosa, anemia hemolítica, sinal de Leser-Trélat (queratose seborreica) e dermatomiosite.

Nas formas avançadas de cancro gástrico, cerca de 90% dos doentes têm extensão regional do processo, e em cerca de 50% dos casos há disseminação a distância. A extensão regional pode ocorrer na junção esofagogástrica, na zona pilórica com obstrução, no envolvimento do pâncreas, baço, mesentério, cólon transversal e nódulos linfáticos regionais. A metastização ocorre em cerca de 50% dos casos para o pulmão e fígado, e em 10% para o esqueleto e peritoneu. Neste caso, surge muitas vezes ascite. Outras metastizações a distância: fundo do saco de Douglas (sinal de Blumer), ovário (tumor de Krukenberg), umbigo (nódulo de Sister Mary Joseph), zona axilar esquerda (nódulo de Irish), região supraclavicular (nódulo de Virchow) e cérebro.

4 – Diagnóstico

O exame endoscópico é o método de eleição no diagnóstico do carcinoma gástrico. Infelizmente a maioria dos tumores são detectados em fase avançada. Um gastroenterologista experiente facilmente identifica estes processos, e confirma o diagnóstico mediante a obtenção de várias biópsias e, quando possível, com citologia. A acuidade do diagnóstico nas formas correntes de carcinoma, utilizando a endoscopia com biópsias, atinge 96% na sensibilidade e 99% na especificidade. O exame radiológico com duplo contraste não tem essa capacidade diagnóstica, tendo sido ultrapassado de forma incontroversa pela endoscopia.

O carcinoma inicial tem uma expressão endoscópica muitas vezes aparentemente inofensiva, requerendo grande experiência e precaução da parte de quem executa o exame. Em casos de dúvida, é obrigatória a obtenção de biópsias.

Nos países ocidentais, incluindo Portugal, a estratégia de diagnóstico envolve o exame endoscópico como “gold standard”. Infelizmente, a taxa de detecção de carcinomas iniciais, é manifestamente baixa, situando-se entre 6-15%, conforme as séries publicadas. No Japão, país causticado por uma das maiores incidências mundiais de cancro gástrico, utiliza-se, desde 1960, o rastreio populacional gratuito, nos indivíduos assintomáticos com idade superior a 40 anos. Esse rastreio, que utiliza metodologias várias (gastrocâmaras, Rx com duplo contraste, fibroendoscopia), teve um impacto muito favorável, na medida em que a percentagem de carcinomas iniciais detectados é muito superior à dos países ocidentais, atingindo algumas séries valores entre 50-63%. Como é óbvio, a taxa de sobrevida ao cabo de 5 anos é muito superior à testemunhada no mundo ocidental.

Em países, como Portugal, onde a incidência de cancro é bastante inferior à do Japão, a implantação de uma política de rastreio semelhante à deste país é impraticável, em termos de custo-benefício.

Se o rastreio é impraticável, que outras medidas devem ser recomendadas no sentido de procurar diagnosticar o cancro gástrico em fase precoce? Certamente que devem

ser objecto de vigilância cuidada as situações onde é maior o risco de se desenvolver ou de se encontrar o cancro. Entre essas situações são tradicionalmente apontadas:

- Dispepsia em doentes com idade > 40 anos
- Gastrectomia há mais de 15-20 anos
- Anemia perniciosa
- História familiar de cancro gástrico
- História de adenoma gástrico

Quanto à gastrite crónica atrófica e à metaplasia intestinal, a opinião actualmente aceite é a de que não justificam vigilância em termos de custo/benefício. Recorde-se que a prevalência de gastrite atrófica é de 20% na população global, e de 40% nos indivíduos com mais de 60 anos de idade. Quanto à metaplasia, pode ser de vários tipos, e é frequente a sua ocorrência simultânea no mesmo estômago. A sua detecção e vigilância exige um número muito elevado de biópsias.

Relativamente à displasia, não tem infelizmente uma expressão endoscópica distinta. É possível que os avanços tecnológicos no campo da endoscopia digestiva consigam facilitar a detecção desta lesão pré-maligna. Estudos prospectivos indicam que a displasia de baixo grau pode reverter em 60% dos doentes, sendo a progressão para displasia moderada de 10%. Esta, por sua vez, progride para formas severas em menos de 10% dos casos. Discute-se, por isso, se estas formas de displasia devem ser objecto de vigilância especial. Quanto à displasia de alto grau, surge em cerca de 1% dos doentes sintomáticos submetidos a biópsia endoscópica, raramente regride e é comum a progressão para o cancro (25-80%). Estas formas de displasia de alto grau devem ser objecto de uma vigilância rigorosa, com biópsias múltiplas. A mucosectomia endoscópica ou a sanção cirúrgica são frequentemente solicitadas no seu tratamento.

5 – Estadiamento

Um dos mais importantes factores que determinam a ressecabilidade cirúrgica curativa do cancro do estômago, e o seu prognóstico, é o grau de progressão clinico-patológica. Existem vários sistemas internacionais de estadiamento dos tumores malignos. No cancro gástrico, é muito usual utilizar a classificação TNM, em que T indica a profundidade da invasão tumoral, N denota a presença ou ausência de envolvimento dos gânglios linfáticos e M indica a presença ou ausência de metástases. A classificação TNM considera os seguintes graus:

- Tis* – Carcinoma in situ ou intraepitelial
T1 – Envolvimento limitado à mucosa ou submucosa
T2 – Envolvimento da muscularis propria
T3 – Envolvimento da serosa
T4 – Envolvimento de órgãos ou estruturas adjacentes
No – Ausência de envolvimento ganglionar
N1 – Envolvimento de gânglios dentro de 3 cm dos limites tumorais
N2 – Envolvimento ganglionar > 3 cm dos limites do tumor, potencialmente ressecável
N3 – Envolvimento de gânglios mais distantes, dificilmente ressecáveis (para-aórticos, mesentéricos, retropancreáticos)
Mo – Ausência de metástases
M1 – Metástases a distância

Tendo em conta estes três parâmetros e a respectiva graduação, a classificação TNM define cinco estádios clínicos – 0 a IV –, que podem ser agrupados no seguinte diagrama:

		Mo				Mo	Classificação
		No	N1	N2	N3		
Mo	Tis	0	-	-	-	-	Estádio
	T1	I A	I B	II	IV	IV	
	T2	I B	II	III A	IV	IV	
	T3	II	III A	III B	IV	IV	
	T4	III A	III B	IV	IV	IV	
M1		IV	IV	IV	IV	IV	
Classificação		Estádio					

Nos países ocidentais, cerca de 2/3 dos doentes estão nos estádios III ou IV na altura do diagnóstico. Os restantes encontram-se nos estádios I e II. Relativamente à sobrevida ao cabo de 5 anos, as percentagens aproximadas são:

ESTADIO	SOBREVIDA AOS 5 ANOS
0	100%
1 A	95%
1 B	82%
II	55%
III A	30%
III B	15%
IV	2%
Carcinoma inicial (T1)	90%

Após confirmação de cancro gástrico pela endoscopia com biópsias, deve pesquisar-se a existência de metástases a distância pelo exame clínico, Rx do tórax e testes de função hepática. Se há suspeita de metástases pulmonares ou hepáticas, devem ser confirmadas por biópsia dirigida, broncoscopia ou laparoscopia.

Se o exame clínico de rotina e os testes laboratoriais não indicam a presença de metástases, deve solicitar-se a realização de uma tomografia computadorizada toraco-abdominal.

Este exame tem pouca precisão na definição da profundidade da invasão tumoral, do envolvimento ganglionar e da extensão loco-regional, particularmente no pâncreas e nas zonas sub-diafragmáticas. Pode afirmar-se que a tomografia computadorizada tem muito valor na detecção de metástases a distância (até 90% de apuro), mas falha no estadiamento loco-regional (65% dos tumores são imprecisamente estadiados, ou por defeito (50%), ou em 15% por excesso). Por isso, este exame não deve ser a única modalidade de estadiamento, se o doente é candidato a ressecção curativa.

A ecografia endoscópica é um outro exame de muito valor no estadiamento do cancro gástrico. Pode facultar percentagens de acuidade de 90% na definição da profundidade da invasão tumoral, diferenciando desse modo tumores em fase precoce e em estadios avançados. Por outro lado, permite a detecção do envolvimento ganglionar perigástrico, e a definição de adenocarcinomas que invadem sobretudo as túnicas profundas, onde muitas vezes a biópsia endoscópica é negativa. Sem ser um método infalível, a ecografia endoscópica complementa excelentemente a tomografia computadorizada no estadiamento do cancro gástrico.

6 – Prognóstico

A classificação TNM e o estadiamento do cancro gástrico por tomografia computadorizada e ecografia endoscópica, constituem actualmente o melhor indicador de prognóstico.

No quadro seguinte, indicam-se os factores que favorecem um bom prognóstico, e os

FACTORES DE PROGNÓSTICO NO CANCRO GÁSTRICO

• **Bom Prognóstico**

- Cancro gástrico precoce
- Graus iniciais da classificação TNM
- Ausência de envolvimento ganglionar
- Possível a ressecção com intuito curativo

• **Mau Prognóstico**

- Graus elevados da classificação TNM
- Irressecabilidade com intuito curativo
- Tumor aneuplóide
- Cancro do estômago proximal
- Tumor avançado e extenso
- Envolvimento peritoneal
- Ascite maligna
- Linite plástica

que indiciam um prognóstico adverso:

O envolvimento ganglionar no carcinoma gástrico precoce, a idade do doente, o sexo, o grau de diferenciação celular e a intensidade da reacção fibrótica, são considerados factores de escasso valor prognóstico.

7 – Tratamento

A. Cirurgia

O único tratamento potencialmente curativo é a ressecção cirúrgica do tumor gástrico conjuntamente com os gânglios linfáticos envolvidos. Mesmo que o carcinoma não seja ressecável com intuítos curativos, a ressecção paliativa é ainda o meio mais eficaz de prover alívio sintomático, conseguindo jugular os sintomas obstrutivos em cerca de 50% dos casos. A cirurgia com intenção curativa deve ser considerada em virtualmente todos os casos, exceptuando-se as situações de contra-indicação cirúrgica ou de metástases a distância.

Nas ressecções curativas, isto é, em que o tumor foi removido e as margens da ressecção cirúrgica não evidenciam infiltração neoplásica, a taxa média de sobrevida aos 5 anos é de cerca de 30%.

A mortalidade e a morbilidade da intervenção cirúrgica dependem essencialmente do cirurgião e do doente. Nas ressecções curativas, a mortalidade ronda os 7-10%, e nas ressecções paliativas atinge os 15-20%, nalgumas séries.

A opção gastrectomia total versus gastrectomia parcial provavelmente não influencia

a sobrevida. Nos tumores do antro, a gastrectomia parcial é provavelmente adequada. Os tumores volumosos e extensos, ou os que se localizam na zona proximal do estômago, podem necessitar de gastrectomia total.

Quando não é viável a ressecção cirúrgica curativa ou paliativa, o tratamento paliativo endoscópico com laser pode facultar alívio temporário, ainda que tenha de ser com frequência repetido. Nos tumores da junção esofago-gástrica, com sintomas obstrutivos, a colocação de uma prótese expansível pode aliviar as queixas do doente.

A mucosectomia endoscópica e a terapêutica fotodinâmica laser têm sido utilizadas, sobretudo no Japão, em tumores gástricos iniciais, designadamente em doentes com risco cirúrgico acrescido. Os resultados reportados têm sido muito favoráveis.

Nos cinco anos após ressecção cirúrgica curativa, acontece recidiva tumoral em cerca de 80% dos doentes. A maioria das recorrências são loco-regionais.

B. Terapêutica Adjuvante

Ainda não está comprovado o valor da terapêutica adjuvante ou neoadjuvante (pré-operatória) utilizando quimioterapia, radioterapia ou a sua combinação. Embora muitos ensaios terapêuticos, utilizando variados regimes de quimioterapia, tenham logrado uma resposta clínica em cerca de 30% dos doentes, não há evidência científica de benefício na sobrevida aos 5 anos. Apesar disso, muitos autores defendem a implementação de terapêutica adjuvante, no âmbito de protocolos rigorosos conduzidos em centros de referência.

C. Terapêutica Paliativa

Já frisamos que a cirurgia e a endoscopia podem ter utilidade no alívio dos sintomas, designadamente nos que resultam de obstrução pelo processo neoplásico. A quimioterapia e a radioterapia, ou a sua combinação, têm sido experimentadas em doentes não submetidos a cirurgia, por contra-indicação. Aqui também, os resultados evidenciam uma resposta clínica discreta, sem evidência de aumento na sobrevida.

8 – Prevenção

São ainda especulativas as razões do declínio na incidência do cancro gástrico. No entanto, as notáveis alterações temporais, a variável incidência em termos geográficos e a observação de que o risco do cancro se modificou em duas gerações quando populações migraram de áreas de alto risco para zonas de baixo risco, suportam a hipótese de que factores do ambiente, provavelmente operando durante as idades precoces da vida, são cruciais na etiologia deste tumor. Consequentemente, a prevenção é possível.

A pesquisa etiológica demonstrou que o elevado consumo de vegetais e frutas está consistentemente associado a uma diminuição do risco de cancro. Existem muitos

agentes potencialmente anticancerígenos nestas fontes alimentares. No entanto, as duas substâncias que aparentemente são mais importantes na prevenção da carcinogénese gástrica, são o ácido ascórbico e os carotenóides.

O ácido ascórbico pode bloquear a formação intragástrica de compostos N-nitrosos, protege contra a peroxidação lipídica, aumenta a eficácia da vit. E e tem funções no sistema imunitário. Nos doentes com gastrite crónica, a concentração de ácido ascórbico diminui nos intervalos entre as refeições. Há quem propugne a sua utilização diária, designadamente nestas situações.

Os carotenóides derivam quase inteiramente de alimentos como a cenoura, o tomate e os vegetais verdes. Podem ser protectores na medida em que fixam certos radicais livres e aumentam a capacidade imunitária. Actualmente estão a ser conduzidos vários estudos de quimioprevenção, aguardando-se os resultados.

Dado que o tabaco constitui um moderado factor de risco do cancro do estômago, recomenda-se que os fumadores utilizem anti-oxidantes (nomeadamente a vit. C e os carotenos), para redução desse risco.

Em certos sectores, defende-se que a prevenção do cancro gástrico poderia passar pela erradicação da infecção Hp, tendo em consideração a sua vinculação causal com este tumor. Essa estratégia poderá ser válida no plano teórico, mas é impraticável no momento actual. Está ainda por esclarecer se a erradicação desta infecção em populações de alto risco determina uma redução na incidência do cancro gástrico.

Desenvolvem-se actualmente grandes esforços no desenvolvimento de uma vacina anti-H. pylori. Será uma outra forma de reduzir esta infecção e eventualmente contribuir para a prevenção do cancro do estômago.

B. LINFOMA

1. Introdução

O linfoma é o segundo mais frequente tumor maligno do estômago, após o adenocarcinoma. Representa cerca de 5% de todas as neoplasias gástricas. Nos doentes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, o risco de desenvolvimento do linfoma é cerca de 5 vezes superior ao padrão normal.

Mais de 95% dos linfomas gástricos são linfomas não-Hodgkin. São doenças clonais malignas do tecido linfóide, e quando se localizam primariamente no estômago, derivam essencialmente das células B. Os linfomas gástricos de células T são raros.

Alguns investigadores sugeriram que os linfomas gastrointestinais, incluindo os linfo-

mas gástricos, são derivados de células B intraepiteliais que se localizam nas placas de Peyer do intestino delgado e da região ileo-cecal. O estômago é normalmente desprovido de tecido linfóide. Contudo, muitos linfomas gástricos de baixo grau e de alto grau apresentam infiltração da mucosa por pequenos linfócitos centrocíticos com a aparência morfológica de tecido linfóide associado às mucosas (MALT). Estes linfomas têm sido chamados de linfomas MALT ou MALTomas. O *H. pylori* tem sido incriminado como potencial factor etiológico na patogênese dos linfomas gástricos, particularmente dos linfomas MALT. Mais de 90% dos linfomas MALT de baixo grau são positivos para a infecção *H. pylori*. Além disso, a erradicação da infecção *Hp* induz a regressão deste tipo de linfoma, de acordo com vários estudos.

Segundo Isaacson et al., o grupo que pela primeira vez evidenciou que o tecido MALT representa a matriz para o desenvolvimento dos linfomas primários extranodais, a classificação dos linfomas gastrointestinais é a seguinte:

CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS GASTROINTESTINAIS	
Linfomas de células B	Linfomas de células T
<ul style="list-style-type: none">• Linfomas MALT<ul style="list-style-type: none">- Baixo grau- Alto grau<ul style="list-style-type: none">• Centrotroblástico• Imunoblástico• Indiferenciado• Polipose linfomatosa múltipla• Burkitt ou Burkitt-like• Tipo nodal	<ul style="list-style-type: none">• Com atrofia de vilosidades• Sem atrofia de vilosidades

Os sintomas de apresentação clínica são geralmente inespecíficos: dispepsia ou sintomas sugestivos de úlcera péptica, por vezes com complicações de anemia, hemorragia ou perfuração (raro). Também raro é o achado de uma massa abdominal no exame físico.

Os achados endoscópicos são variados. Vão desde quadros de gastrite macroscópica ou pregas espessadas, até lesões ulcerosas ou infiltrativas. Nos linfomas de alto grau observam-se geralmente ulcerações extensas ou tumores protuberantes. É fundamental colher múltiplas biópsias, porque o tumor tem frequentemente uma natureza multifocal, e também porque há necessidade de excluir uma transformação focal de baixo em alto grau.

Um diagnóstico preciso do grau histológico de malignidade é essencial para a abordagem terapêutica do linfoma. No linfoma MALT de baixo grau os achados histopatológicos incluem uma morfologia típica com pequenas células B, denominadas de cen-

trocíticas, infiltrando a estrutura glandular, além da evidência inequívoca de destruição linfoepitelial. Os linfomas de alto grau são constituídos essencialmente por centroblastos, com uma membrana nuclear bem desenvolvida e vários nucléolos, pequenos e marginais. Em casos de dúvida, há o recurso a técnicas imunohistoquímicas.

Definido o diagnóstico de linfoma gástrico, e caracterizado o seu tipo, é necessário responder a três quesitos práticos: trata-se de um linfoma gástrico primário? Qual a extensão loco-regional? Há disseminação a distância?

Relativamente ao primeiro quesito, os critérios que confirmam a origem primariamente gástrica do linfoma são:

- Ausência de linfadenopatias à palpação;
- Achados normais no hemograma e medulograma;
- Ausência de adenopatias mediastínicas no Rx do tórax;
- Linfoma limitado ao tracto gastrointestinal, de acordo com estudos imagiológicos/laparotomia;
- Não envolvimento do fígado e baço.

Para a confirmação destes critérios, é fundamental realizar vários exames: exame físico do doente, ileocolonoscopia, estudo radiológico do tórax e do intestino delgado, tomografia axial computadorizada, estudo do anel de Waldeyer com endoscopia e biópsias, ou TAC, medulograma, hemograma e outras rotinas laboratoriais.

O segundo quesito que se coloca, uma vez definida a origem primária do linfoma, é saber qual o grau de penetração na parede gástrica e de eventual extensão loco-regional. Isto é, é essencial proceder ao estadiamento do processo. Têm sido propostos vários sistemas de estadiamento do linfoma gástrico, anotados no quadro seguinte: A ecoendoscopia provou ser o melhor método para a definição da infiltração tumoral e envolvimento dos gânglios regionais, com uma acuidade de cerca de 80%. Ocasionalmente, a laparotomia é essencial para estabelecer o diagnóstico e o envol-

SISTEMAS DE ESTADIAMENTO DO LINFOMA GÁSTRICO			
Parâmetro	Ann Arbor	Musshoff	Blackledge
• Confinado ao tracto gastrointestinal	I E	I E	I
• Envolvimento ganglionar	II E		
- Gânglios regionais		II E1	II 1
- Gânglios extra-regionais		II E2	II 2
• Envolvimento da serosa + estruturas vizinhas			II E
• Envolvimento ganglionar (infra e supradiafragmático)	III E	III E	
• Envolvimento ganglionar não gastrointestinal	IV E	IV E	IV

vimento regional e extra-regional.

Com os dados facultados pela ecoendoscopia, associados a outros factores, é possível estabelecer um prognóstico, ainda que aproximado, do linfoma gástrico, de acordo com os seguintes critérios:

O terceiro quesito a que importa responder, diz respeito a eventual disseminação a distância. O envolvimento ganglionar é geralmente locoregional. Embora se admita que o linfoma MALT de baixo grau permanece localizado na zona de origem, usual-

FACTORES DE PROGNÓSTICO DO LINFOMA GÁSTRICO

- **Bom Prognóstico**

- Tumor inferior a 10 cm de diâmetro
- Envolvimento exclusivo da submucosa
- Aspectos histológicos de MALT (baixo grau)
- Estádio I E ou II E1 de Musshoff
- Ressecabilidade para cura

- **Mau Prognóstico**

- Associação com HIV
- Abdómen agudo como apresentação clínica
- Tumor na pequena curvatura
- Imunoblastos na histologia
- Tumores de células T
- Aneuploidia
- Estádio de Musshoff > II E2

mente o antro gástrico, durante períodos prolongados, estudos recentes sugerem a possibilidade de disseminação para o intestino delgado, para outro órgão MALT ou mesmo para a medula. É fundamental, por isso, submeter estes doentes a vigilância periódica, mesmo após uma terapêutica aparentemente bem sucedida.

2. Tratamento

Embora não exista uma abordagem terapêutica dogmática para o tratamento do linfoma gástrico, uma das propostas actualmente aceites, tendo como base o estadiamento de Musshof, é a seguinte:

Tem sido recomendada a terapêutica de erradicação do *H. pylori* em linfomas MALT de baixo grau. Dadas as dificuldades no estabelecimento de um diagnóstico rigoroso, e considerada a indispensabilidade de um programa de vigilância muito apertado,

TERAPÊUTICA DO LINFOMA GÁSTRICO		
Estadio de Musshof	1ª opção	alternativa%
• Linfoma MALT (baixo grau)	Erradicar infecção por H. pylori	Cirurgia
• I E	Cirurgia *	QT + RT
• II E ₁	** Cirurgia + RT	QT + RT
• II E ₂	Cirurgia + RT	QT + RT
• III E	QT + RT	
• IV E	QT + RT	

* Gastrectomia sub-total + ressecção linfática

QT: quimioterapia

** Gastrectomia total + ressecção linfática

RT: Radioterapia

estes doentes devem ser tratados em centros especializados e preferentemente no contexto de protocolos estruturados.

O protocolo terapêutico de erradicação envolve a administração de um inibidor da bomba de prótons + dois antibióticos, durante 15 dias. A remissão endoscópica ocorre em percentagens que atingem os 70%, observando-se a remissão histológica entre 2 a 18 meses após a erradicação do H. pylori. No entanto, nalgumas séries as taxas de remissão são bem inferiores, provavelmente em consequência da inclusão de doentes com graus de estadiamento diferentes.

Por outro lado, ainda não é conhecido o resultado final desta terapêutica. Estão descritas recidivas meses ou anos após o tratamento inicial. Nestes casos, é prudente avançar com a cirurgia eventualmente associada a radioquimioterapia.

Nos linfomas de alto grau, a terapêutica de erradicação do H. pylori não tem cabimento. A cirurgia + quimioradioterapia é a 1ª opção terapêutica. Embora os dados actuais não permitam uma definição rigorosa do prognóstico do linfoma gástrico, é consensual admitir que tem muito melhor prognóstico que o adenocarcinoma gástrico.

2. PÓLIPOS GÁSTRICOS

Os pólipos gástricos têm uma estrutura histológica variegada, compreendendo não só neoplasias benignas ou malignas, mas ainda formações de natureza inflamatória, degenerativa e infecciosa, ou proliferações de tecido normal (hamartomas) ou ectópico (por ex. pâncreas aberrante).

É essencial caracterizar histologicamente o pólipo gástrico, para se poderem distribuir,

no plano prático, nos seguintes grupos:

- Pólipos sem risco pré-maligno
- Pólipos de baixo risco de malignização
- Pólipos indicativos de condição pré-maligna
- Pólipos pré-malignos
- Pólipos malignos

De acordo com a OMS, a classificação dos pólipos gástricos é a seguinte:

Stolte et al., num estudo publicado em 1994, apresentaram a seguinte frequência de

PÓLIPOS GÁSTRICOS – CLASSIFICAÇÃO DA OMS

1. Neoplasias

A. Epiteliais

- Adenoma tipo intestinal
- Adenoma tubular
- Adenoma tubuloviloso
- Adenoma viloso
- Adenoma de glândulas pilóricas
- Adenocarcinoma

B. Endócrinos

- Carcinóide

C. Mesenquimatosos

- Leiomioma
- Tumor neurogênico: neurinoma, neurofibroma
- Tumor de células granulosas
- Lipoma
- Sarcoma: neurosarcoma, fibrosarcoma, leiomiosarcoma

2. Lesões tumor-like

- Pólipo de glândulas fúndicas
- Pólipo hiperplásico
- Pólipo fibróide inflamatório
- Heterotopia pancreática
- Heterotopia de glândulas de Brunner
- Pólipo de Peutz-Jeghers
- Pólipo Cronkhite-Canada
- Pólipo juvenil

3. Diagnóstico diferencial

- Hiperplasia foveolar focal
- Folículos linfáticos
- Pregas gigantes
- Gastrite varioliforme

pólipos gástricos, em 4852 doentes:

FREQUÊNCIA DE PÓLIPOS GÁSTRICOS EM 4852 DOENTES	
1. Neoplasias	%
Total	19
Adenoma tubular	9
Adenoma tubulopapilar	1
Adenoma papilar	0.1
Adenoma de glândulas pilóricas	0.1
Adenocarcinoma	7.2
Carcinóide	1.7
2. Lesões tumor-like	%
Total	64
Quistos glandulares	47
Pólipos hiperplásicos	28.3
Pólipos fibróides inflamatórios	3.1
Heterotopia das glândulas de Brunner	1.2
Pólipos de Peutz-Jeghers	0.3
Pólipos Cronkite-Canada	0.1
Pólipos juvenis	0.1

COMENTÁRIOS

1. Neoplasias

O significado biológico do adenoma gástrico é idêntico ao do adenoma do cólon. É mais frequente no corpo do que no antro, e endoscopicamente apresenta-se como uma lesão avermelhada, plana ou por vezes deprimida. O adenoma é uma lesão pré-maligna (displasia). A incidência de cancerização varia consoante as séries, situando-se entre 3.4% a 75%. Essa probabilidade depende do tipo histológico, da dimensão e da estrutura do pólipo. Segundo a literatura, a existência simultânea de um carcinoma ocorre em 8-59%.

Segundo Rindi et al., podem ser diferenciados três tipos de tumores de células endócrinas (carcinóides):

1. Tumor carcinóide em gastrite auto-imune
2. Tumor carcinóide esporádico
3. Carcinóide na síndrome de Zollinger-Ellison ou de MEN 1 (multiple endocrine neoplasia).

Segundo estes autores, a taxa de metastização dos carcinóides esporádicos é de 65.4%, de 12% nos carcinóides do Z-E, e de 7.6% nos carcinóides da gastrite auto-imune.

Os *leiomiomas* provêm da muscularis mucosae ou da muscularis propria. No material de autópsia cuidadosamente analisado, quase 50% dos indivíduos com mais de 50 anos têm neoplasias de tipo leiomioma. A transição para leiomiosarcoma é rara, e só acontece quando o tumor benigno atinge mais de 2-3 cm. A contagem de mitoses é um critério fidedigno para distinguir o leiomioma do leiomiosarcoma. Mais de 10 mitoses em 50 campos=leiomiosarcoma.

Os *lipomas* gástricos são raros, representando 3-7% de todos os tumores benignos do estômago. Usualmente são lesões solitárias.

Os *tumores neurogênicos* também são raros. Há vários tipos histológicos: (1) tumores das células de Schwann (neurinoma e sarcoma neurogênico); (2) tumores do plexo nervoso autônomo; (3) neurofibromas (ou neurofibrosarcomas).

Os *neurofibromas* são extremamente raros, excepto no contexto da doença de Recklinghausen, situação que pode determinar o desenvolvimento de múltiplos neurofibromas no estômago.

2. Lesões tumor-like

Os *pólipos de glândulas fúndicas*, ou *quistos glandulares*, descritos por Elster em 1977, encontram-se exclusivamente no corpo e na zona fúndica. Apresentam-se como lesões lisas, diminutas, surgindo quase sempre em mucosa normal. Em 50% dos doentes com polipose adenomatosa familiar do cólon, e na síndrome de Gardner, detectam-se estes quistos glandulares no estômago, usualmente em forma de polipose.

Os *pólipos hiperplásicos* não são lesões pré-malignas (displasias). De facto a incidência de malignização destes pólipos é muito rara. No entanto, são indicadores de uma potencial condição pré-cancerosa, na medida em que se desenvolvem carcinomas na mucosa normal de estômagos que têm pólipos hiperplásicos. Essa incidência de malignização situa-se na ordem dos 8%. Por isso, os pólipos hiperplásicos, sobretudo se são múltiplos, devem ser objecto de vigilância.

Os *pólipos fibróides inflamatórios*, as *heterotopias das glândulas de Brunner* (localizadas quase sempre no antro) e as *heterotopias pancreáticas* (localizadas exclusivamente no antro) não apresentam risco de malignização.

Os *pólipos de Peutz-Jeghers* integram-se na constelação desta síndrome. São usualmente diminutos, podendo associar-se a adenomas. Reporta-se uma tendência de 1-3% de malignização.

Os *pólipos juvenis* do estômago são quase sempre múltiplos. A polipose gastrointestinal juvenil está largamente confinada ao cólon, mas pode atingir o estômago em cerca de 13,6%. A síndrome da polipose juvenil, com uma taxa de cancerização de 17,6%, deve ser considerada uma condição pré-neoplásica.

3. Diagnóstico diferencial

A *hiperplasia foveolar focal* é uma situação regenerativa residual subsequente a cicatrização de uma erosão, habitualmente induzida por infecção *H. pylori* ou por AINE's. Macroscopicamente apresenta-se sob a forma de um cordão de pérolas, usualmente no antro, detectando-se uma depressão em cada saliência. É uma lesão inofensiva.

As *erosões crônicas* da mucosa gástrica podem apresentar macroscopicamente a configuração de pólipos, frequentemente com uma erosão central. Estes denominados pólipos deprimidos surgem no corpo e na zona fúndica, sendo considerados uma expressão da gastrite linfocítica, provavelmente relacionada com a infecção por *H. pylori*. Aplica-se a designação de *gastrite varioliforme* a estas erosões crônicas.

Os *folículos linfóides* surgem frequentemente no antro, no contexto de uma infecção por *H. pylori*. Podem ser muito numerosos, conferindo à mucosa um aspecto granuloso. Eventualmente podem dar origem a um linfoma MALT.

As *pregas gigantes*, usualmente com mais de 10 mm de espessura, podem ser observadas em situações de hiperplasia foveolar difusa (doença de Ménétrier), na síndrome de Zollinger-Ellison, em quadros inflamatórios e também em processos neoplásicos.

4. Tratamento

A experiência do gastroenterologista é muito importante na avaliação endoscópica dos pólipos gástricos. Muitas situações exigem biópsias para definição exacta da estrutura histológica do pólipo.

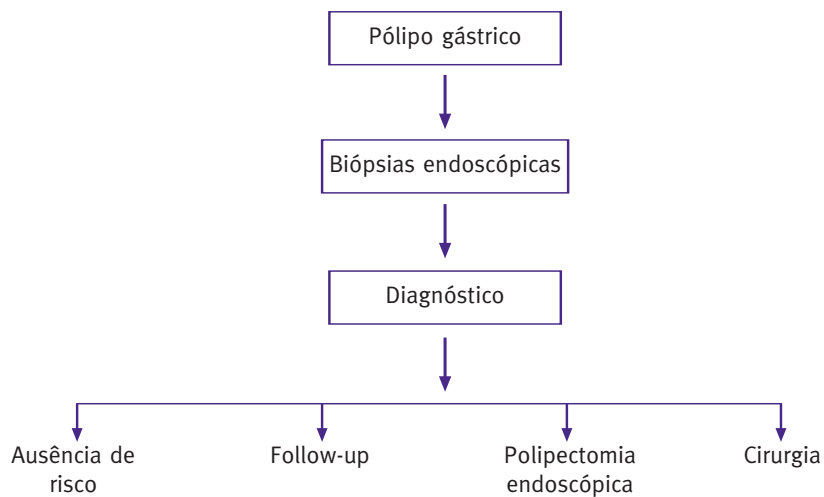
Relativamente ao risco de malignização, os pólipos gástricos podem dividir-se em quatro grupos:

- (1) Pólipos sem risco: pólipos fibróides inflamatórios, heterotopias;
- (2) Pólipos com risco muito reduzido: pólipos das glândulas fúndicas (quistos glandulares), também chamados pólipos de Elster;
- (3) Pólipos marcadores de condição pré-cancerosa: pólipos hiperplásicos, tumor

carcinóide em gastrite auto-imune (gastrite tipo A);

(4) Pólipos pré-malignos: adenomas.

Em função dos considerandos anteriores, o diagnóstico e terapêutica dos pólipos gástricos pode esquematizar-se da seguinte forma:



REFERÊNCIAS

- Rustgi AK (Ed.). *Section III. Cancer of the stomach*. In: *Gastrointestinal cancers. Biology, diagnosis, and therapy*. Lippincott-Raven, 1995:197-292.
- Smith JP. *Adenocarcinoma and other tumors of the stomach*. In: Wolfe MM (Eds). *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:197-206.
- Luk GD. *Tumors of the stomach*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998:733-760.
- Hotz , Meyer H-J, Schmoll H-J (Eds.). *Gastric carcinoma*. Springer-Verlag, 1989.
- Schmitz J, Solte M. *Gastric polyps as precancerous lesions*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(1):29-46.
- Moayyedi P, Dixon MF. *Significance of Helicobacter pylori infection and gastric cancer: implications for screening*. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997;7(1):47-64.
- Eastwood GL. *Premalignant conditions of the gastrointestinal tract*. Elsevier, 1991.
- Van Dam J, Sivak MV (Eds.). *Gastrointestinal Endoscopy*. W.B. Saunders Co., 1999.
- Fléjou J-F. *Bases morphologiques et moléculaires de la cancérogenèse du tube digestif*. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B95-102.
- Ponchon T. *Diagnostic endoscopique des lésions néoplasiques superficielles du tube digestif*. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B109-B122.
- Selvasekar CR, Birbeck N, McMillan T et al. *Review article: photodynamic therapy and the alimentary tract*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:899-915.
- Tursi A, Gasbarrini G. *Acquired gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)*. *J Clin Gastroenterol* 1999;29(2):133-137.
- Ruskoné-Fourmestraux A. *Prise en charge d'un malade atteint d'un lymphome gastrique*. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996;20:B113-B119.
- Ducreux M, Sabourin J-C, Boutron M-C et al. *Lymphome gastrique: histoire naturelle et classification*. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:B105-B112.
- Pinho C, Sousa C, Lago P et al. *Condições e lesões pré-malignas do estômago*. In: Pinho CA, Soares J (Eds). *Condições e lesões pré-malignas do tubo digestivo*. Permanyer Portugal, 1998.
- Seruca R. *Gastric carcinoma: chromosomes and genes*. Tese de doutoramento, Porto 1995.
- Gouveia Monteiro J. *Alguns aspectos da problemática do cancro do estômago em Portugal*. *Rev. Gastrenterol* 1987;V(17):1-12.
- Gouveia Monteiro J, Romãozinho JM. *Rastreamento do cancro do estômago – segunda fase*. *Rev. Gastrenterol* 1989;VI(24):187-201.
- Gouveia Monteiro J, Vilaça Ramos H, Freitas D et al. *Rastreamento do cancro do estômago: primeiros resultados*. *Coimbra Médica* 1973;XX(VIII):799-808.
- Freitas D, Donato A, Godinho de Oliveira M et al. *Ressecção endoscópica de pólipos do estômago, duodeno, cólon e recto*. *J. do Médico* 1978;XCVI (1779):129-135.
- Becker KF, Keller G, Hoefler H. *The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer*. *Surg Oncol*. 2000 Jul;9(1):5-11.
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR. *Cancer of the esophagogastric junction*. *Surg Oncol*. 2000 Jul;9(1):35-41.
- Tschmelitsch J, Weiser MR, Karpeh MS. *Modern staging in gastric cancer*. *Surg Oncol*. 2000 Jul;9(1):23-30.
- Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K. *The management of early gastric cancer*. *Surg Oncol*. 2000 Jul;9(1):17-22.
- Steele RJ, Lane DP. *Gene therapy for gastric cancer: problems and prospects*. *Surg Oncol*. 2000 Jul;9(1):13-6.
- Chan AO, Wong BC, Lam SK. *Gastric cancer: past, present and future*. *Can J Gastroenterol*. 2001 Jul;15(7):469-74.
- Genta RM, Rugge M. *Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa—a practical approach for the perplexed clinician*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Jun;15 Suppl 1:43-50.
- Feldman RA. *Review article: would eradication of Helicobacter pylori infection reduce the risk of gastric cancer?* *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Jun;15 Suppl 1:2-5.
- Janunger KG, Häfstrom L, Nygren P, Glimelius B. *A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer*. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):309-26.
- Wilkison M. *Helicobacter pylori: an overview*. *Br J Biomed Sci*. 2001;58(2):59-60.
- Chan AO, Chu KM, Yuen ST, Leung SY, Lam SK, Wong J. *Synchronous gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in association with Helicobacter pylori infection: comparing reported cases between the East and West*. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1922-4.
- Sepulveda AR. *Molecular testing of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and premalignant gastric lesions: clinical implications*. *J Clin Gastroenterol*. 2001 May-Jun;32(5):377-82.
- Werner M, Becker KF, Keller G, Hoefler H. *Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Apr;127(4):207-16.
- Shim CS. *Endoscopic mucosal resection: an overview of the value of different techniques*. *Endoscopy*. 2001 Mar;33(3):271-5.
- Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease*. *J Clin Invest*. 2001 Apr;107(7):767-73.
- Inoue H. *Treatment of esophageal and gastric tumors*. *Endoscopy*. 2001 Feb;33(2):119-25.
- Moreto M. *Diagnosis of esophagogastric tumors*. *Endoscopy*. 2001 Jan;33(1):1-7.
- Oberhuber G, Stolte M. *Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance*. *Virchows Arch*. 2000 Dec;437(6):581-90.
- Uemura N, Okamoto S. *Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Dec;29(4):819-27.
- Barr H, Dix AJ, Kendall C, Stone N. *Review article: the potential role for photodynamic therapy in the management of upper gastrointestinal disease*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):311-21.
- La Vecchia C, Franceschi S. *Nutrition and gastric cancer*. *Can J Gastroenterol*. 2000 Nov;14 Suppl D:51D-54D.
- Fischbach W. *Primary gastric lymphoma of MALT: considerations of pathogenesis, diagnosis and therapy*. *Can J Gastroenterol*. 2000 Nov;14 Suppl D:44D-50D.
- Kranenbarg EK, van de Velde CJ. *Surgical treatment of gastric cancer*. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89(3):199-206.
- Huang JQ, Hunt RH. *Review article: Helicobacter pylori and gastric cancer—the clinicians' point of view*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Oct;14 Suppl 3:48-54.
- Haruma K. *Trend toward a reduced prevalence of Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and gastric cancer in Japan*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):623-31.
- Kimura K. *Gastritis and gastric cancer*. *Asia. Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):609-21.
- Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. *Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):593-607.
- Sipponen P, Marshall BJ. *Gastritis and gastric cancer. Western countries*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):579-92.
- Ernst PB, Gold BD. *The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer*. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:615-40.
- Go MF, Smoot DT. *Helicobacter pylori, gastric MALT lymphoma, and adenocarcinoma of the stomach*. *Semin Gastrointest Dis*. 2000 Jul;11(3):134-41.
- Ebert MP, Yu J, Sung JJ, Malfertheiner P. *Molecular alterations in gastric cancer: the role of Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Jul;12(7):795-8.

- Roukos DH. *Current status and future perspectives in gastric cancer management*. Cancer Treat Rev. 2000 Aug;26(4):243-55.
- De Vivo R, Pignata S, Palaia R, Parisi V, Daniele B. *The role of chemotherapy in the management of gastric cancer*. J Clin Gastroenterol. 2000 Jun;30(4):364-71.
- Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. *Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors*. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Jun;14(6):651-68.
- Murata Y. *Endoscopic ultrasonography for determining the depth of cancer invasion in gastric cancer*. J Gastroenterol. 2000;35(5):402-3.
- Eck M, Schmausser B, Greiner A, Muller-Hermelink HK. *Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma*. Recent Results Cancer Res. 2000;156:9-18.
- Van Krieken JH, Hoeve MA. *Epidemiological and prognostic aspects of gastric MALT-lymphoma*. Recent Results Cancer Res. 2000;156:3-8.
- Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. *Helicobacter pylori infection and carcinogenesis of the stomach*. Langenbecks Arch Surg. 2000 Mar;385(2):69-74.
- Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. *Gastric MALT lymphoma and its relationship to Helicobacter pylori infection: management and pathogenesis of the disease*. Microsc Res Tech. 2000 Mar 15;48(6):349-56.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. *Gastric dysplasia: the Padova international classification*. Am J Surg Pathol. 2000 Feb;24(2):167-76.
- Hansson LE. *Risk of stomach cancer in patients with peptic ulcer disease*. World J Surg. 2000 Mar;24(3):315-20.
- Stadtljander CT, Waterbor JW. *Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer*. Carcinogenesis. 1999 Dec;20(12):2195-208.
- Bergman JJ, Fockens P. *Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer*. Eur J Ultrasound. 1999 Nov;10(2-3):127-38.
- Siewert JR, Sendlar A. *The current management of gastric cancer*. Adv Surg. 1999;33:69-93.
- Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori: from the benign to the malignant*. Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11 Suppl):S11-6.
- Lauwers GY, Riddell RH. *Gastric epithelial dysplasia*. Gut. 1999 Nov;45(5):784-90.
- Genta RM, Rugge M. *Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus*. Gut. 1999 Jul;45 Suppl 1:15-8.
- Kuntz C, Herfarth C. *Imaging diagnosis for staging of gastric cancer*. Semin Surg Oncol. 1999 Sep;17(2):96-102.
- Isaacson PG. *Gastric MALT lymphoma: from concept to cure*. Ann Oncol. 1999 Jun;10(6):637-45.
- Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori factors associated with disease*. Gastroenterology. 1999 Jul;117(1):257-61.
- Spechler SJ. *The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction*. Gastroenterology. 1999 Jul;117(1):218-28.
- Scheiman JM, Cutler AF. *Helicobacter pylori and gastric cancer*. Am J Med. 1999 Feb;106(2):222-6.
- Lambert R. *The role of endoscopy in the prevention of esophagogastric cancer*. Endoscopy. 1999 Feb;31(2):180-99.
- Kuipers EJ. *Review article: exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13 Suppl 1:3-11.
- Bevan S, Houlston RS. *Genetic predisposition to gastric cancer*. QJM. 1999 Jan;92(1):5-10.
- Inoue H, Tani M, Nagai K, et al. *Treatment of esophageal and gastric tumors*. Endoscopy. 1999 Jan;31(1):47-55.
- Lambert R. *Diagnosis of esophagogastric tumors: a trend toward virtual biopsy*. Endoscopy. 1999 Jan;31(1):38-46.

SECÇÃO III

INTESTINO

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO X

SÍNDROMES DE MÁ ABSORÇÃO

1. Introdução Fisiológica
2. Clínica de Má Absorção
3. Causas de Má Absorção
4. Meios de Diagnóstico
5. Tratamento

1. INTRODUÇÃO FISIOLÓGICA

A maior função do intestino delgado é a digestão e absorção de alimentos e nutrientes. A designação de “síndromes de má absorção” inclui distúrbios de má digestão e de má absorção, mas os dois processos são distintos. A má digestão diz respeito a problemas relacionados com a digestão de proteínas, hidratos de carbono e/ou gorduras, enquanto que a má absorção está relacionada com a deficiente capacidade de absorção destes produtos pelo intestino delgado. Além disso, a má absorção implica também uma diminuta absorção de vitaminas, minerais, água e electrólitos.

As síndromes de má absorção são caracterizadas pela excessiva excreção fecal de gordura (esteatorreia) e variável má absorção de gorduras, proteínas, hidratos de carbono e outros nutrientes. Podem resultar de um distúrbio da digestão, de diminuição funcional da superfície de absorção do intestino delgado ou ainda de uma perturbação dos mecanismos de transferência dos nutrientes absorvidos pelos enterócitos para a circulação.

O processo de digestão converte os hidratos de carbono em mono e dissacarídeos, as proteínas em peptídeos e aminoácidos, e as gorduras em ácidos gordos e monoglicerídeos. O suco salivar inicia estas complexas actividades digestivas, que continuam no estômago e são completadas na parte superior do intestino delgado. As secreções gástrica, pancreática e biliar são necessárias para a digestão.

No contexto da digestão das gorduras, o suco gástrico é a menos importante destas secreções, sendo as enzimas exócrinas pancreáticas indispensáveis. A lipase pancreática, na presença da colipase pancreática, hidrolisa os triglicerídeos da dieta, desdobrando-os em monoglicerídeos, diglicerídeos e ácidos gordos livres. Simultaneamente, são libertados das células endócrinas da parte alta do intestino delgado, a colecistoquinina (CCK), o polipeptídeo inibidor gástrico e a secretina.

Os ácidos gordos e os monoglicerídeos penetram nos enterócitos através das microvilosidades e são re-esterificados em triglicerídeos no retículo endoplasmático. Estes são entretanto agregados e recobertos por fosfolípidos, ésteres de coleserol e lipoproteínas para formarem quilomicrons, que são transportados até ao complexo de Golgi, deste para os linfáticos e finalmente para a circulação. As gorduras são predominantemente absorvidas no jejuno proximal.

Os hidratos de carbono da dieta são usualmente amidos, glicogénio, dissacarídeos e monossacarídeos. As amilases salivar e pancreática hidrolisam o amido em oligossacarídeos e dissacarídeos, sendo os produtos residuais sobretudo a maltose e a maltotriose. Os dissacarídeos são então desdobrados enzimaticamente por dissacaridasas localizadas nas microvilosidades dos enterócitos. Assim, a lactose é cindida em glicose e galactose, a sacarose em glicose e fructose, e a maltose em duas moléculas de glicose. Os monossacarídeos são transportados para o interior dos enterócitos,

e destes para a circulação portal.

As proteínas da dieta são inicialmente submetidas a degradação dentro do estômago pela pepsina. Proteínas e peptídeos penetram seguidamente no intestino delgado proximal, onde sofrem a acção de enzimas pancreáticas: endopeptidases (tripsina, quimotripsina e elastase) e exopeptidases (carboxipeptidases A e B). Dipeptidases localizadas nas vilosidades dos enterócitos e no citosol desdobram os di- e tripeptídeos em aminoácidos.

No tocante às vitaminas, umas são lipossolúveis (vit. A, D, E e K) necessitando de gorduras e de sais biliares para a sua absorção, que ocorre no intestino delgado proximal por difusão passiva, sendo posteriormente transportadas e armazenadas no fígado. Entretanto, há vitaminas hidrossolúveis (B_1 , B_2 , biotina, B_6 , C, niacina, ácido pantoténico, folato, B_{12}), usualmente integradas na dieta normal sob a forma de complexos coenzimáticos, que são degradados em formas mais simples para ser possível a sua absorção. Esta tem lugar na parte alta do intestino delgado, com excepção da vit. B_{12} .

A vitamina B_{12} , após se libertar de uma glicoproteína denominada haptocorrina, liga-se ao factor intrínseco, e este complexo é captado por endocitose no íleo terminal. No enterócito, o factor intrínseco é degradado, e a vit. B_{12} libertada forma um complexo com a transcobalamina II, que a transporta para a circulação portal. Aqui processa-se a ligação a uma outra glicoproteína, a transcobalamina I, que constitui o principal mecanismo de transporte da vit. B_{12} para o fígado e medula óssea.

Quanto aos minerais, o ferro é absorvido preferentemente na primeira porção do duodeno. Embora a transferrina promova a captação do ferro através das membranas celulares, pensa-se que não é importante na absorção luminal deste metal. De acordo com um modelo proposto por Conrad e Umbreit, integrinas localizadas no pólo luminal do enterócito fixam o ferro e facilitam a sua passagem através da bordadura em escova. O transporte activo do ferro, e de outros metais como o cobre e o zinco, seria mediado pelo DCT-1 (divalent cation transporter). Transportado o ferro até ao pólo basal do enterócito, a sua excreção para a circulação portal seria facilitada por uma proteína denominada mobilferrina, embora este aspecto ainda não se encontre satisfatoriamente elucidado. Neste fenómeno interviriam também, possivelmente, o gene Hfe e um produto de um outro gene, sla.

Quanto aos outros minerais, cerca de 20-30% do cálcio da dieta são absorvidos pelo intestino, sobretudo no íleo, por um mecanismo de transporte passivo. No entanto, no duodeno o cálcio é absorvido mediante um mecanismo totalmente dependente da vit. D. O transporte do cálcio através do enterócito requer a intervenção de uma proteína, a calbindina D, cujos níveis são regulados por metabolitos da vit. D. A absorção do cálcio é portanto dependente dos níveis desta vitamina.

O magnésio é absorvido predominantemente no íleo, sendo a sua absorção usualmen-

te independente da vit. D. Relativamente ao zinco, pensa-se que é sobretudo absorvido no duodeno distal e jejuno proximal, por mecanismos ainda não esclarecidos. O cobre é absorvido essencialmente a jusante do duodeno.

A água e os electrólitos são absorvidos por um mecanismo de transporte activo, com uma intervenção importante do sódio e da glicose.

2. CLÍNICA DA MÁ ABSORÇÃO

É muito variável a apresentação clínica das síndromes de má absorção, dependente da respectiva etiologia, da intensidade do processo e da fase em que é observado. O doente pode evidenciar, de forma exuberante, sintomas e sinais típicos, mas por vezes apresenta unicamente um achado isolado, por exemplo anemia ferripriva. Os sinais e sintomas de má absorção de nutrientes estão indicados no quadro seguinte:

SINTOMAS E SINAIS DE MÁ ABSORÇÃO DE NUTRIENTES		
Sistema	Sintomas ou Sinais	Patofisiologia
• Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de peso, debilidade • Diarreia • Fezes volumosas e oleosas • Flatulência, borboríngos e distensão abdominal • Fezes líquidas e espumosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Perda global de calorias • ↓ Absorção de água e sódio • ↓ Absorção de ácidos gordos e sais biliares ↓ Digestão de gorduras • ↓ Digestão de lactose ↓ Digestão de lactose
• Hematopoiético	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Eventos hemorrágicos (petéquias, púrpura, equimoses, hematúria) • Glossite, queilose, estomatite 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Absorção de Fe, Vit B₁₂, ácido fólico • Deficiência em Vit. K • Deficiência em Fe, Vit, B₁₂, ácido fólico e outras vitaminas
• Nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Nevrite periférica • Dores ósseas, fracturas • Osteopenia, tetania e parestesias 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência em Vit B₁₂ ↓ Proteínas → Osteoporose • ↓ Absorção de Ca → hipocalcémia • ↓ Absorção de Vit D – osteomalácia (adulto), raquitismo (criança) • ↓ Absorção de magnésio

Sistema	Sintomas ou Sinais	Patofisiologia
• Pele	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Petéquias, equimoses, púrpura e hematúria • Dermatite, hiperqueratose 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoproteinêmia • Má absorção de Vit. • ↓ Absorção de Vit. A, niacina, zinco e ácidos gordos
• Músculo/esquelético	• Astenia	Anemia e hipocaliémia
• Endócrino	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorreia • Impotência, infertilidade • Hiperparatireoidismo • Noctúria 	<ul style="list-style-type: none"> • Depleção proteica → hipopituitarismo secundário • Má nutrição global • ↓ Absorção de Ca e Vit. D • Atraso na absorção de água

3. CAUSAS DE MÁ ABSORÇÃO

A. Doenças Pancreáticas

Adulto

- Pancreatite crônica
- Cancro do pâncreas
- Ressecção pancreática
- Zollinger-Ellison (gastrinoma)
- Somatostatina

Criança

- Fibrose quística
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Johanson-Blizzard
- Deficiência congênita de tripsina, quimotripsina e carboxipeptidase

COMENTÁRIOS

A *pancreatite crônica* é a causa mais comum de esteatorreia no adulto. Esta ocorre quando a destruição pancreática é extensa e existe uma redução de 90% na lipase pancreática.

O *Ca do pâncreas* e a *ressecção cirúrgica* parcial são causas raras de esteatorreia.

Na síndrome de Zollinger-Ellison pode ocorrer esteatorreia porque o pH baixo no estômago contribui para a má digestão e má absorção das gorduras.

O *somatostatina* origina esteatorreia porque inibe a secreção pancreática enzimática e de bicarbonato, além de provocar hipocinésia vesicular.

Na criança, a fibrose quística é a causa mais comum de insuficiência pancreática. Na

síndrome de Schwachman-Diamond há hipoplasia pancreática, com deficiência em lipase e tripsina. A síndrome de Johanson-Blizzard é muito rara.

B. Distúrbios dos Sais Biliares

Diminuição da sua produção

- Doença hepatocelular

Diminuição da sua excreção no lume intestinal

- Atrésia biliar
- Obstrução biliar (cálculo, tumor, estenose)

Diminuição da sua circulação entero-hepática

- Ressecção ileal
- Doença ileal
- Bypass ileal (jejuno-ileostomia)

Depleção da sua concentração intraluminal

- Drogas (colestiramina, neomicina)
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Proliferação bacteriana intestinal
- Pseudo-obstrução intestinal

COMENTÁRIOS

Os sais biliares agregam-se para a formação de micelas. Estas solubilizam os ácidos gordos e monoglicerídeos, formando-se micelas mistas hidrosolúveis, que são absorvidas na superfície luminal dos enterócitos.

Quando há diminuição da concentração micelar para valores críticos, ocorre má absorção de gorduras. Essa redução na concentração das micelas pode ser motivada por uma das quatro causas acima indicadas.

É importante sublinhar que cerca de 30% dos ácidos gordos de cadeia média são hidrosolúveis, não requerendo a lipase pancreática para a sua digestão, nem os ácidos biliares para a sua solubilização micelar. Não são incorporados em quilomicrons, sendo libertados directamente na veia porta, ao contrário dos restantes ácidos gordos que se incorporam em quilomicrons e são transportados pelo sistema linfático.

C. Causas Gástricas

O estômago tem três importantes funções na digestão. Serve de reservatório dos alimentos, auxilia no processo de digestão pela acção do suco gástrico e regula a entrada dos alimentos no intestino delgado. Estas actividades podem estar comprometidas após intervenções cirúrgicas: Billroth I, Billroth II e vagotomia com piloroplastia. A

esteatorreia é mais severa após intervenções do tipo Billroth II, sendo consequência da diminuição da secreção ácida e da proliferação bacteriana intestinal.

D.Causas Intestinais

D1. Anatômicas

- Síndrome do intestino curto
- Insuficiência arterial e isquemia intestinal

D2. Por lesão ou deficiência da mucosa do intestino delgado

- Doença celíaca e entidades relacionadas
- Sprue tropical
- Gastroenterite eosinofílica
- Enterite regional (doença de Crohn)
- Doença de Whipple
- Agentes terapêuticos (neomicina, colchicina, metotrexato)
- Abetalipoproteinemia
- Acrodermatite enteropática
- Enterite rádica
- Infecções
 - . Agudas: bactérias, vírus, fungos e parasitas
 - . Crônicas: tuberculose, sprue tropical, d. de Whipple
 - . Enteropatia por HIV
- Deficiência em lactase, sucrase-isomaltase, maltase-glucoamilase
- Má absorção congênita de glicose-galactose
- Miscelânea: má nutrição, s. de Zollinger-Ellison

COMENTÁRIOS

Algumas destas entidades serão objecto de tratamento específico em capítulos ulteriores.

A *gastroenterite eosinofílica* é uma entidade pouco comum, mas importante. Numerosos eosinófilos infiltram o estômago e por vezes o intestino delgado. Além desta infiltração celular, de predomínio na submucosa, há associadamente edema, fibrose e dilatação vascular frequente. Têm sido descritos envolvimento do esôfago, pâncreas, apêndice e cólon.

A maioria dos doentes têm entre 30-40 anos de idade, a causa é obscura (etiologia alérgica?), há elevação sérica das imunoglobulinas E, e a resposta à corticoterapia é notável. Os sintomas clínicos dependem do local preferencial de envolvimento. Podem ocorrer vômitos devido a aperto antropilórico, ou do intestino delgado. A dor abdo-

minal é comum. Podem surgir diarreia, má absorção e perda de peso. As perdas proteicas podem ser significativas, e o envolvimento das serosas pode condicionar ascite e peritonite. É característica a eosinofilia periférica.

O diagnóstico é estabelecido por biópsias do estômago e /ou jejuno, sendo necessária a colheita de vários fragmentos dado que a afecção pode ser multifocal. A prednisona é o tratamento ideal.

Tem aumentado a listagem dos *agentes terapêuticos* associados à má absorção. Alguns fármacos, como a neomicina, a colchicina, o metotrexato e a colestiramina (que fixa os sais biliares) causam invariavelmente má absorção de gorduras, e eventualmente de outros nutrientes. A má absorção de folatos pode ocorrer com a fenformina, a fenitoína e a pílula contraceptiva.

D3. Por lesões da submucosa

Lesões infiltrativas

- Amiloidose
- Mastocitose sistêmica
- Linfoma

Fibrose

- Enterite rádica
- Esclerose sist mica

Obstrução linfática

- Linfangiectasia intestinal

Vascular

- Isquémia intestinal
- Vasculites: doença de Behçet, púrpura de Henoch-Sch nlein, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa e doença de K hlmeier-Degos (papulose atrófica maligna).

COMENTÁRIOS

Algumas destas situações são tratadas em capítulos posteriores.

A *amiloidose* primária ou secundária pode atingir o intestino delgado e originar m  absorção, devido a envolvimento vascular da submucosa. O diagnóstico é feito por biópsia rectal.

A *mastocitose sist mica*   uma afecção rara. É caracterizada pela acumulação anormal de mastócitos (que libertam histamina), na pele, fígado, baço e medula óssea. Em cerca de 50% dos casos há envolvimento do tracto gastrointestinal. A mucosa intestinal evidencia atrofia mais ou menos marcada das vilosidades, com infiltração de mastócitos. Os sintomas gastrointestinais incluem: v mitos, dor abdominal, diarreia e

esteatorreia. A hipersecreção ácida gástrica pode originar úlcera péptica. Ocorrem por vezes crises de taquicardia, flushing, prurido e cefaleias. Os inibidores H_2 e o cromoglicato dissódico controlam a diarreia.

A *linfangiectasia intestinal* pode ser primária, ou secundária a obstrução dos linfáticos. No adulto, esta entidade pode ser induzida por factores mecânicos: tumor maligno intestinal, fibrose retroperitoneal, sarcoidose e pericardite constrictiva. A obstrução ou a hipoplasia dos vasos linfáticos do intestino delgado causam aumento da pressão linfática intestinal, com dilatação dos vasos linfáticos da mucosa, submucosa e subserosa. Esta dilatação induz distorção da arquitectura das vilosidades. Há exsudação linfática, com perdas proteicas e lipídicas, induzindo hipoproteinémia com edema periférico, e esteatorreia.

D4. Distúrbios da motilidade

Perturbações endócrinas e metabólicas

- Doenças da tiróide
- Diabetes mellitus
- Hipoadrenalismo (?)
- Hipoparatiroidismo (?)

Pseudo-obstrução intestinal

Agentes terapêuticos

- Drogas com efeito anticolinérgico (propantelina, benztropina e antidepressores tricíclicos)

COMENTÁRIOS

A diabetes mellitus e o hipotireoidismo originam hipomotilidade com proliferação bacteriana intestinal e esteatorreia eventual. O hipertireoidismo provoca diarreia por aceleração do trânsito intestinal.

Os agentes terapêuticos acima indicados podem induzir hipomotilidade intestinal com proliferação bacteriana.

D5. Causas genéticas

Abetalipoproteinémia

Doença de inclusões das microvilosidades

Acrodermatite idiopática

COMENTÁRIOS

A *abetalipoproteinémia* é uma doença rara, de natureza autossômica recessiva, caracterizada pelo facto de os triglicerídeos re-esterificados nos enterócitos, não serem

englobados em quilomicrons, por ausência da apolipoproteína B-48, que não é sintetizada nesta enfermidade. Os triglicerídeos acumulam-se nos enterócitos, e também nos hepatócitos. Os doentes têm déficit de vitaminas A, D, E e K. Dado que não existem quilomicrons para o transporte dos nutrientes essenciais para os tecidos, os doentes têm deficiências de crescimento, e apresentam diarreia e esteatorreia. A deficiência em vit. E induz acantocitose e anomalias neurológicas: ataxia progressiva, retinite pigmentar atípica e polineuropatia. Altas doses de vit. E podem prevenir ou estabilizar estas complicações neurológicas.

A *doença de inclusões nas microvilosidades* é uma condição autossômica recessiva caracterizada por anomalias na arquitetura das vilosidades e inclusões citoplasmáticas apicais. Origina severa diarreia, esteatorreia e morte precoce.

A *acrodermatite enteropática*, é uma afecção autossômica recessiva, e as suas manifestações estariam relacionadas com a deficiência em zinco. As lesões cutâneas e a má absorção são as características desta entidade, que respondem à terapêutica com zinco.

4. MEIOS DE DIAGNÓSTICO

São múltiplos os meios de diagnóstico da má absorção e das suas causas:

- A – Endoscopia
- B – Biópsia intestinal
- C – Testes bioquímicos
- D – Exames microbiológicos
- E – Testes hematológicos
- F – Radiologia

A – Endoscopia

O exame endoscópico gastroduodenal, a enteroscopia e a colonoscopia com visualização do íleo, complementadas com biópsia, são estudos de muito interesse diagnóstico no âmbito dos quadros de má absorção.

Além destes exames tradicionais, surgiu recentemente um outro meio endoscópico de diagnóstico, a videocápsula, que possibilita a visualização do intestino delgado sem necessidade de intubação do doente. Prevê-se que possa ter interesse no estudo de várias patologias, nomeadamente relacionadas com situações de má absorção.

Os exames endoscópicos convencionais, eventualmente complementados com biópsia, podem detectar as seguintes situações do intestino delgado ocasionalmente relacionadas com má absorção:

- Diverticulose
- Ulcerações
- Processos inflamatórios
- Processos neoplásicos

B – Biópsia intestinal

A biópsia do intestino delgado pode ser realizada, de forma cega, mediante a utilização de sondas ou cápsulas perorais (cápsula de Crosby, sonda de Wood ou de Shiner, sonda hidráulica para biópsias múltiplas), ou através de um duodenoscópio ou enteroscópio. Eventualmente podemos também colher biópsias do íleo mediante a colonoscopia, e do recto com a utilização do rectoscópio.

A técnica mais comumente utilizada é a biópsia endoscópica do intestino delgado proximal, que pode ser muito útil, ou decisiva, no diagnóstico das seguintes situações:

INTERESSE DA BIÓPSIA DO INTESTINO DELGADO NO CONTEXTO DA MÁ ABSORÇÃO

- **Lesões difusas da mucosa com achado histológico que define o diagnóstico**
 - Doença celíaca
 - Doença de Whipple
 - Abetalipoproteinemia
 - Hipogamaglobulinemia
- **Lesões difusas da mucosa com má absorção mas sem achados específicos na biópsia**
 - Sprue tropical
 - Deficiência em folato e Vit. B12
 - Enterite rádica
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - Infecção intestinal por HIV
- **Lesões multifocais da mucosa com achados típicos mas com possível erro de amostragem**
 - Doenças parasitárias
 - Amiloidose
 - Doença de Crohn
 - Enterite eosinofílica
 - Linfangiectasia
 - Linfoma
 - Mastocitose
 - Doença intestinal imunoproliferativa (IPSID)
 - Mycobacterium avium-intercelular
- **Quadro de má absorção com biópsia normal**
 - Doença pancreática
 - Deficiência primária em dissacaridases
 - Doença hepática

C – Testes bioquímicos

Os testes bioquímicos actualmente disponíveis destinam-se a avaliar quatro áreas da função do intestino delgado:

- (1) Absorção e má absorção de macronutrientes
- (2) Proliferação bacteriana
- (3) Integridade da barreira intestinal
- (4) Motilidade e tempo de trânsito

(1) Absorção e má absorção de macronutrientes

Teste respiratório com trioleína marcada com ^{13}C . Trata-se de um teste recente, útil para estudar a má absorção por insuficiência pancreática ou doença da mucosa intestinal. O substrato ingerido pelo doente é objecto de degradação intestinal, com libertação de $^{13}\text{CO}_2$, que é exalado na respiração. A quantidade exalada é medida por espectrometria de massa. Vem substituir o clássico teste da trioleína marcada com o radioisótopo ^{14}C .

Análise quantitativa da gordura fecal. A gordura fecal é avaliada no volume fecal recolhido durante 3 dias. É um teste clássico, ainda utilizado nalguns centros, mas que tende a ser substituído pelo teste respiratório. O valor normal de gordura nas fezes de 24 horas, é de 0-20 mmol.

Teste da D-Xilose. Visa estudar a integridade da mucosa intestinal em termos de capacidade de absorção e avaliar se a esteatorreia é motivada por lesão da mucosa do intestino delgado. A xilose é uma pentose que é absorvida, inalterada, na porção proximal do intestino delgado. A mensuração da xilose no sangue ou na urina, após uma dose oral, mede a capacidade global de absorção do intestino delgado. É um teste que tem limitações, na medida em que é influenciado por vários factores: esvaziamento gástrico, função renal, proliferação bacteriana intestinal, estado de hidratação, presença de ascite, hipertensão portal, terapêutica com aspirina, indometacina e neomicina. Após ingestão de 25 gr de D-Xilose, os valores normais no volume urinário das 5 horas seguintes é superior a 5 gr; cifras entre 4-5 gr são equívocas, e inferiores a 4 gr são muito sugestivas de má absorção.

Teste respiratório do hidrogénio. Quando uma dose fisiológica de lactose é ingerida (até 20 gr de lactose, em função da idade e do peso corporal), toda ela é eficientemente absorvida no intestino em indivíduos com lactase suficiente na mucosa intestinal. Contudo, se existe défice em lactase, a lactase alcança o cólon onde é metabolizada pela flora bacteriana, com produção de H_2 . Foi evidenciado que a quantidade de H_2 na respiração é proporcional à produzida no cólon. Esta é a base deste teste respiratório.

(2) Proliferação bacteriana

A proliferação bacteriana no intestino delgado é definida como um aumento do número ou alteração no tipo de flora entérica de suficiente magnitude para ter significado clínico ($>10^6$ por grama de conteúdo do tracto intestinal). O significado clínico é usualmente definido pela presença de dor, ou sinais de má absorção. Esta situação responde bem à antibioterápia.

Esta proliferação bacteriana ocorre em diferentes partes do intestino delgado, quando estão perturbados um ou mais dos seguintes mecanismos:

- a) Diminuição da acidez gástrica
- b) Diminuição da actividade propulsiva intestinal
- c) Incompetência da válvula ileo-cecal, permitindo o refluxo das bactérias do cólon
- d) Diminuição da secreção de agentes antibacterianos, designadamente imunoglobulina A, ácidos biliares e defensinas.

Têm sido sugeridos vários testes para avaliar a proliferação bacteriana: o teste respiratório da glicose, o teste respiratório da lactulose e o teste respiratório com $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -Xilose, provavelmente o mais fidedigno. Este teste baseia-se no mesmo princípio dos outros: a capacidade das bactérias metabolizarem uma dose de 1 gr de ^{14}C -Xilose, com detecção do $^{14}\text{CO}_2$ expirado após 4 horas.

(3) Integridade da barreira intestinal

Esta área de estudo é provavelmente a mais excitante das duas últimas décadas, mas ainda não se encontra muito divulgada. Há várias situações em que a barreira intestinal está alterada, e existem várias variantes do método de detecção.

O teste de permeabilidade de Menzies, utilizando a dupla lactulose/rhamnose, ou a dupla lactulose/manitol, baseia-se no facto de que foram evidenciadas claras diferenças na captação de monossacarídeos ou dissacarídeos na mucosa lesada. Os primeiros seguem uma via transcelular, enquanto que os segundos são captados unicamente por via paracelular, reflectindo perda da integridade das junções entre os enterócitos.

Mais recentemente, foram descritas várias técnicas de cromatografia líquida de alta resolução, que possibilitam uma melhor resolução dos açúcares no soro e na urina. Este teste avalia alterações na permeabilidade que podem ocorrer em consequência de infecções, da acção dos AINE's, da quimioterapia, da doença de Crohn e da doença celíaca. Embora não seja um teste específico, é um indicador importante de severidade, podendo ser utilizado na monitorização da actividade de uma doença e da possibilidade de uma recidiva.

(4) Motilidade e tempo de trânsito

O efeito de alterações no esvaziamento gástrico e na função motora do intestino delgado pode avaliar-se mediante dois testes: o teste respiratório do esvaziamento gástrico, utilizando o ácido octanóico marcado com ^{13}C , ou o ácido acético marcado igualmente com este isótopo estável; e o teste da lactose/ureide, marcado também com ^{13}C , que avalia o tempo de trânsito no intestino delgado. A conjugação destes dois testes respiratórios pode ser de grande utilidade para uma avaliação de quadros de dismotilidade no contexto da má absorção.

D – Exames microbiológicos

Idealmente, uma amostra fresca de 20-40 gr de fezes deve ser examinada dentro de 30 minutos da colheita. Os agentes patogénicos detectados, ocasionalmente relacionados com quadros de má absorção, podem ser os seguintes:

(1) Parasitas

Protozoários

- Giardia lamblia
- Entamoeba histolytica
- Balantidium coli
- Cryptosporidium parvum
- Isospora belli
- Microsporidia

Nemátodos

- Ancylostoma duodenale
- Ascaris lumbricoides
- Strongyloides stercoralis
- Trichuris trichiura
- Necator americanus

Tremátodos

- Schistosoma mansoni
- Schistosoma japonicum
- Echinostoma species
- Fasciolopsis buski

Céstodos

- Diphyllobothrium latum
- Hymenolepis nana
- Hymenolepis diminuta
- Taenia saginata/Taenia solium

(2) Bactérias

Agentes bacterianos detectáveis em cultura:

- Staphylococcus aureus
- Bacillus cereus e Clostridium perfringens
- Clostridium difficile
- E. Coli enteropatogénica, toxigénica, invasiva e hemorrágica
- Salmonela
- Shigella
- Yersinia enterocolitica
- Vibrio cholerae
- Campylobacter

(3) Vírus

- Rotavirus (diagnóstico por ELISA)
- Agentes Norwalk-like (diagnóstico por microscopia electrónica ou por ELISA/RIA).

E – Testes hematológicos

São vários os testes hematológicos com interesse na abordagem do doente com uma síndrome de má absorção:

(1) Hemoglobina e fórmula sanguínea

- Hemoglobina
- Contagem de reticulócitos
- Índices dos glóbulos vermelhos
- Morfologia dos glóbulos vermelhos
- Glóbulos brancos e sua diferenciação
- Contagem de plaquetas

(2) Resposta na fase aguda

- Proteína C-reativa
- Velocidade de sedimentação
- Viscosidade plasmática

(3) Testes de coagulação

- Tempo de protrombina
- APTT
- Marcadores de coagulação, fibrinólise e trombofilia na doença de Crohn

(4) Metabolismo do ferro, folato e Vit. B₁₂

Ferro

PARÂMETROS DO FERRO EM VÁRIAS SITUAÇÕES				
	Normal	Carência em ferro	Doença crônica	Sobrecarga em ferro
• Ferritina (μg/L)	10-150	< 10	> 150	> 250
• Ferro (μmol/L)	8-28	< 8	< 8	> 30
• TIBC * (μmol/L)	45-72	45-96	< 40	< 45
• Transferrina (gr/L)	2-3.9	> 4	< 2	< 2
• Saturação da transferrina (%)	15-48	< 15	< 25	> 60

* TIBC – Total iron binding capacity

Folato

O folato sérico costuma baixar nos quadros de má absorção. Aliás, é uma das vitaminas mais frequentemente em déficit após cirurgia da parte alta do intestino delgado, no doente com má nutrição ou má absorção, ou nas situações proliferativas da pele, intestino ou medula óssea que consomem muito folato.

Vit. B₁₂

O teste de Schilling tem interesse na distinção entre anemia perniciosa e má absorção, quando o valor sérico da Vit. B₁₂ está baixo. Avalia a absorção de Vit. B₁₂, mediante a detecção da quantidade excretada na urina, após a ingestão de uma dose oral de Vit. B₁₂ marcada com um radioisótopo, associado ou não a factor intrínseco.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS: % DE RADIOACTIVIDADE EXCRETADA NAS 24 HORAS		
	B ₁₂	B ₁₂ + Factor intrínseco
• Normal	11-32	11-32
• Anemia perniciosa	0-6.8	3.1-30
• Má absorção	< 11	< 11
• Síndrome da ansa cega *	< 11	< 11

* Ambos os valores normalizam após antibióterápia

F – Radiologia

No âmbito da má absorção, o estudo radiológico mais importante é o exame baritado do intestino delgado, idealmente por enteroclise.

Em termos gerais, este estudo radiológico pode evidenciar aspectos característicos de esteatorreia ou definir alterações específicas.

(1) Características radiológicas de esteatorreia

Dilatação, segmentação, floculação e fragmentação do bário

(2) Condições com alterações específicas

Doença de Crohn

Linfoma

Esclerodermia

Ressecção intestinal

Ansa cega

Diverticulose jejunal

Estenoses e fístulas

Outras doenças do intestino delgado

5. TRATAMENTO

O tratamento de uma síndrome de má absorção implica, por um lado, ministrar um tratamento de suporte, para normalizar carências em vitaminas, sais minerais e calorias. Por outro lado, é fundamental equacionar o tratamento específico da situação.

Em capítulos subsequentes, abordaremos o tratamento das principais situações de má absorção.

REFERÊNCIAS

- Ratnaike RN (Ed.). *Small Bowel Disorders*. Arnold 2000.
- Greenberger NJ. *Treatment of Malabsorptive Disorders*. In: Wolfe MM (Ed). *Therapy of Digestive Disorders*. WB Saunders Co 2000:491-502.
- Riley AS, Marsh MN. *Maldigestion and Malabsorption*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. WB Saunders Co 1998:1501-1522.
- Field M (Ed). *Diarrheal Diseases*. Elsevier, London, 1991.
- Fisher L (Ed). *Malabsorption and Nutritional Status ans Support*. Gastroenterol Clin North Am 1989;18(3).
- Freitas D. *Síndromes de Malabsorção*. In: Freitas D (Ed). *Temas de Gastreenterologia* (1ª volume, 2ª edição). Boehringer-Ingelheim 1989:107-126.
- Scharnke W, Dancygier H. *Whipple's disease—a rare systemic disease. Current status of diagnosis and treatment*. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Aug 24;126(34-35):957-62.
- Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C. *Celiac disease of the adult*. Gastroenterol Clin Biol. 2001 May;25(5):485-94.
- Talbotec C, Schmitz J. *Intestinal malabsorption in the child*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):983-7.
- Crenn P. *Intestinal failure*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):977-82.
- Laugier R, Grandval P, Ville E. *Maldigestion during chronic pancreatitis*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):973-6.
- Nancey S, Flourie B. *Specific carbohydrate malabsorption*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):969-72.
- Cellier C, Grosdidier E. *Adult celiac disease*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):959-63.
- Soule JC. *Clinical and biological syndrome of intestinal malabsorption: diagnostic tests*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):953-8.
- Dutty F, Altwegg M. *Whipple's disease and "Tropheryma whippelii"*. Clin Microbiol Rev. 2001 Jul;14(3):561-83.
- Wahnschaffe U, Riecken EO, Schulzke JD. *Diagnosis of sprue*. Dtsch Med Wochenschr. 2001 May 25;126(21):638-42.
- Pascual S, Martinez J, Perez-Mateo M. *The intestinal barrier: functional disorders in digestive and non-digestive diseases*. Gastroenterol Hepatol. 2001 May;24(5):256-67.
- Saavedra JM. *Clinical applications of probiotic agents*. Am J Clin Nutr. 2001 Jun;73(6):1147S-1151S.
- Fasano A. *Celiac disease: the past, the present, the future*. Pediatrics. 2001 Apr;107(4):768-70.
- Ciclitira PJ. *AGA technical review on Celiac Sprue*. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1526-40.
- Ebert EC. *Maldigestion and malabsorption*. Dis Mon. 2001 Feb;47(2):49-68.
- Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):636-51.
- Oteo J, Blanco JR. *Whipple disease*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000 Oct;18(8):428-30.
- Fenollar F, Raoult D. *Whipple's disease*. Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Jan;8(1):1-8.
- Ratnaike RN. *Whipple's disease*. Postgrad Med J. 2000 Dec;76(902):760-6.
- Freeman HJ. *Small intestinal mucosal biopsy for investigation of diarrhea and malabsorption in adults*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Oct;10(4):739-53.
- Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. *Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell*. Scand J Gastroenterol. 2000 Aug;35(8):785-90.
- Dieterich W, Storch WB, Schuppan D. *Serum antibodies in celiac disease*. Clin Lab. 2000;46(7-8):361-4.
- O'Farrelly C. *Is villous atrophy always and only the result of gluten sensitive disease of the intestine?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jun;12(6):605-8.
- James MW, Scott BB. *Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease*. Postgrad Med J. 2000 Aug;76(898):466-8.
- Marteau P, Rault D, Gehin R. *Lactose in diets used for digestive disorders*. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B101-5.
- Scolapio JS. *Effect of growth hormone and glutamine on the short bowel: five years later*. Gut. 2000 Aug;47(2):164.
- Ryan BM, Kelleher D. *Refractory celiac disease*. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):243-51.
- Schuppan D. *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):234-42.
- Roberfroid MB. *Prebiotics and probiotics: are they functional foods?* Am J Clin Nutr. 2000 Jun;71(6 Suppl):1682S-7S;
- Suzer T, Demirkan N, Tahta K, Coskun E, Cetin B. *Whipple's disease confined to the central nervous system: case report and review of the literature*. Scand J Infect Dis. 1999;31(4):411-4.
- Craig RM, Ehrenpreis ED. *D-xylose testing*. J Clin Gastroenterol. 1999 Sep;29(2):143-50.
- Shaw AD, Davies GJ. *Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment*. J Clin Gastroenterol. 1999 Apr;28(3):208-16.
- Drancourt M. *Tropheryma whippelii, an emerging intracellular pathogen causing Whipple disease*. Presse Med. 1999 Feb 27;28(8):435-9, 433.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XI

DOENÇA CELÍACA

1. Definição
2. Epidemiologia
3. Patofisiologia
4. Clínica
5. Diagnóstico
6. Complicações
7. Tratamento

1. DEFINIÇÃO

A doença celíaca, ou enteropatia sensível ao glúten, é caracterizada por lesão difusa da mucosa jejunal desencadeada pelo glúten, uma proteína existente no trigo, centeio e cevada.

A expressão da doença é variada, podendo definir-se os seguintes tipos:

(a) Doença celíaca típica

É uma doença na sua expressão completa, com atrofia das vilosidades e sinais típicos de má absorção.

(b) Doença celíaca atípica

É uma forma com expressão completa no plano histológico, associada a manifestações atípicas: letargia, anemia, pequena estatura, atraso na puberdade, artralgias e infertilidade.

(c) Doença celíaca silenciosa

Trata-se de uma situação detectada após “screening” serológico, caracterizada pela existência de um padrão histológico de doença celíaca em doente assintomático.

(d) Doença celíaca potencial

Embora a mucosa intestinal se encontre aparentemente normal, existem anomalias subtis, designadamente aumento dos linfócitos intraepiteliais. Estes doentes apresentam positividade do anticorpo anti-endomísio, podendo apresentar-se assintomáticos ou com sintomas intestinais. Com o tempo, podem desenvolver um quadro florido de doença celíaca.

2. EPIDEMIOLOGIA

É uma das mais comuns e crónicas enfermidades nos países ocidentais. Na Europa, a prevalência situa-se entre 0.3 – 1%.

Só uma pequena percentagem de doentes com esta afecção são detectados na rotina clínica. Muitos escapam ao diagnóstico, a não ser que sejam identificados por meios serológicos. Aceita-se presentemente o conceito do “iceberg” celíaco, traduzindo o facto de que só uma diminuta percentagem de doentes são objecto de um diagnóstico definitivo de doença celíaca.

Seja qual for a forma de expressão da doença, todos os doentes celíacos estão expostos às complicações desta enfermidade, nomeadamente anemia, infertilidade, osteoporose e linfoma.

Estão identificados os seguintes factores de risco:

Genética. O componente maior da predisposição genética localiza-se na região HLA do cromossoma 6. A doença celíaca está fortemente associada aos antígenos HLA classe II e cerca de 90% dos doentes evidenciam a presença dos alelos HLA, DQA1*0501 e DQB1*0201.

Idade. Em estudos de rastreio apurou-se uma relação inversa entre a prevalência da doença celíaca e a idade.

Sexo. Prevalência ligeiramente aumentada no sexo feminino.

Dieta. A doença celíaca só aparece quando o glúten está presente na dieta.

Outros factores de risco. Diabetes mellitus de tipo 1, doenças auto-imunes do fígado, tiróide e pulmão, síndrome de Sjögren, DII, síndrome de Down e deficiência em IgA (a prevalência aumenta dez vezes nesta última situação).

Relativamente à incidência, é variável nos vários países Europeus, desde 0.078 por 1000 nascimentos na Grécia, até 3.51 na Suécia. Os dados actuais indicam um aumento na incidência, provavelmente em consequência dos actuais testes de rastreio da doença celíaca.

3. PATOFISIOLOGIA

A doença celíaca é um distúrbio multifactorial, dependente de factores genéticos e ambientais para a sua expressão. Embora a sua patogénese não esteja ainda completamente esclarecida, há evidência que sugere tratar-se de um processo auto-imune desencadeado e perpetuado por um antígeno externo, o glúten da dieta.

O termo glúten é genericamente aplicado a uma família de proteínas encontradas no trigo, na cevada e no centeio. Todas as proteínas que são agressivas para o doente celíaco são ricas em prolina e glutamina, e são colectivamente designadas por prolaminas. As fracções de prolaminas dos vários cereais têm diferentes nomes: gliadina (trigo), secalina (centeio) e hordeína (cevada). As prolaminas da aveia representam somente 5-15% do total de proteínas, o que explica a tolerância do doente celíaco a este cereal. A proteína mais tóxica é a gliadina, que compreende cerca de 50% das proteínas dos cereais. Numa simples variedade de trigo, há cerca de 45 diferentes gliadinas, que são subdivididas em fracções a, b, gama e w, de acordo com a sua mobilidade electroforética.

Foi determinada a sequência da A-gliadina, uma proteína com 266 aminoácidos. Péptidos derivados da A-gliadina têm efeitos lesivos na doença celíaca, de acordo com estudos *in-vitro* e *in-vivo*.

As anomalias da mucosa jejunal constituem o aspecto essencial da doença celíaca. Podem resumir-se nos seguintes pontos:

- (a) Mucosa plana com aspecto em mosaico em microscopia de dissecação.
- (b) Ausência de vilosidades. Criptas hipertrofiadas.
- (c) Células da mucosa superficial de aspecto cúbico, aparentando estratificação, com bordadura em escova discretamente desenvolvida.
- (d) Infiltrado denso de linfócitos e células plasmáticas no cólon. Aumento dos linfócitos intraepiteliais.

Embora este padrão histológico seja típico da doença celíaca, há outras entidades que podem apresentar atrofia das vilosidades intestinais:

Sprue colagénico
 Intolerância à soja
 Linfoma mediterrânico
 Gastroenterite
 Má nutrição proteica
 Sprue tropical
 Enteropatia por HIV
 Gastroenterite eosinofílica
 Sprue refractário
 Intolerância à proteína do leite de vaca
 Síndromes de imunodeficiência
 Kwashiorkor
 Parasitoses
 Isquémia intestinal
 Proliferação bacteriana
 Lesão por drogas ou por radiações

Recentemente provou-se que existe um espectro na sensibilidade ao glúten, com as correspondentes graduações nas manifestações histológicas. De facto, pensa-se que a típica mucosa atrófica da doença celíaca é o estágio final de uma imunoreacção dependente das células T, que evolui em três fases:

- (a) Grau I – Infiltração isolada de linfócitos intraepiteliais, especialmente linfócitos T CD 8⁺, com mucosa estruturalmente normal;
- (b) Grau II – Lesão hiperplástica com hipertrofia das criptas;
- (c) Grau III – Estádio final, com destruição das vilosidades.

Embora a enteropatia celíaca se localize preponderantemente no duodeno e no jejuno proximal, a extensão da doença é variável, podendo invadir áreas mais distais.

A doença celíaca resulta provavelmente de uma agressão de base imunológica. Com efeito, foi demonstrado recentemente que a transglutaminase, uma enzima tissular, é o auto-antigénio responsável pela positividade do anticorpo anti-endomísio. A gliadina é um excelente substrato da transglutaminase, dado o seu elevado teor em glutamina (cerca de 30%). Estes achados suportam a teoria auto-imune por várias razões:

- (a) A lesão do epitélio intestinal, induzida pelo glúten ou por outros agentes (por ex. vírus) pode desencadear a libertação extracelular de transglutaminase, sobretudo a partir de células mesenquimatosas da lâmina própria.
- (b) A gliadina é transformada em gliadina/transglutaminase.
- (c) Neo-epitopos iniciariam uma resposta imunológica em indivíduos geneticamente predispostos, directamente contra a gliadina e a transglutaminase.

A provável sequência de eventos que culminaria na lesão intestinal seria:

- (a) A deaminação da gliadina pela transglutaminase origina neo-epitopos que se ligam a moléculas HLA-DQ2, localizadas nas células apresentadoras de antígenos (por ex. macrófagos).
- (b) A interacção entre péptidos da gliadina e moléculas HLA activa as células intestinais T, através do respectivo receptor.
- (c) A libertação de citocinas pró-inflamatórias (or ex. IFN-gama, TNF-a e IL-2) poderia lesar os enterócitos, aumentar a proliferação das criptas e originar o quadro histopatológico final da doença celíaca.

4. CLÍNICA

A doença celíaca apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. O diagnóstico será frequentemente omitido a não ser que seja activamente considerado em doentes com aspectos clínicos e laboratoriais que indiciam essa possibilidade. São características clínicas e laboratoriais sugestivas de doença celíaca:

História de doença celíaca na infância;
Dor abdominal recorrente na infância;
Atraso na puberdade;
Baixa estatura;
Perda de peso;
Diarreia;
Síndrome de má absorção;

Úlceras aftosas recorrentes na boca;
 Anemia, deficiência em ferro e folato;
 Hipocalcemia, osteoporose, osteomalácia;
 Infertilidade e abortos recorrentes;
 Distúrbios neurológicos inexplicáveis;
 Hipertransaminasemia não esclarecida.

Tal como na prática pediátrica, o adulto pode apresentar formas típicas ou atípicas de doença celíaca, ou ainda formas silenciosas. A maioria dos adultos apresentam queixas triviais ou não específicas. Muitas vezes o diagnóstico é presumido com base em anomalias laboratoriais detectadas em controlos de rotina: anemia, elevação do volume corpuscular médio, deficiência em ferro ou folato, hipocalcemia com hipofosfatemia e elevação da fosfatase alcalina, indicando osteomalácia. Alguns casos são diagnosticados pela história familiar ou em programas de rastreio.

Os sintomas e sinais de apresentação clínica da doença celíaca podem ser: Muitas afecções ocorrem em associação com a doença celíaca, o que pode dificultar o diagnóstico:

SINTOMAS E SINAIS DA DOENÇA CELÍACA	
<ul style="list-style-type: none"> • Gerais <ul style="list-style-type: none"> Baixa estatura Perda de peso Lassidão / letargia Edema Equimoses Koiloniquia • Gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> Anorexia, náuseas, vômitos Glossite, úlceras na boca Distensão abdominal e dor Flatulência Diarreia, obstipação • Psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> Depressão Ansiedade • Neurológicos <ul style="list-style-type: none"> Neuropatia periférica Ataxia Epilepsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos <ul style="list-style-type: none"> Anemia Deficiência em ferro e folato Volume corpuscular médio ? Manifestações hemorrágicas • Bioquímicos <ul style="list-style-type: none"> Hipocalcemia Fosfatase alcalina ? Hipertransaminasemia • Reprodução <ul style="list-style-type: none"> Infertilidade Abortos frequentes • Músculo-esqueléticos <ul style="list-style-type: none"> Osteomalácia, osteoporose Miopatias Espasmos, tetania, parestesias • Renal <ul style="list-style-type: none"> Diurese noturna • Pele <ul style="list-style-type: none"> Dermatite herpetiforme Pigmentação

Diabetes mellitus tipo 1
Doença hepática auto-imune
Doenças da tireóide
Pneumopatias (asma e alveolite fibrosante)
Doença inflamatória intestinal
Síndrome de Sjögren
Distúrbios nas paratiróides
Deficiência em IgA

5. DIAGNÓSTICO

Um elevado índice de suspeição é essencial para identificar doentes com enteropatia por glúten. Uma vez considerada essa possibilidade, são os seguintes os testes que confirmam o diagnóstico.

- (1) Testes hematológicos e bioquímicos
- (2) Biópsia do intestino delgado
- (3) Marcadores serológicos
- (4) Testes de absorção intestinal
- (5) Imagiologia

(1) Testes hematológicos e bioquímicos

Os achados que usualmente se detectam são:

Anemia

↓ ferro, folato e vit. B₁₂ no soro

Volume corpuscular médio ↓ (por carência em ferro) ou ↑ (por carência em folato e vit. B₁₂)

Hipoesplenismo (trombocitose, corpos de Howell-Jolly)

Eventualmente pancitopenia

Tempo de protrombina prolongado (raro)

Linfocitopenia ocasional

Hipocalcemia, hipofosfatemia e fosfatase alcalina elevada (osteomalácia)

↑ Transaminases (ocasional)

Hipoalbuminemia

Deficiência em IgA

(2) *Biópsia intestinal*

Deve ser realizada em todos os doentes com suspeita de doença celíaca. Actualmente, a maioria das biópsias no adulto são obtidas através do fibro ou videoendoscópio. Os achados histológicos típicos da doença celíaca foram já explicitados. Com a instituição de uma dieta isenta em glúten, há uma restauração integral da mucosa intestinal.

Sobretudo na criança, há quem proponha um teste de sobrecarga com glúten após 12-24 meses de terapêutica da doença com dieta sem essa substância. Uma nova biópsia é obtida quando reaparecem os sintomas, ou 3-6 meses após essa sobrecarga. A deterioração da arquitectura histológica confirma a persistência da intolerância ao glúten. Este teste é actualmente utilizado só em casos seleccionados, nomeadamente quando há dúvidas no diagnóstico, nos casos diagnosticados antes dos 2 anos de idade (confusão com outras enteropatias) ou no jovem que deseja abandonar a dieta sem glúten. A sobrecarga com glúten não deve ser realizada antes dos 6 anos de idade, para evitar lesões dentárias. No adulto, este teste é raramente utilizado.

(3) *Marcadores serológicos*

Os testes serológicos estão especialmente indicados nas seguintes situações:

- (a) Se a probabilidade de doença celíaca é baixa. Um teste negativo evita a biópsia.
- (b) Nos rastreios de grupos de particular risco, designadamente em parentes próximos de doentes celíacos.
- (c) Na monitorização da aderência à terapêutica sem glúten.
- (d) No diagnóstico da doença em crianças, evitando as biópsias.

Os marcadores serológicos são os seguintes:

- Anticorpo anti gliadina
- Anticorpo anti endomísio
- Anticorpo anti reticulina
- Anticorpo anti transglutaminase

O anticorpo anti gliadina, classe IgA, avaliado por métodos ELISA, tem uma sensibilidade de 75-93% e uma elevada especificidade (>95%). É importante sublinhar que há várias entidades onde esse anticorpo pode surgir positivo (ao contrário do anticorpo anti endomísio):

- Esofagite
- Gastroenterite recente
- Colite ulcerosa

Fibrose quística
Síndrome de Down
Gastrite
Alergia à proteína do leite de vaca
Doença de Crohn
Artrite reumatóide

Os anticorpos antiendomísio dirigem-se contra antígenos da matriz colagénica dos tecidos. O método usual de detecção do IgA deste anticorpo é por imunofluorescência indirecta. A especificidade deste teste aproxima-se dos 100%. A sensibilidade ronda os 90%, pelo que é conveniente utilizar mais do que um teste.

Os anticorpos antireticulina reagem com fibrilhas (reticulina) do tecido conectivo extracelular. São detectadas por imunofluorescência indirecta. A sua sensibilidade é inferior à dos anticorpos antiendomísio.

Os anticorpos anti-transglutaminase encontram-se em fase de desenvolvimento, atraindo-se a hipótese de poderem vir substituir os testes convencionais.

(4) Testes de má absorção

Estão descritos no capítulo deste livro sobre “Síndromes de Má Absorção”.

(5) Imagiologia

Não é necessário realizar o estudo baritado do intestino delgado em todos os doentes. As principais indicações deste exame são:

- Doentes severamente afectados, com perda de peso, dores abdominais, sintomas de obstrução ou com massa abdominal;
- Exames laboratoriais muito alterados (por ex. anemia severa, acentuada baixa de albumina);
- Sangue oculto nas fezes;
- Má resposta à dieta sem glúten, desde início, ou após um período de boa resposta (hipótese de complicações da doença celíaca, designadamente linfoma ou carcinoma).
- Em certos casos, designadamente quando há suspeita de complicações, é importante realizar outros estudos imagiológicos: Ecografia, TAC ou Ressonância Magnética.

6. COMPLICAÇÕES

As potenciais complicações da doença celíaca são:

(1) Malignas

- Linfoma
- Carcinoma do esófago
- Carcinoma do jejuno

(2) Não malignas

- Distúrbios no metabolismo ósseo
- Atrofia esplénica e hipoesplenismo
- Perturbações neuro-psiquiátricas
- Distúrbios na reprodução
- Jejunoileíte ulcerativa
- Cavitação de gânglios do mesentério

Estas complicações surgem sobretudo nos casos em que não se fez o diagnóstico de doença celíaca existente, ou nos doentes que não aderem à terapêutica sem glúten.

A etiologia das complicações malignas é desconhecida, aventando-se várias hipóteses:

- A lesão da mucosa é pré-maligna
- Carcinogénios podem facilmente penetrar numa mucosa permeável
- A mucosa pode ser deficiente em enzimas que anulam esses carcinogénios
- Anomalias no sistema imunitário podem predispor à malignização
- O status HLA pode ter o mesmo efeito

A prevalência das lesões malignas é desconhecida. Contudo, dados de alguns grupos de doentes seguidos durante muitos anos, evidenciam que a prevalência dos cancros gastrointestinais é de 3-11%, sendo de 0-7% a prevalência dos linfomas.

O *linfoma* tem origem nas células T, sendo actualmente designado de linfoma de células T associado a enteropatia (EATL). Este tipo de linfoma tem duas formas de apresentação: (a) o diagnóstico de doença celíaca precede claramente o início dos sintomas da malignização. Estes doentes responderam inicialmente muito bem à dieta sem glúten, mas depois deteriorou-se o seu estado pelo desenvolvimento do linfoma; (2) a doença celíaca e o linfoma aparecem conjuntamente, dentro de um curto intervalo de tempo.

Os principais sintomas clínicos do linfoma são: perda de peso, letargia, dor abdominal, fraqueza muscular, pirexia e linfadenopatia. Eventualmente podem surgir complicações: perfuração, obstrução e hemorragia.

O diagnóstico de linfoma pode ser difícil, dada a confusão eventual com sintomas da doença celíaca. Cerca de 1/3 dos casos são diagnosticados na autópsia. É essencial realizar um estudo baritado do intestino delgado, que define frequentemente a presença de lesões: segmentos estenosados, irregulares e múltiplos. A enteroscopia convencional pode também ser útil pois a maioria dos linfomas situam-se no jejuno, ainda que seja de difícil execução e eventualmente perigosa. A nova videosonda terá aqui provavelmente uma indicação particular. Não está definido o valor diagnóstico da ecografia, da TAC e da RM nessa situação. Por vezes, só a laparotomia exploradora define o diagnóstico. A cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia são as modalidades de tratamento, dependentes da localização e do estadiamento do linfoma.

Quanto às complicações não malignas, deve sublinhar-se que a doença celíaca predispõe a *anomalias do metabolismo ósseo e do cálcio*, de que podem resultar raquitismo, osteomalácia e osteoporose. A dieta sem glúten é o tratamento mais eficaz destas complicações, sobretudo em crianças. No adulto, há necessidade eventual de complementar essa terapêutica com suplementos de cálcio, vit. D, substituição hormonal ou bisfosfonatos.

O *hipoesplenismo*, com ou sem atrofia esplênica, pode afectar até 70% dos doentes adultos. Predispõe eventualmente a infecções de repetição. Não ocorre nas crianças.

Desconhece-se a prevalência de *distúrbios neuro-psiquiátricos* na doença celíaca. Alguns doentes podem apresentar: ataxia, neuropatia periférica ou epilepsia (3-5%). A depressão afecta cerca de 10% dos doentes celíacos.

Perturbações da reprodução são eventuais complicações da doença celíaca. A menarca é tardia e a menopausa precoce em doentes não tratados. A doença celíaca é causa de infertilidade, eventualmente corrigida com dieta sem glúten e ácido fólico. O aborto frequente é outra complicação na doença não tratada.

A *jejunoileíte ulcerosa* surge usualmente no contexto da doença celíaca, ainda que possa ocorrer isoladamente. Febre, anorexia, desidratação, edema, diarreia e dor abdominal são queixa usuais. Trata-se de uma situação clínica severa que exige internamento hospitalar e tratamento de suporte associado a esteróides por via endovenosa. Eventualmente há necessidade de associar azatioprina. A cirurgia é obrigatória quando o processo se complica de perfuração, obstrução ou hemorragia. É uma complicação séria, com alta taxa de mortalidade.

A *cavitação de gânglios mesentéricos* é uma complicação rara, ainda que, com modernas técnicas imagiológicas, surja com mais frequência. Trata-se de uma complicação grave, requerendo tratamento de suporte e vigilância apertada.

7. TRATAMENTO

O tratamento da doença celíaca consiste na eliminação radical do glúten na dieta. É imperioso retirar da alimentação o trigo, o centeio e a cevada, podendo ser consumidos o arroz e o milho. O glúten da aveia é bem tolerado por muitos doentes. Dado que o glúten do trigo é amplamente consumido em dietas de tipo europeu, impõe-se um aconselhamento dietético rigoroso, persuadindo o doente da necessidade de uma absoluta aderência ao regime alimentar prescrito. A ausência de remissão clínica reflecte quase sempre uma incompleta eliminação do glúten da dieta. Esta restrição dietética deve ser prescrita não só aos doentes sintomáticos, mas também nas formas subclínicas e assintomáticas. Nas raras situações em que não há resposta ao regime sem glúten, apesar da indiscutível aderência do doente, é necessária a terapêutica com esteróides, azatioprina ou ciclosporina.

Após o início da terapêutica, os marcadores serológicos normalizam-se passados alguns meses. Estão indicados, por isso, na monitorização da aderência do doente ao regime dietético.

Os doentes celíacos devem ser vigiados durante toda a vida, preferivelmente num centro especializado. Por outro lado, deve ser feito o rastreio aos parentes próximos, utilizando os testes serológicos.

DERMATITE HERPETIFORME (DH)

É uma doença que só se desenvolve em doentes com doença celíaca.

Prevalência na Europa: 10-60/100.000 habitantes.

À semelhança do que sucede na doença celíaca, esta dermatite associa-se ao heterodímero DQ α 1*0501, DQ β 1*0201.

Etiologia ainda não esclarecida.

Clínica:

Rash. Pequenas máculas eritematosas que se transformam em vesículas tensas, brilhantes, cheias de um fluído claro, com involução ao cabo de 7-10 dias. Dão prurido e ardor. Este rash tem uma distribuição simétrica, poupando as palmas das mãos e as plantas dos pés. As lesões atingem sobretudo as zonas dos cotovelos, antebraços e joelhos.

Enteropatia. Mais de 90% de doentes com DH não têm sintomas gastrointestinais. Alguns queixam-se de diarreia e flatulência. Em 65-75% dos doentes, existe atrofia das vilosidades na parte alta do intestino delgado. As lesões costumam ser multifocais, pelo que há necessidade de colher várias biópsias.

Perturbações endócrinas e do tecido conectivo. Ocorrem em cerca de 5% dos doentes com DH. O problema endócrino mais comum é a doença tiroideia autoimune. Segue-se a diabetes mellitus tipo 1. Dentre as perturbações do tecido conectivo destaca-se a ocorrência eventual de esclerodermia, lupus eritematoso, artrite reu-

matóide e síndrome de Sjögren.

Malignização. O linfoma, ou outros tipos de neoplasia maligna, podem complicar a evolução da DH.

Diagnóstico: (1) Demonstração de IgA em zonas de pele intacta, por exemplo nas papilas dérmicas, mediante biópsia; (2) biópsia intestinal obrigatória em todos os doentes.

Tratamento: 1) As lesões da pele cedem usualmente à terapêutica com dapsona, na dose de 100 mg/dia. Se existem complicações sérias (raro), deve ministrar-se, em alternativa, sulfapiridina ou sulfametoxipiridazina; (2) Dieta isenta em glúten, mesmo que a biópsia intestinal apareça normal. Com a aderência a esta dieta, mais de 90% dos doentes com DH dispensam a medicação com dapsona.

REFERÊNCIAS

- Ciclitira PJ. *Coeliac Disease*. In: Ratnaike RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000:388-406.
- Holmes G, Catassi C (Ed.). *Coeliac Disease*. Health Press, Oxford, 2000.
- Marsh MN (Ed.). *Coeliac Disease*. Oxford Blackwell Scientific, 1992.
- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. *Clinical and pathological spectrum of coeliac disease*. Gut 1993;34:150-1.
- Catassi C, Rarsch IM, Fabiani E et al. *Coeliac disease in the year 2000:exploring the iceberg*. Lancet 1994;343:200-3.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease*. Nat. Med 1997;3:797-801.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E et al. *Coeliac disease – associated disorders and survival*. Gut 1994;35:1215-18.
- Corazza GR, Gasbarrini G. *Coeliac disease in adults*. Bailliere's Clin Gastroenterol 1995;9:329-50.
- Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al. *Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet*. Gut 1989;30:333-8.
- Swinson CM, Slavin G, Coles EC et al. *Coeliac disease and malignancy*. Lancet 1983;ii:111-115.
- Fry L. *Dermatitis herpetiformis*. Bailliere's Clin Gastroenterol 1995;9:371-93.
- Peña AS, Garrotte JA, Crusius JBA. *Avances in the immunogenetics of coeliac disease. Clues for understanding the pathogenesis and disease heterogeneity*. Scand J Gastroenterol 1998;33 (suppl 225):56-58.
- Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C. *Celiac disease of the adult*. Gastroenterol Clin Biol. 2001 May;25(5):485-94.
- Nancey S, Flourie B. *Specific carbohydrate malabsorption*. Rev. Prat. 2001 May 15;51(9):969-72.
- Cellier C, Grosdidier E. *Adult celiac disease*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):959-63.
- Soule JC. *Clinical and biological syndrome of intestinal malabsorption: diagnostic tests*. Rev Prat. 2001 May 15;51(9):953-8.
- Moskaluk CA. *Sailing past the horizon. The histologic diagnosis of celiac disease in "nonflat" intestinal mucosa*. Am J Clin Pathol. 2001 Jul;116(1):7-9.
- Wahnschaffe U, Riecken EO, Schulzke JD. *Diagnosis of sprue*. Dtsch Med Wochenschr. 2001 May 25;126(21):638-42.
- Fasano A. *Celiac disease: the past, the present, the future*. Pediatrics. 2001 Apr;107(4):768-70.
- Ciclitira PJ. *AGA technical review on Celiac Sprue*. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1526-40.
- Johnston SD, Smye M, Watson RP. *Intestinal permeability tests in coeliac disease*. Clin Lab. 2001;47(3-4):143-50.
- Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):636-51.
- Freeman HJ. *Small intestinal mucosal biopsy for investigation of diarrhea and malabsorption in adults*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Oct;10(4):739-53,vii.
- Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. *Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell*. Scand J Gastroenterol. 2000 Aug;35(8):785-90.
- Kennedy NP, Feighery C. *Clinical features of coeliac disease today*. Biomed Pharmacother. 2000 Aug;54(7):373-80.
- Oberhuber G. *Histopathology of celiac disease*. Biomed Pharmacother. 2000 Aug;54(7):368-72.
- Dieterich W, Storch WB, Schuppan D. *Serum antibodies in celiac disease*. Clin Lab. 2000;46(7-8):361-4.
- O'Farrelly C. *Is villous atrophy always and only the result of gluten sensitive disease of the intestine?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jun;12(6):605-8.
- James MW, Scott BB. *Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease*. Postgrad Med J. 2000 Aug;76(898):466-8.
- Lanzani A, Lanzarotto F. *Review article: the 'mechanical pumps' and the enterohepatic circulation of bile acids-defects in coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:58-61.
- Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC, Bouhnik Y. *Gluten-free diet and celiac disease in adults*. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B115-23.
- Ryan BM, Kelleher D. *Refractory celiac disease*. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):243-51.
- Schuppan D. *Current concepts of celiac disease pathogenesis*. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):234-42.
- Romaldini CC, Barbieri D. *Serum antibodies in celiac disease*. Arq Gastroenterol. 1999 Oct-Dec;36(4):258-64.
- Sdepanian VL, de Moraes MB, Fagundes Neto U. *Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day*. Arq Gastroenterol. 1999 Oct-Dec;36(4):244-57.
- Wolf I, Mouallem M, Farfel Z. *Adult celiac disease presented with celiac crisis: severe diarrhea, hypokalemia, and acidosis*. J Clin Gastroenterol. 2000 Apr;30(3):324-6.
- Van De Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, et al. *Coeliac disease: it takes three to tango!* Gut. 2000 May;46(5):734-7.
- Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. *Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth*. Scand J Gastroenterol. 2000 Feb;35(2):181-3.
- Sanchez-Fayos Calabuig P, Juzgado Lucas D, Martin Relloso MJ, et al. *Celiac sprue. Range of clinicobiological manifestations, current status of diagnosis, therapeutic potential, and clinical course complications*. Rev Clin Esp. 1999 Dec;199(12):825-33.
- Stuber E, Folsch UR. *Gluten-sensitive enteropathy (sprue, celiac disease). Current aspects of epidemiology, diagnosis and therapy*. Dtsch Med Wochenschr. 1999 Dec 3;124(48):1462-7.
- Collin P, Kaukinen K, Maki M. *Clinical features of celiac disease today*. Dig Dis. 1999;17(2):100-6.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;11(10):1185-94.
- Butt S. *New clues point to coeliac disease*. Practitioner. 1999 Apr;243(1597):276, 279-82.
- Craig RM, Ehrenpreis ED. *Xylose testing*. J Clin Gastroenterol. 1999 Sep;29(2):143-50.
- Parnell ND, Ciclitira PJ. *Review article: coeliac disease and its management*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jan;13(1):1-13.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XII

INTOLERÂNCIA À LACTOSE

1. Conceito
2. Etiologia
3. Prevalência
4. Patofisiologia e Clínica
5. Diagnóstico
6. Tratamento

1. CONCEITO

Os dissacarídeos (lactose, maltose, sacarose e trehalose) são moléculas constituídas por dois monossacarídeos, que necessitam de ser hidrolisados por enzimas específicos, as dissacaridasas da mucosa do intestino delgado, para serem absorvidos.

A hipolactasia primária e selectiva do adulto, é uma deficiência em lactase na mucosa intestinal, sem nenhum distúrbio nas outras dissacaridasas. A intolerância à lactose é uma síndrome clínica causada pela hipolactasia, não sendo sinónimo desta. De facto, pode ocorrer hipolactasia sem sintomas, e a lactose pode ser mal tolerada, apesar de ser hidrolisada e absorvida.

A intolerância à lactose é a mais frequente das situações de intolerância aos dissacarídeos. É sobre esta entidade que vamos tecer algumas considerações.

2. ETIOLOGIA

É geralmente aceite que o declínio na actividade da lactase intestinal é determinado por um simples gene autossómico recessivo. Este gene da hipolactasia é considerado um gene do desenvolvimento normal programado, existindo em todos os mamíferos e predominantemente no homem. O declínio regular da actividade da lactase inicia-se entre os 2 e 5 anos de idade. Com o declínio generalizado da actividade desta enzima em todos os mamíferos, a persistência da lactase, e não a sua deficiência, é que deverá ser considerada uma situação anormal.

A deficiência em lactase pode ser primária ou secundária. Esta última ocorre em qualquer doença que envolve a mucosa do intestino delgado, nomeadamente a doença celíaca e a enterite por vírus.

3. PREVALÊNCIA

A prevalência da hipolactasia do adulto varia consideravelmente entre as raças e as populações. Na raça branca europeia, a prevalência é geralmente inferior a 30%, embora ultrapasse esta cifra nas zonas do sul da Europa. Na Ásia e em África, as prevalências são muito elevadas, chegando a atingir, na Tailândia, valores de 97-100%.

4. PATOFISIOLOGIA E CLÍNICA

Quando a lactose é ingerida, é desdobrada no intestino pela lactase, com formação de glicose e galactose. A maior actividade de lactase situa-se na bordura em escova

dos enterócitos do jejuno, e bastante menos no duodeno e no íleo.

Na hipolactasia, a actividade da lactase diminui para cerca de 10% da encontrada na criança. Deste modo, a lactose permanece não hidrolisada no intestino, induzindo um efeito osmótico, com retenção de água no lume intestinal. No cólon, a lactose é metabolizada pela flora bacteriana, com formação de gases (hidrogénio, dióxido de carbono e metano) e de vários ácidos orgânicos. Deste facto resulta um segundo gradiente osmótico entre o plasma e o lume do cólon, com movimento de fluídos para o interior do intestino.

Estes eventos desencadeiam os sintomas usuais da hipolactasia: diarreia, flatulência, borborigmos e distensão abdominal. Por vezes há dor abdominal.

A quantidade de lactose que provoca estes sintomas varia de indivíduo para indivíduo. Pequenas quantidades (< 7gr) não provocam usualmente sintomas. Este limiar de tolerância parece não estar correlacionado com a actividade de lactase residual no jejuno. O ritmo de esvaziamento gástrico, o tempo de trânsito no intestino delgado, e a capacidade de absorção de gases e de ácidos pelo cólon, são factores que podem modificar os sintomas. Geralmente estes tendem a ser menos severos quando a lactose é ingerida com alimentos sólidos, ou quando é dividida em várias doses durante o dia. Nem o conteúdo em gordura, nem a viscosidade do leite afectam os sintomas de intolerância à lactose.

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hipolactasia é usualmente feito mediante um teste de tolerância à lactose. Após uma dose deste dissacarídeo, é possível medir a elevação da glicose no sangue, os níveis sanguíneos ou urinários da galactose, ou o hidrogénio no ar expirado. Na vigência de deficiência em lactase, a elevação da glicémia após ingestão oral da lactose, é inferior a 1.1 mol/L. Este teste é pouco fiável.

A mensuração da galactose no sangue constitui uma técnica mais fidedigna, sendo necessária unicamente uma amostra de sangue 40 minutos após a ingestão oral da lactose. No entanto, para prevenir a rápida transformação da galactose em glicose no fígado, é necessário que o doente consuma uma pequena quantidade de etanol (300 mgr/kg), o que é uma desvantagem, sobretudo em crianças. Na hipolactasia, a galactose no sangue é inferior a 0.3mmol/L 40 minutos após a ingestão de lactose.

Uma simplificação deste teste é a determinação da concentração urinária de galactose aos 40 minutos, quantitativa ou qualitativamente. Na hipolactasia, a galactose urinária é inferior a 2 mmol/L. A dose de etanol exigida pode ser reduzida para 150 mgr/kg.

O etanol pode ser eliminado do teste mediante a determinação da relação galactose urinária/creatinina, ou da galactose total no volume urinário emitido durante 3 horas

após ingestão da lactose. Na hipolactasia, a relação galactose urinária/creatinina é inferior a 0.125, e a galactose total excretada é < 19 mg. Esta última técnica em uma elevada sensibilidade e especificidade.

Recentemente foi desenvolvido um método de rastreio simples baseado na dehidrogenase da galactose: em presença da galactose na urina, observa-se uma coloração vermelha escura na solução teste, que é comparada com uma coloração padrão. O método é simples, conveniente e barato.

Actualmente são também muito utilizados os testes respiratórios de hidrogénio: 14-21% do hidrogénio formado no cólon é exalado na respiração. Na hipolactasia, observa-se um aumento do hidrogénio expirado > 20 ppm. Note-se, no entanto, que 2-20% dos doentes podem estar colonizados por bactérias incapazes de produzir hidrogénio. Por outro lado, algumas bactérias podem consumir hidrogénio, com produção de metano. Por isso, alguns autores recomendam a mensuração simultânea do hidrogénio e do metano. Também é interessante referir que o sono e o tabaco podem aumentar a eliminação de hidrogénio não relacionado com a lactose. Também os antibióticos podem aumentar ou diminuir o teor de hidrogénio exalado. Todos estes factores devem ser equacionados na realização deste teste respiratório.

No âmbito do diagnóstico importa sublinhar que os sintomas de deficiência em lactase são inespecíficos, podendo ser provocados por outras entidades. Se o doente tem sintomas sugestivos de intolerância à lactose, eles desaparecem após a eliminação deste produto na dieta. Se tal acontece, esse diagnóstico é muito provável, não sendo necessários mais estudos. Quando há dúvidas no diagnóstico, recomenda-se a realização de outros estudos, designadamente uma análise das fezes (sangue e bactérias), exames endoscópicos, eventualmente exame radiológico do intestino delgado, testes da função hepática e ecografia abdominal.

6. TRATAMENTO

O tratamento é fácil: eliminação do leite e de produtos lácteos da dieta, até um nível que não induza sintomas. Os diferentes produtos lácteos têm teores variados em lactose. A tolerância a este dissacarídeo é variável, pelo que o tratamento deve ser individualizado. Actualmente existem comercializados produtos lácteos com baixo teor em lactose, pelo que a situação encontra-se facilitada nesta perspectiva terapêutica. É também possível utilizar medicamentos contendo lactase, antes das refeições, para ajudar a reduzir os sintomas. No entanto, o benefício desta medicação por vezes é escasso.

O prognóstico da intolerância à lactose é excelente. Quando há necessidade de eliminar ou reduzir drasticamente o leite e produtos lácteos, importa fornecer ao doente suplementos de cálcio.

REFERÊNCIAS

- Arola H. *Disaccharide Intolerance*. In: Ratnaike RN (Ed). *Small Bowel Disorders*. Arnold 2000: 407-415.
- Alvarez – Coca, J, Pérez Miranda M, Iritia M. et al. *Usefulness of urinary galactose for the diagnosis of hypolactasia*. J. Clin Gastroenterol 1996; 23: 79-80.
- Arola H. *Diagnosis of hypolactasia anda lactose malabsorption*. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl 22): 26-35.
- Arola H, Koivula T, Jokela H et al. *Strip test is reliable in common prevalences of hypolactasia*. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 509-12.
- Sahi T. *Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia*. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl 202): 7-20.
- Tamm A. *Management of lactose intolerance*. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (Suppl 202): 55-63.
- Nacey S, Flourie B. *Specific carbohydrate malabsorption*. Rev. Prat 2001; 51 (9): 973-6.
- Bohmer CJ, Tuynman HA. *The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Aug;13(8):941-4.
- Szilagyi A, Rivard J, Fokeeff K. *Improved parameters of lactose maldigestion using lactulose*. Dig Dis Sci. 2001 Jul;46(7):1509-19.
- Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. *Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported mil intolerance*. Dig Liver Dis. 2001 Apr;33(3):234-9.
- Nguyen HN. *Lactose intolerance*. Dtsch Med Wochenschr. 2000 May 12;125(19):612. German.
- Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, et al. *Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Mar;13(3):219-25.
- Labayen I, Forga L, Gonzalez A, et al. *Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Apr;15(4):543-9.
- Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, et al. *Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants*. J Pediatr. 2001 Feb;138(2):229-35.
- Stanton C, Gardiner G, Meehan H, et al. *Market potential for probiotics*. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2 Suppl):476S-483S.
- de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. *Probiotics—compensation for lactase insufficiency*. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2 Suppl):421S-429S.
- Chaudhuri A. *Lactose intolerance and neuromuscular symptoms*. Lancet. 2000 Aug 5;356(9228):510-1.
- Ledochowski M, Widner B, Sperner-Unterwieser B, et al. *Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females*. Dig Dis Sci. 2000 Jul;45(7):1255-9.
- Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R. *Wide variations in the testing of lactose tolerance: results of a questionnaire study in Finnish health care centres*. Scand J Clin Lab Invest. 2000 Jul;60(4):291-7.
- Taylor C, Hodgson K, Sharpstone D, et al. *The prevalence and severity of intestinal disaccharidase deficiency in human immunodeficiency virus-infected subjects*. Scand J Gastroenterol. 2000 Jun;35(6):599-606.
- Turnbull GK. *Lactose intolerance and irritable bowel syndrome*. Nutrition. 2000 Jul-Aug;16(7-8):665-6.
- Marteau P, Rault D, Gehin R. *Lactose in diets used for digestive disorders*. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B101-5.
- Roberfroid MB. *Prebiotics and probiotics: are they functional foods?* Am J Clin Nutr. 2000 Jun;71(6 Suppl):1682S-7S; discussion 1688S-90S.
- Vonk RJ, Lin Y, Koetse HA, Huang C, et al. *Lactose (mal)digestion evaluated by the 13C-lactose digestion test*. Eur J Clin Invest. 2000 Feb;30(2):140-6.
- Peuhkuri K, Vapaatalo H, Korpela R, Teuri U. *Lactose intolerance-a confusing clinical diagnosis*. Am J Clin Nutr. 2000 Feb;71(2):600-2.
- Peuhkuri K, Nevala R, Vapaatalo H, Moilanen E, Korpela R. *Ibuprofen augments gastrointestinal symptoms in lactose maldigesters during a lactose tolerance test*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep;13(9):1227-33.
- Tahir KI. *Unethical promotion of lactose-free formula*. Lancet. 1999 Jun 26;353(9171):2247-8.
- Shaw AD, Davies GJ. *Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment*. J Clin Gastroenterol. 1999 Apr;28(3):208-16.
- Saltzman JR, Russell RM, Golner B, Barakat S, Dallal GE, Goldin BR. *A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance*. Am J Clin Nutr. 1999 Jan;69(1):140-6.
- Peuhkuri K, Vapaatalo H, Nevala R, Korpela R. *Influence of the pharmacological modification of gastric emptying on lactose digestion and gastrointestinal symptoms*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jan;13(1):81-6.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XIII

INFECCÕES INTESTINAIS

1. Infecções Intestinais Agudas
 - A. Infecções Bacterianas
 - B. Infecções Virais
2. Infecções Intestinais Crónicas

1. INFECÇÕES INTESTINAIS AGUDAS

As infecções do intestino são afecções comuns em todo o mundo. Nos países pouco desenvolvidos, a diarreia infecciosa, acompanhada de desidratação e má nutrição, é uma importante causa de morbidade e de mortalidade. Estima-se que, à escala mundial, a diarreia infecciosa aguda determina cerca de 5 milhões de mortes por ano.

Nos países desenvolvidos, com adequada rede sanitária, a diarreia infecciosa não atinge dimensões sérias. Contudo, mesmo nestes países, a infecção intestinal aguda pode tornar-se uma emergência gastroenterológica.

As infecções intestinais agudas são essencialmente induzidas por bactérias e vírus. Abordaremos sucessivamente estas duas grandes etiologias.

A – INFECÇÕES BACTERIANAS

As infecções bacterianas são uma causa importante de diarreia aguda. A ingestão de uma bactéria patogénica não induz invariavelmente diarreia. Esta depende do volume do inoculum, da virulência do agente e da resistência do hospedeiro.

1. MECANISMO PATOGENICO DA DIARREIA

Em geral, as bactérias induzem diarreia por dois principais mecanismos, que podem estar associados: (1) elaboração de uma toxina que actua como secretagogo ou como citotoxina; (2) invasão da mucosa.

As enterotoxinas bacterianas são polipeptídeos libertados pelas bactérias, sendo integradas por:

- a) Toxinas que causam diarreia por aumento da secreção de fluidos, de que é exemplo a toxina da cólera;
- b) Citotoxinas que provocam diarreia por lesão da mucosa intestinal, como sucede com as verocitotoxinas da *E. coli* enterohemorrágica;
- c) Toxinas produzidas após invasão da mucosa por certo tipo de bactérias, designadamente pela *Shigella dysenteriae* tipo I.

As enterotoxinas secretagogas podem encontrar-se preformadas nos alimentos antes da sua ingestão, ou podem ser elaboradas pelo microorganismo quando este contacta a mucosa intestinal. Actuam, não por penetração na mucosa e lesão subsequente, mas por activação enzimática intracelular (AMP cíclico ↑ ou GMP cíclico ↑).

As bactérias patogénicas que elaboram citotoxinas que não actuam por mecanismos secretagogos, mas por lesão das células são:

Espécies de *Shigella*
Shigella dysenteriae 1
Shigella sonnei (algumas estirpes)
Shigella flexneri (algumas estirpes)
Clostridium difficile
E. coli enterohemorrágica
Campylobacter jejuni

Há bactérias que só produzem citotoxinas após a invasão da mucosa, que é o primeiro evento. Após a penetração na parede intestinal, multiplicam-se dentro das células epiteliais, e elaboram citotoxinas que destroem as células e induzem lesões nos tecidos. Quando as células mortas são eliminadas, formam-se microúlceras ou microabscessos na mucosa, ocorrendo uma reacção inflamatória extensa na lamina propria. Estas bactérias, que originam quadros de disenteria, isto é, diarreia com sangue, muco e pús são as seguintes:

E. coli enteroinvasivo
Shigella
Campilobacter jejuni
Yersinia enterocolítica
E. coli enterohemorrágica
E. coli “enteroagregativa”

2. ABORDAGEM CLÍNICA/DIAGNÓSTICA

A maioria dos episódios de diarreia aguda são auto-limitados e não requerem avaliação. Contudo, quando se estuda um doente com diarreia aguda, é necessário considerar e identificar que pacientes beneficiariam com terapêutica específica. A avaliação do doente deve ter em conta o seu estado geral, a severidade e a duração da doença, o contexto em que a infecção foi adquirida, e a possibilidade de identificar um agente patogénico para o qual exista um tratamento específico.

Um exercício clínico útil é classificar os doentes em duas síndromes: diarreia inflamatória e não inflamatória. Esta geralmente não requer uma avaliação aprofundada, ao passo que os doentes com diarreia inflamatória têm frequentemente um agente patogénico e podem beneficiar com terapêutica antimicrobiana.

A diarreia não inflamatória é caracterizada pela emissão de fezes aquosas de grande volume, com poucos sinais ou sintomas sistémicos. A febre usualmente não acontece, ou é mínima. Os micróbios que causam esta síndrome são bactérias produtoras de enterotoxinas, protozoários ou vírus minimamente invasivos. Estes agentes enteropatogénicos geralmente infectam o intestino delgado e estimulam a secreção intes-

tinal, podendo levar à desidratação. As mais prováveis causas desta síndrome incluem vírus, *E. coli* enterotoxigênica, *V. cholerae*, intoxicação alimentar por estafilococos e clostridia, giardíase e *cryptosporidium*.

A diarreia inflamatória é caracterizada por dejeções frequentes de pequeno volume, podendo conter sangue. Os doentes apresentam pírexia, queixam-se de dores abdominais por vezes severas, e apresentam um aspecto de toxicidade e afectação do estado geral. A desidratação é menos comum do que na forma não inflamatória. Os organismos que causam esta síndrome usualmente afectam o cólon, e invadem a mucosa ou elaboram citotoxinas, de que resulta uma reacção inflamatória aguda, com muco, sangue e leucócitos nas fezes. As mais prováveis causas desta síndrome são: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *E. coli* enterohemorrágica, *C. difficile* e *Entamoeba histolytica*.

O exame de fezes para detecção de leucócitos e lactoferrina, é útil na diferenciação destas duas síndromes. A positividade para leucócitos ou lactoferrina, indica uma reacção aguda inflamatória intestinal. Embora as infecções sejam a causa mais comum, a isquémia, a colite rádica, e a DII podem dar resultados igualmente positivos.

Os doentes debilitados desnutridos e imunodeprimidos, ou que apresentam comorbilidade associada, têm maior risco de complicações, requerendo uma avaliação precoce e hospitalização.

As culturas de fezes são solicitadas muito frequentemente. Na maioria dos laboratórios, os procedimentos de rotina detectam unicamente três agentes patogénicos: *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*. Dado que a eliminação dos microorganismos patogénicos é esporádica, e considerando que uma parte significativa das diarreias infecciosas são induzidas por vírus, as culturas de fezes são infrequentemente positivas. Em determinados contextos clínicos, devem ser solicitadas culturas específicas, designadamente se há suspeição de infecção por *Vibrio*, *Yersinia* ou *E. Coli* enterohemorrágica. Se a suspeita recai no *C. difficile*, o teste preferido é o ensaio da citotoxina nas fezes. Por outro lado, quando há presunção de parasitose intestinal, deve pedir-se um exame de fezes para pesquisa de quistos, trofozoitos, larvas ou ovos. O exame endoscópico pode ser utilizado para obter aspirados e biópsias do intestino delgado, para detecção de *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Microsporidia*, *Isosporabelli* ou *Mycobacterium avium-intracelular*. A sigmoidoscopia flexível pode ser útil na avaliação de doentes com proctite, tenesmo e doenças de transmissão sexual ou na identificação da colite pseudomembranosa por *C. difficile*. Em doentes infectados pelo HIV, a colonoscopia total com biópsia pode ser necessária, designadamente na identificação de úlceras pelo citomegalovírus.

3. TRATAMENTO

Medidas gerais

O tratamento deve visar, sobretudo, a prevenção da desidratação e a restauração do equilíbrio hidro-electrolítico. A cafeína deve ser proibida porque aumenta a cAMP intracelular, de que resulta aumento da secreção intestinal.

Embora a rehidratação seja comumente obtida por fluidos intravenosos, pode também ser conseguida por terapêutica oral com fluidos e electrólitos. Na diarreia ligeira basta aumentar a ingestão de líquidos. Quando ocorre moderada depleção de volume, os solutos devem conter glicose e electrólitos específicos para compensar as perdas diarreicas.

Remédios caseiros como colas e sumos de frutos são insuficientes porque contêm concentrações inadequadas de electrólitos e são frequentemente hiperosmolares. Existem actualmente várias soluções orais para rehidratação, fortemente recomendadas no adulto e na criança. Os doentes com desidratação severa ou choque hipovolémico requerem hidratação endovenosa.

Agentes antidiarreicos

Existem múltiplos produtos comercializados para debelar os sintomas de diarreia e de cólica abdominal. Os anticolinérgicos diminuem a motilidade e podem atenuar as dores. Opiáceos e seus derivados (codeína, loperamida, difenoxilato-atropina), retardam a motilidade intestinal, e aumentam por isso a absorção de água e de sódio. São eficazes e inócuos se utilizados com propriedade, cada 6 horas ou 12 horas. Estes fármacos devem ser evitados nos doentes com disenteria, febre ou sintomas sistémicos, podendo agravar significativamente os casos de infecção por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* ou *C. difficile*.

Uma alternativa razoável para a diarreia ligeira ou moderada, é o subsalicilato de bismuto, que possui propriedades antissecretoras, antibacterianas e anti-inflamatórias, diminuindo a frequência e a fluidez das fezes.

Terapêutica antimicrobiana

A maioria dos casos de diarreia infecciosa aguda não beneficiam de tratamento com antibióticos. Constituem indicação para terapêutica antimicrobiana:

- Infecção por *Shigella*
- Infecção por *Vibrio Cholerae*
- Infecção por *Clostridium difficile*
- Diarreia do viajante
- Salmonelose extra-intestinal
- Situação tóxica por salmonelose
- Diarreia prolongada por *Campylobacter*
- Parasitoses por protozoários
 - Giardia lamblia*

Entamoeba histolytica
Doenças sexualmente transmitidas
Gonorréia
Sífilis
Infecção por Clamídia
Herpes simplex

4. INFECÇÕES ESPECÍFICAS

Escherichia Coli (*E. coli*)

Os virotipos de *E. coli* que originam diarreia são: (1) *E. coli* enterotoxigénica (ETEC); (2) *E. coli* enteropatogénica (EPEC); (3) *E. coli* enteroinvasiva (EIEC); (4) *E. coli* “enteroagregativa” (EAggEC); e (5) *E. coli* enterohemorrágica (EHEC).

E. coli enterotoxigénica

A infecção ocorre por ingestão de água ou alimentos contaminados. É a causa mais frequente de diarreia do viajante, e está associada sobretudo com a diarreia das crianças de tenra idade nos países em desenvolvimento. O sintoma mais profuso é a diarreia aquosa devida a uma toxina semelhante à da cólera. A doença é geralmente auto-limitada, embora a antibióterápia com sulfametoxazole-trimetoprim ou com uma quinolona, encurte significativamente a duração da doença.

E. coli enteropatogénica

A diarreia ocorre devido a lesões celulares pela aderência dos microorganismos às vilosidades, com libertação posterior de uma citotoxina. Há apagamento da bordadura em escova dos enterócitos do jejuno e do íleo, diminuição das dissacaridases e perda de grandes áreas de absorção, de que resulta a característica diarreia aquosa. Não há certeza quanto ao valor da terapêutica antibiótica. Tem sido recomendado o ácido nalidíxico.

E. coli enteroinvasiva

Este microorganismo invasivo multiplica-se nas células epiteliais do íleo distal e do cólon, induzindo necrose e desnudamento de grande áreas do epitélio. Este agente lembra a *Shigella*. O cólon é o maior local desta infecção, que não sendo uma frequente causa da diarreia, está implicada na diarreia do viajante e nas diarreias por alimentos contaminados. As quinolonas têm sido recomendadas no tratamento específico.

E. coli “enteroagregativa”

A designação de “enteroaggregative”, substituiu a prévia descrição de “enteroadhesive”. A EAggEC é uma causa principal de diarreia persistente na criança, sobretudo nos países em desenvolvimento. Lesa as células epiteliais por fenómenos de aderência,

embora ainda não esteja devidamente esclarecido o seu mecanismo patogénico. Embora no adulto se verifique a aderência da bactéria à mucosa do cólon, na criança dá-se a nível do jejuno, primordialmente.

E. coli enterohemorrágica

O maior local de infecção é o íleo terminal e o cólon. O maior reservatório natural é o tracto gastrointestinal de animais, e a infecção resulta de produtos animais contaminados. Alimentos mal cozinhados, são uma fonte potencial da infecção, que tem grande capacidade de propagação, designadamente em infantários e centros de terceira idade.

O serotipo predominante é o *E. coli* O157:H7, responsável por colite hemorrágica severa devida a duas toxinas, Verotoxina I e Verotoxina II, muito semelhantes à shigatoxina. O agente ataca e apaga a mucosa do íleo terminal e do cólon, lesando as células endoteliais vasculares, sobretudo nos glomérulos renais e no sistema nervoso. O espectro da doença causada por este serotipo é muito amplo. Os sintomas iniciais são a diarreia aquosa e a dor abdominal. Depois, devido ao envolvimento do cólon, surge diarreia sanguinolenta e o doente queixa-se de cólicas abdominais. A fere não é usual. Há infecções assintomáticas ou sub-clínicas. Podem ocorrer complicações sérias: a síndrome urémica hemolítica e a púrpura trombótica trombocitopénica. Presentemente, não há evidência do benefício da antibioterapia. Considerar a terapêutica empírica.

Shigella

O agente *Shigella* é muito contagioso, pelo que a sua propagação é mais frequente do que noutras formas de diarreia bacteriana. A infecção também ocorre a partir da contaminação da água e de alimentos.

Os quatro serogrupos são a *S. sonnei*, comum nas zonas pouco desenvolvidas, a *S. dysenteriae* 1, a *S. flexneri* e a *S. boydii*. O mais virulento destes agentes é a *S. dysenteriae* 1, que se associa a proteinopatia exsudativa. Todas as estirpes de *Shigella* causam disenteria, comumente designada de shigellose. O termo “disenteria bacilar” foi abandonado.

O mecanismo de acção da enterotoxina não é devido à activação da adenociclase, como na diarreia secretora, mas a inibição da biosíntese proteica por inactivação dos ribossomas. Desta forma fica comprometida a integridade celular, levando à morte das células e a lesões destrutivas do epitélio.

Em estádios mais avançados, o organismo penetra na mucosa do cólon e liberta uma citotoxina que induz morte celular. Ocorre deste modo um processo caracterizado por inflamação da mucosa, ulcerações, abscessos nas criptas, e disenteria traduzida em diarreia, muco, tenesmo, urgência e dor rectal. A diarreia sanguinolenta pode não acontecer.

Podem surgir complicações: enteropatia exsudativa, síndrome urémica hemolítica, febre,

tosse, sintomas neurológicos na criança, rash cutâneo, artrite, síndrome de Reiter. O tratamento faz-se com antibioterapia, utilizando o sulfametoxazole–trimetoprim ou uma quinolona. Recomenda-se ciprofloxacina, 500 mgr cada 12 horas, durante 5 dias. A prevenção da disseminação da infecção é importante, com aplicação de rigorosas medidas de higiene pessoal.

Salmonella

Existem duas principais espécies de *Salmonella*: *S. enterica* e *S. bongori*. A grande maioria dos serotipos integram a espécie *S. enterica*, que possui mais de 2000 serotipos. Formalmente, um dos serotipos seria a *S. enterica* serovar Typhi, mas por conveniência este serotipo é chamado de *Salmonella typhi*.

A salmonelose é a designação para o total espectro clínico da infecção por *Salmonella*. As salmoneloses não tifóides são provocadas por qualquer dos serotipos da *Salmonella*, exceptuando a *S. typhi*.

Em comum com outras bactérias Gram-negativas, as espécies de *Salmonella* elaboram uma endotoxina que é libertada na altura da morte da bactéria. No tracto gastrointestinal, o local comum da infecção é o íleo, e menos frequentemente o cólon. A *Salmonella* invade a mucosa intestinal através das placas de Peyer e agregados linfóides. Nos casos severos, ocorre infecção sistémica por via linfática.

São os seguintes os factores de risco de aquisição de uma infecção por *Salmonella*:

- Diminuição da acidez gástrica;

- Ingestão do organismo com agentes que reduzem a cloridria (leite ou derivados, agentes terapêuticos);

- Tratamento concomitante com antibióticos;

- Tumor maligno;

- Diminuição da imunidade.

Existem quatro principais entidades clínicas devidas a infecção por *Salmonella*, que se podem, aliás, sobrepor:

1. *Gastroenterite por Salmonella*

Na gastroenterite por *Salmonella*, os mais frequentes agentes causais são a *S. typhimurium*, a *S. enteritidis* e a *S. newport*.

Na maioria dos casos, a gastroenterite resulta de alimentos contaminados. As aves domésticas constituem o maior reservatório de salmonelas. Embora existam casos isolados, a gastroenterite por *Salmonella* é frequentemente epidémica.

O período de incubação é de cerca de 24 horas, com limites entre 6-48 horas. A

doença perdura durante 1-5 dias.

O início é súbito, com náuseas, vômitos, diarreia e cólicas abdominais severas. Febre, calafrios e cefaleias são também normais. A infecção pode disseminar-se para o cólon, surgindo então disenteria.

A gastroenterite por *Salmonella* é um processo auto-limitado. Se a pirexia persiste, há a possibilidade de uma complicação extra-intestinal. A pneumonia, a meningite e a osteomielite são reconhecidas complicações.

O diagnóstico é feito por cultura das fezes. A hemocultura não é compensadora.

A antibióterapia não altera o curso da doença. Está indicada em doentes com risco de complicações: crianças, idosos, imunodeprimidos, onde a bacteriemia pode revestir-se de gravidade. Antibióticos recomendados: ciprofloxacina, amoxicilina ou sulfametoxazole-trimetoprim.

2. Febre entérica

A febre entérica, ou intestinal, é um termo antigo que inclui a febre tifóide devida à *S. Typhi*, e a febre paratífóide provocada pela *S. paratyphi A*, e muito menos frequentemente pela *S. schottmuelleri* ou *S. hirschfeldii*.

A febre tifóide é uma doença sistêmica aguda, severa, caracterizada por febre e bacteriemia, dor abdominal com hipersensibilidade, hepatoesplenomegália e um rash característico que ocorre na primeira ou na segunda semana de infecção (lesões eritematosas maculopapulares). O período de incubação é geralmente de 10-20 dias.

A salmonella penetra nas células epiteliais do intestino, particularmente no íleo distal, e alcança a lamina própria. As bactérias são captadas nas placas de Peyer e disseminam para os gânglios mesentéricos, e daqui para a circulação geral. Os microorganismos proliferam em células fagocíticas mononucleares do fígado, após o que entram novamente na circulação, originando uma segunda onda, mais intensa, de bacteriemia.

O doente encontra-se febril, com pulso lento (bradicardia relativa) durante a primeira semana da doença. O gráfico da temperatura vai subindo com características oscilações. A obstipação inicial dá lugar a diarreia, por vezes profusa (3-30 dejetões/dia).

Nos casos não tratados, pode ocorrer perfuração do íleo na segunda ou terceira semana. A enterocolite tem severidade variável. O megacólon tóxico é uma complicação potencial. Outras complicações: hemorragia, peritonite, esplenomegália e hepatomegália.

O diagnóstico de febre tifóide faz-se mediante o isolamento da *S. typhi* na hemocultura, que é positiva em mais de 90% dos casos. O aspecto endoscópico da mucosa do cólon pode ser indistinguível da colite ulcerosa.

Na febre tifóide o tratamento com ciprofloxacina, cloranfenicol, ampicilina ou sulfametoxazole-trimetoprim é usualmente eficaz. A ciprofloxacina é actualmente o tratamento de escolha particularmente em zonas de resistência a multi-fármacos.

Existem vacinas contra a *S. Typhi*, com uma eficácia de cerca de 70%. A vacina-

ção é recomendada nas viagens para zonas endêmicas.

3. Infecções extra-intestinais

A maioria das infecções extra-intestinais por *Salmonella* são determinadas pelo serotipo *S. Typhimurium*, e tendem a ocorrer em áreas de isquemia ou de necrose. As infecções locais traduzem-se usualmente em abscessos e ocorrem numa grande variedade de órgãos e locais: prótese cardíaca; enxertos vasculares; aneurismas aórticos; trombos murais; tumores necróticos; hematomas; próteses ósseas; articulações axiais e periféricas; ossos longos; sistema nervoso central.

4. Estado de portador assintomático

Cerca de 3% dos adultos infectados pela *S. typhi* são portadores crônicos assintomáticos durante um ou mais anos. A fonte da infecção é a vesícula biliar ou o intestino. Nalguns portadores crônicos ocorre uma remissão total. Outros podem auto-infectar-se com a estirpe que albergam. O portador crônico deve ser monitorizado durante 1 ano, e se persiste a excreção de microorganismos, deve ser tratado com ciprofloxacina ou amoxicilina durante 4-6 semanas.

Yersinia enterocolítica

É um microorganismo patogénico que infecta o cólon, mas pode invadir também o intestino delgado. Na diarreia bacteriana do adulto, é um dos agentes patogénicos mais comuns.

A fonte mais comum de infecção são os alimentos contaminados, sobretudo a carne de porco.

No início da doença, ocorre diarreia aquosa profusa, por acção de uma enterotoxina no intestino delgado. O envolvimento do íleo distal mimetiza a doença de Crohn. Nalguns doentes com disenteria, a dor no flanco direito lembra um quadro de apendicite. Podem ocorrer manifestações extra-intestinais, com focos metastásicos sobretudo no fígado e no baço. Outra forma de expressão clínica é a colite crónica, por vezes associada a colite ulcerosa.

No indivíduo saudável, a infecção é auto-limitada. No doente de risco ou com evidência de manifestações extra-intestinais, a ciprofloxacina ou a gentamicina são os antibióticos de eleição.

Campylobacter jejuni

Este microorganismo infecta predominantemente o cólon, mas o intestino delgado também é agredido no início do processo. A incidência de infecção por este microorganismo tende a aumentar. 50-70% destas infecções associam-se ao consumo de aves domésticas mal cozinhadas. Outra causa importante é a exposição a animais domés-

ticos.

Na maioria dos indivíduos saudáveis, a diarreia é um processo auto-limitado que cessa dentro de 7 dias. O espectro clínico é variegado, desde formas diarreicas ligeiras até situações de colite fulminante. As lesões do cólon lembram a doença de Crohn ou a colite ulcerosa. O megacólon tóxico é uma potencial complicação. Manifestações extra-intestinais: cardite, pneumonia, infecções urinárias, síndrome de Reiter e síndrome de Guillain-Barré.

O tratamento está indicado nos quadros de diarreia prolongada, sangue nas fezes, doença severa concomitante, e em doentes debilitados. O fármaco de escolha é a eritromicina, sendo a ciprofloxacina uma alternativa.

Clostridium difficile

O adulto saudável raramente é portador do *C. difficile* dado que a população bacteriana do cólon previne a colonização. A antibioterapia altera a microflora do cólon e permite que ocorra a infecção pelo *C. difficile*. Quase todos os antibióticos têm sido implicados no desenvolvimento de diarreia e colite pelo *C. difficile*, mas os mais ofensivos são as penicilinas de amplo espectro, as cefalosporinas e a clindamicina, quer isoladamente ou em associação.

A infecção pelo *C. difficile* é essencialmente adquirida no internamento hospitalar. Trata-se de um agente patogénico nosocomial que infecta doentes internados, em percentagens que atingem os 20%. A maioria destes doentes não evidenciam sintomas, não requerendo terapêutica específica.

As estirpes patogénicas do *C. difficile* libertam duas potentes exotoxinas: toxina A e toxina B. Estas toxinas causam lesão e inflamação da mucosa do cólon, de que resultam a diarreia e a colite.

O *C. difficile* pode induzir um espectro de situações clínicas, desde o portador assintomático até formas fatais de colite pseudomembranosa. Estudos epidemiológicos evidenciam que o estado do portador assintomático é comum em adultos hospitalizados durante mais de três dias. Mais de 20% dos doentes adquirem o *C. difficile* durante a hospitalização. A diarreia só ocorre em cerca de 1/3 dos doentes infectados.

Nas formas sintomáticas, há usualmente um quadro de diarreia, usualmente profusa, sem sangue ou muco. A maioria dos doentes queixam-se de dores abdominais, têm febre, leucocitose e um certo grau de defesa abdominal. Em estádios mais severos, o quadro lembra o abdómen agudo. A hipoalbuminémia e o desequilíbrio hidro-electrolítico são complicações comuns. Os sintomas iniciam-se usualmente cerca de quatro a dez dias após o início da terapêutica antibiótica, mas há grandes variações neste padrão. É importante sublinhar que cerca de um terço dos doentes só apresentam queixas após se haver suspenso o antibiótico.

O diagnóstico da infecção pelo *C. difficile* baseia-se na história clínica, na realização de colonoscopia com biópsia e na demonstração das toxinas A ou B nas fezes do doente. O aspecto endoscópico típico consiste na presença de múltiplas placas esbranquiçadas aderentes à mucosa, intervaladas por retalhos de mucosa normal, não existindo sangue ou material purulento no lume. As principais características histológicas consistem em alterações inflamatórias com infiltração celular da lamina própria, disrupção das glândulas, repletas de mucina, e abundância de polimorfonucleares recobertos por uma pseudomembrana constituída por restos epiteliais, fibrina, muco e células polimórficas.

Tratamento da colite pseudomembranosa do *C. difficile*:

Suspensão da terapêutica com o antibiótico indutor do processo;

Medidas inespecíficas de rehidratação, reposição de electrólitos e cuidados de suporte;

Administração de vancomicina ou metronidazole

No esquema terapêutico actualmente mais consagrado, utiliza-se o metronidazole, oral, durante 10 dias, na dose de 250-500 mgr três/quatro vezes por dia.

A vancomicina oral, na dose de 125-500 mgr três/quatro vezes por dia, durante 10 dias, é uma alternativa válida quando:

- a) A diarreia não melhora com o metronidazole;
- b) O doente não tolera o metronidazole;
- c) A doente está grávida, ou o doente tem menos de 10 anos de idade;
- d) O quadro de colite pseudomembranosa é severo.

Outros antibióticos têm sido ensaiados, designadamente a bacitracina (25.000 U, quatro vezes/dia, durante sete dias), com resultados inferiores aos antibióticos consagrados, e a teicoplanina, um antibiótico estruturalmente relacionado com a vancomicina, e provavelmente superior a esta em termos de cura do episódio agudo e de diminuição de recidivas.

Um dos mais intrigantes problemas no tratamento da colite pseudomembranosa é a incidência de recidiva, computada entre 15-20%, e cujo mecanismo ainda não se encontra cabalmente esclarecido.

Na eventualidade de uma recorrência, o esquema terapêutico é idêntico ao do episódio inicial, recomendando alguns autores uma duração mais prolongada do tratamento (por ex. quatro semanas). Outros autores advogam antibioterápia em dias alternados, ou de três em três dias. Há ainda quem proponha a administração de resinas queladoras das toxinas do lume cólico, nomeadamente o colestipol ou a colestiramina, ou de probióticos (por ex. *Saccharomyces boulardii*) em associação com metronidazole ou vancomicina.

Intoxicação alimentar

A intoxicação alimentar implica a presença de uma toxina num alimento, a qual foi preformada por um agente patogénico, ou resultou da contaminação por produtos tóxicos. As bactérias frequentemente implicadas na intoxicação alimentar são:

1. *Staphylococcus aureus*
2. *Bacillus cereus*
3. *Clostridium perfringens*
4. *Clostridium botulinum*

1. *Staphylococcus aureus*

Foram identificadas várias enterotoxinas elaboradas por esta bactéria, muitas delas com a capacidade de induzirem febre, hipotensão e choque, e com implicações na falência multiorgânica. Algumas das toxinas estimulam os linfócitos T, e chamam-se superantígenos bacterianos. Activam o sistema imunitário e libertam citocinas patogénicas. Outras toxinas têm efeito nas membranas biológicas, originando disrupção e aumento da permeabilidade para os cationes.

Náuseas, vômitos e diarreia 1-6 horas após uma refeição sugerem a ingestão destas toxinas preformadas. Os vômitos são severos e a diarreia é aquosa e profusa. A ocorrência imediata de náuseas e vômitos deve-se ao efeito neurotóxico da enterotoxina B. Podem ocorrer sintomas neurológicos, designadamente vertigens, zumbidos e torpor. Os sintomas desaparecem em 24-48 horas. Os antibióticos não têm indicação neste quadro clínico, uma vez que as toxinas estão já preformadas nos alimentos. É importante prevenir a desidratação.

2. *Bacillus cereus*

É um microorganismo Gram-positivo que produz dois complexos sintomáticos: uma síndrome de emese severa, e uma síndrome diarreica. Estas duas entidades são devidas a duas toxinas distintas.

3. *Clostridium perfringens*

Trata-se de uma bactéria muito disseminada que contamina sobretudo a carne. A infecção ocorre após ingestão de carne cozinhada, conservada à temperatura ambiente e reaquecida um ou dois dias depois. A maioria das infecções resultam do *C. perfringens* tipo A, que elabora enterotoxinas nos alimentos ou já no intestino delgado, originando uma diarreia tipo secretor, com cólicas abdominais. O período de incubação é de 6-24 horas, e a duração do episódio é de 1 dia.

4. *Clostridium botulinum*

Se os alimentos estão contaminados com esporos de *C. botulinum*, estes podem germinar, sobretudo em condições de baixa acidez, e produzem uma potente neurotoxina. Esta pode originar paralisia simétrica descendente, insuficiência respira-

tória e morte. Náuseas, vômitos e dores abdominais são outros sintomas desta intoxicação. Não ocorre febre. São usuais outros sintomas neurológicos.

O diagnóstico estabelece-se pela identificação do microorganismo em amostras do vômito, do conteúdo gástrico ou das fezes. A antitoxina equina deve ser ministrada após a recolha de amostras para análise, dada a urgência da situação. Em certos casos, está indicada a lavagem gástrica ou a administração de enemas.

B – INFECÇÕES VIRAIS

A diarreia por vírus é uma importante afecção em todo o mundo, sobretudo nos países em desenvolvimento. A criança, o idoso e o doente imunodeprimido, são os mais vulneráveis.

Os vírus constituem a causa mais comum de diarreia infecciosa na criança, em qualquer área do globo. Nos países menos desenvolvidos, são responsáveis por percentagens elevadas de morte em crianças com menos de 5 anos de idade, cifras que podem atingir os 25%. Nos países desenvolvidos, esta situação clínica é uma causa maior de morbidade e de hospitalização, embora ocasione poucas mortes.

A diarreia viral, também chamada de gastroenterite viral, é definida pelo início agudo de febre, diarreia e/ou vômitos, com menos de 10 dias de duração.

Os vírus que usualmente causam diarreia infecciosa na criança ou no adulto são:

Rotavírus

Adenovírus entérico

Caliciviridae

Astroviridae

Coronaviridae

1. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

Rotavírus

O rotavírus, inicialmente descoberto na Austrália, é a principal causa de gastroenterite esporádica aguda na criança, originando também episódios de diarreia aguda no adulto e no viajante.

O rotavírus é um vírus RNA, existindo pelo menos sete grupos de rotavírus antigenicamente distintos (grupos A-G), mas morfológicamente idênticos. Mais de 90% dos casos de doença no homem são causados pelo rotavírus do grupo A, principalmente os serotipos G (1-4).

Nos climas temperados, o rotavírus é uma doença do inverno, mas pode surgir durante 8 meses no ano. Nas áreas tropicais, a variação sazonal é menos evidente. O rotavírus é transmitido por via fecal-oral.

Adenovírus entérico

É a segunda causa mais frequente de diarreia infecciosa viral. São morfologicamente idênticos aos adenovírus causadores de problemas respiratórios, mas têm sido categorizados num grupo separado (F), compreendendo dois distintos serotipos 40 e 41.

Estes vírus originam gastroenterite sem sintomas respiratórios, na criança e no adulto, e não evidenciam variação sazonal como os rotavírus.

A via de transmissão é provavelmente fecal-oral, com um longo período de incubação de 8-10 dias. A excreção viral pode durar até 14 dias.

Caliciviridae

Trata-se de uma família de vírus não passíveis de cultura, com uma característica peculiar em microscopia electrónica que é a observação de 32 cálices na superfície do vírus.

Nestes vírus RNA, destacam-se dois subtipos: o calicivírus humano, de que existem pelo menos cinco serotipos, e os vírus Norwalk e Norwalk-like.

O vírus Norwalk foi o primeiro vírus da gastroenterite humana a ser descoberto, em 1972, mediante microscopia electrónica. Este vírus e os vírus Norwalk-like, são os principais agentes etiológicos de epidemias de gastroenterite não bacteriana no adulto e no adolescente. A via de transmissão é sobretudo fecal-oral.

Astroviridae

São vírus pequenos, redondos, cultiváveis, de tipo RNA. Foram assim designados em função da sua configuração em estrela, existindo pelo menos cinco serotipos humanos. São causa comum de infecções cruzadas em hospitais, centros de dia e centros geriátricos, com uma elevada taxa de ataque e prolongada excreção viral. São também a causa mais frequente de diarreia em doentes com infecção HIV.

Coronaviridae

Estão descritos dois tipos: coronavírus humano e os toroviridae. Podem atingir a criança e o adulto.

2. PATOGÉNESE

Rotavírus

Após a sua ingestão, os rotavírus invadem unicamente células epiteliais maduras, ini-

cialmente no duodeno, onde se multiplicam, causam rotura celular e movem-se progressivamente no sentido descendente. Os estudos iniciais indicaram que a diarreia da enterite pelos rotavírus não se relacionava com as lesões da mucosa induzidas por estes agentes, mas com o atraso na diferenciação normal das microvilosidades dos enterócitos, de que resulta uma diminuição na capacidade de absorção de água, electrólitos e glicose, e uma deficiência em dissacaridasas com consequente diarreia osmótica. Mais recentemente, alguns trabalhos sustentam que a diarreia dos rotavírus poderia ocorrer sem lesão da mucosa intestinal. Uma glicoproteína do rotavírus (NSP₄) produz um efeito semelhante ao de uma enterotoxina, que mediará a secreção de cloro dependente do cálcio.

Adenovírus entérico

Desconhece-se o mecanismo que gera diarreia nesta infecção viral. É provável que ocorra multiplicação viral activa no interior da mucosa. Alguns autores defendem que estes vírus poderiam ter um papel na génese de diarreias crónicas e de má nutrição.

Calicivírus

Não existe informação sobre a patogénese da diarreia ou das alterações funcionais induzidas por estes vírus.

3. CLÍNICA

Rotavírus

A infecção sintomática por rotavírus tem um período de incubação de 1-3 dias, e induz um quadro clínico de febre e vómitos que usualmente precede o início da diarreia. Esta pode durar até sete dias. A duração e severidade dos sintomas são mais significativas em crianças até 18 meses de vida. A severidade da doença varia entre infecções assintomáticas e formas agudas fatais, não parecendo ser influenciada pelo serotipo do rotavírus. A infecção por rotavírus pode originar uma doença mais prolongada quando ocorre secundariamente má absorção de açúcar. Pode ser também uma importante causa de diarreia persistente.

Adenovírus entérico

As manifestações clínicas são similares às da infecção pelos rotavírus, embora sejam mais atenuadas, com 1-2 dias de febre e vómitos, seguidos de diarreia aquosa que usualmente dura 8-12 dias.

Calicivírus humano

A maioria destes vírus induzem um quadro clínico com um período de incubação de 1-3 dias, e sintomas geralmente ligeiros, com diarreia aquosa, cólicas abdominais e vómitos.

Astroviridae

São predominantemente uma doença do inverno, e produzem um quadro clínico ligeiro com diarreia aquosa (1-2 dias). Pensa-se actualmente que originam episódios de gastroenterite de forma mais frequente do que inicialmente se admitia.

4. IMUNIDADE

Rotavírus

Um estudo mexicano recente sugere que a infecção natural por rotavírus confere protecção contra subseqüentes infecções. Estes dados sugerem a possibilidade de uma imunização universal com um imunogénio efectivo.

A alimentação materna confere maior protecção contra os rotavírus.

Adenovírus entérico

Dados recentes parecem indicar que as infecções com estes agentes não protegem contra subseqüentes infecções sintomáticas.

Caliciviridae e Astroviridae

Ainda não existe informação satisfatória quanto à imunidade nestas infecções.

5. DIAGNÓSTICO

No quadro seguinte, indicam-se as técnicas actualmente disponíveis para o diagnóstico dos agentes virais patogénicos mais comuns:

6. TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A maioria das causas de diarreia viral são autolimitadas, e o escopo do tratamento é a recuperação da desidratação, mediante a ingestão de soluções orais. Recentes modificações nestas situações melhoraram a eficácia, nomeadamente com a introdu-

AGENTES VIRAIS E MEIOS DE DIAGNÓSTICO					
	Microscopia electrónica	IEM	EIA	PCR	Cultura
• Rotavírus	+	-	+	+	+
• Adenovírus entérico	+	-	+	-	+
• Calicivírus	+	-	+	-	-
• Virus Norwalk e Norwalk-like	-	+	+	+	-
• Astrovírus	+	-	+	+	+
• Coronavírus	+	-	+	+	-

IEM - Immune electron microscopy

EIA - Enzyme immunosorbent assay

PCR - Polymerase chain reaction

+ Testes de diagnóstico disponíveis

- Testes de diagnóstico não disponíveis ou desenvolvidos

ção do arroz. Se não existem sinais clínicos de desidratação, aumenta-se a ingestão de fluidos utilizando soluções hipotônicas designadamente sumos de frutos diluídos. A amamentação materna deve prosseguir, complementada com fluidos. Após a rehidratação, as crianças devem ser alimentadas, pois o jejum prolonga a diarreia. Não há necessidade de utilizar produtos diluídos.

A deficiência em lactose, que pode ocorrer após uma gastroenterite por rotavírus, é pouco frequente mas deve ser investigada. Recentemente foram utilizadas imunoglobulinas por via oral e colostro bovino hiperimune como tratamento da gastroenterite aguda por rotavírus. Houve redução na duração e na severidade da diarreia.

A prevenção é obviamente o principal objectivo na abordagem da diarreia, e levou à pesquisa de vacinas activas. A primeira vacina para o rotavírus, licenciada na USA em 1998, mostrou-se eficaz, mas foi abolida em fins de 1999 por suspeita da sua ligação a situações de invaginação intestinal.

A protecção passiva contra a diarreia viral utilizando-se o colostro bovino hiperimune ou concentrados de imunoglobulinas bovinas, mostrou ser um meio eficaz na prevenção da infecção por rotavírus. Pensa-se que esta protecção passiva poderá ser alargada a outros agentes patogénicos entéricos. Por outro lado, revelou-se valiosa no tratamento de doentes imunodeprimidos com gastroenterite viral, facto importante na medida em que neste grupo de doentes não está indicada a vacinação activa.

2. INFECÇÕES INTESTINAIS CRÓNICAS

A. Doença de Whipple

A doença de Whipple é uma enfermidade crónica multisistémica, devida a infecção pelo *Tropheryma Whippelii*, sendo a má absorção intestinal um achado comum.

É uma afecção extremamente rara, sendo mais frequente nos caucasianos e no sexo masculino. A idade média de diagnóstico ronda os 52 anos (20-82 anos).

Ocorre um envolvimento difuso do intestino delgado, com predomínio no jejuno. Histologicamente há distensão da arquitectura vilositária normal por um infiltrado de macrófagos que preenchem a lamina propria e frequentemente infiltram a muscularis mucosae e a submucosa. Os macrófagos têm um citoplasma granuloso, intensamente PAS-positivo, corando brilhantemente num tom magenta. Em microscopia electrónica verifica-se que os grânulos citoplasmáticos são conglomerados de *Tropheryma Whippelii* e seus produtos de degradação. Estes corpos baciliformes podem ser observados igualmente nas células epiteliais, em leucócitos e em células plasmáticas. Na lamina propria observam-se ainda depósitos arredondados de gordura neutra, que justificaram a designação inicial de lipodistrofia intestinal na descrição original de Whipple. Podem observar-se também granulomas não caseificados. Reflectindo a

natureza multisistêmica da doença, os macrófagos PAS-positivos, o achado patognomônico, são também detectados noutros locais: gânglios mesentéricos, fígado, baço, válvulas cardíacas, cérebro e pulmão.

Devido ao envolvimento de vários órgãos e sistemas, a doença de Whipple tem uma apresentação clínica variada. As características clínicas mais comuns relacionam-se com o intestino delgado, o sistema músculo-esquelético, o sistema cardiovascular, o sistema nervoso central e outras áreas.

1. Tracto gastrointestinal

Os principais sintomas são devidos ao envolvimento do intestino delgado e consequente má absorção: diarreia, esteatorreia, flatulência, perda de peso e anorexia. Em consequência da má absorção, ocorrem manifestações de déficit de nutrientes, designadamente anemia, hemorragias e osteopenia. A má absorção de proteínas pode determinar edema e ascite.

No exame físico pode palpar-se um massa por envolvimento dos gânglios linfáticos, esplenomegália e distensão de ansas intestinais. Ocasionalmente detecta-se peritonite.

2. Sistema músculo-esquelético

Em cerca de 80-90% dos casos ocorrem artralguas e/ou artrite, que podem ser a única manifestação da doença ao longo de anos. A poliartrite é ligeira, migratória e episódica, não induzindo deformidade ou lesão articular permanente.

3. Sistema cardiovascular

Um achado comum é a hipotensão arterial. Podem observar-se lesões cardio-vasculares significativas: endocardite, miocardite e pericardite. A endocardite envolvendo a válvula mitral é uma complicação comum.

4. Sistema nervoso central

Estão descritas múltiplas manifestações psiquiátricas e neurológicas: demência, convulsões, ataxia cerebelosa, distúrbios visuais, oftalmoplegia supranuclear, mioclonias e mielopatia em 25-50% dos doentes. Outras alterações neurológicas incluem: estado confusional, sinais piramidais, coma, deterioração intelectual e manifestações hipotalâmicas. Nalguns casos há poliúria e polidipsia. Embora raras, as mióritmias oculomastigadoras e oculo-facial-esqueléticas, são patognomônicas da doença de Whipple.

5. Outros dados clínicos

Em cerca de 50% dos doentes ocorre uma febrícula, que pode ser a única manifestação clínica durante anos.

Também em cerca de 50% dos casos detecta-se hiperpigmentação generalizada, mais nas áreas expostas, mas não na mucosa bucal como sucede na doença de Addison. Podem palpar-se nódulos subcutâneos e sinais de púrpura.

Linfadenopatias mesentéricas, retroperitoneais e mediastínicas, anemia, distúrbios da

coagulação, são achados no sistema hematopoiético.

No sistema respiratório podemos detectar tosse crônica, derrame pleural, infiltrado pulmonar e linfadenopatia hilar.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Whipple é usualmente estabelecido mediante biópsia do intestino delgado. Um recente teste de grande utilidade diagnóstica é a detecção por PCR da fracção ribossômica 16 S do RNA do *Tropheryma whippelii*.

Outros estudos a realizar: VS, hemograma, proteinémia, siderémia, folato e Vit. B12 no soro, teste da xilose, análise quantitativa da gordura fecal, Rx do intestino delgado, TAC e/ou RM.

Tratamento

Se não tratada, a doença de Whipple é fatal. A terapêutica antibiótica assegura uma recuperação notável, com resolução histológica total em cerca de 2 anos.

O tratamento de eleição envolve a administração prolongada de trimetoprim-sulfametoxazole, porque atravessa a barreira hemato-encefálica. É essencial fornecer um suplemento de folato.

B. Proliferação bacteriana

O tracto gastrointestinal do recém-nascido começa a ser colonizado por bactérias dentro de 24 horas após o nascimento. Com a amamentação natural predominam os microorganismos Gram-positivos, e com o aleitamento artificial predominam os Gram-negativos. A microflora estabiliza pelas 3-4 semanas, e assim permanece ao longo da vida.

A flora bacteriana normal do tracto gastrointestinal encontra-se sumariada no quadro seguinte:

Uma vez estabilizada a microflora após o parto, há pequenas alterações na sua composição ao longo da vida, pelo menos no cólon. Contudo, no estômago e no intestino proximal podem ocorrer modificações em certas situações. Os factores que afectam a flora bacteriana do tracto gastrointestinal são os seguintes:

As síndromes de proliferação bacteriana podem ser assintomáticas, ou originar quadros severos de má absorção. Quando estas síndromes ocorrem, a flora do intestino delgado proximal assemelha-se à do cólon. Pode haver diarreia, provavelmente de ori-

FLORA BACTERIANA DO TRACTO GASTROINTESTINAL EXPRESSA EM NÚMERO DE BACTÉRIAS POR GRAMA DE CONTEÚDO INTESTINAL				
	Estômago	Jejuno	Íleo	Cólon
• Contagem total de bactérias	$0-10^3$	$0-10^4$	10^5-10^8	$10^{10}-10^{12}$
• Estirpe predominante	Aeróbios Gram +	Aeróbios Gram +	Aeróbios / / Anaeróbios	Gram - / / Anaeróbios
• Anaeróbios	0	0	10^3-10^7	10^9-10^{12}
• Enterobactérias	Poucas	$<10^3$	10^2-10^6	10^4-10^{10}
• PH luminal	3.0	6.0 – 7.0	7.5	6.8 – 7.3

gem multifactorial, e os doentes desenvolvem deficiências em Vit. B12, não corrigida por factor intrínseco, mas por antibióticos.

Estas síndromes de proliferação bacteriana são difíceis de diagnosticar. Além da sua

Factor	Efeito
• Aleitamento materno v. artificial	• Favorece bactérias Gram +
• Acloridria	• Proliferação bacteriana no estômago e no intestino
• Hipomotilidade	• Idem
• Antibióticos	• Redução nas bactérias Gram -, mas persistem os anaeróbios
• Imunodeficiência	• Proliferação de estirpes Gram +

associação com as anomalias estruturais clássicas (diverticulose jejunal, ansa cega cirúrgica), podem estar associadas à cirrose hepática, à pancreatite crónica, à insuficiência renal, à enteropatia da Sida e ao envelhecimento.

A sua presença é sugerida pela detecção de elevados níveis de folato no sangue e talvez também por anticorpos anti gliadina falso-positivos. Contudo, a cultura quantitativa do fluido intestinal continua a ser o “gold standard” no diagnóstico. Se se obtêm valores de contagem total de bactérias $>10^5$ CFU/ml (gr), ou contagens de bactérias gram negativas $>10^3$ CFU/ml (gr), ou contagens de anaeróbios $>10^2$ CFU/ml (gr), pode afirmar-se que existe uma síndrome de proliferação bacteriana. CFU: colony-forming units.

Provavelmente a técnica mais prática para o estudo quantitativo da flora intestinal, é a cultura de biópsias endoscópicas, como foi recentemente evidenciado.

Além da cultura, há testes indirectos para detecção da proliferação bacteriana, que têm a vantagem de não serem invasivos, e são provavelmente mais eficazes na definição da flora bacteriana da parte média ou distal do intestino delgado. Baseiam-se na administração de um substrato por via oral (xilose, lactulose, ácidos biliares), e na avaliação do seu catabolismo no ar expirado: $H_2 + CH_4$, ou $^{13}CO_2$, ou $^{14}CO_2$.

No quadro seguinte, comparam-se os testes indirectos actualmente disponíveis, com

o método da cultura:

TESTE DE ESTUDO DA PROLIFERAÇÃO BACTERIANA		
Teste	Sensibilidade	Especificidade
• Administração de antibióticos em dose baixa (por ex. tetraciclina, cefalexina, penicilina), que podem ser ministrados continuamente em casos severos, ou ciclicamente (uma semana em cada quatro semanas). Há autores que propõem a associação de antibióticos com probióticos.	Elevada	Elevada
• ^{14}C -coliglicina	Regular	Fraca
• ^{14}C -D-xilose	Elevada	Média / Elevada
• $\text{H}_2 + \text{CH}_4$ /glicose ou lactulose	Baixa	Média

Está ainda por esclarecer se os probióticos, designadamente os *Lactobacillus*, desempenham um papel benéfico em várias situações onde têm sido advogada a sua utilização: gastroenterite, prevenção da diarreia por antibióticos, prevenção da diarreia do viajante, melhoria dos quadros de proliferação bacteriana, melhoria das situações pós-rádio ou quimioterapia, prevenção do cancro intestinal.

C. Sprue tropical

O sprue tropical descreve uma síndrome caracterizada por diarreia crónica, seguida de anorexia, perda de peso, glossite, profunda astenia e emaciação. Embora descrita originariamente em europeus deportados para zonas tropicais, esta síndrome foi posteriormente identificada em habitantes indígenas. Usualmente esta enteropatia é assintomática, e nesse caso é designada de enteropatia tropical. Quando há sintomas, dá-se a esta síndrome a designação de sprue tropical.

A enteropatia tropical tem sido reportada em indivíduos aparentemente saudáveis na Tailândia, Malásia, Índia, Paquistão e Burma. O sprue tropical pode induzir má absorção significativa de hidratos de carbono. A enteropatia tropical é provocada por proliferação bacteriana provavelmente resultante de perda da barreira ácida gástrica, diminuição da motilidade e falência na eliminação intraluminal de bactérias coliformes. O principal factor parece ser a perda da barreira ácida do estômago, talvez motivada pela infecção precoce pelo *H. pylori*.

O tratamento do sprue tropical envolve a administração de ácido fólico associado a Vit. B12, combinação que melhora a glossite, a anemia megaloblástica, a letargia e a perda de apetite, enquanto que os antibióticos eliminam os sintomas gastrointestri-

nais.

D. Tuberculose intestinal

Embora a tuberculose intestinal ainda seja prevalente em muitos países subdesenvolvidos, está a volver-se cada vez mais infrequente dada a acessibilidade à quimioterapia efectiva da tuberculose pulmonar.

A tuberculose intestinal resulta invariavelmente da ingestão de bacilos de tuberculose que infectam o intestino delgado, o local predilecto desta infecção, sobretudo o íleo terminal e a válvula ileo-cecal, onde predomina o tecido linfático. As lesões apresentam-se sob a forma de uma ulceração anular ou oval. Com o tempo, podem surgir estenoses e fístulas, além de proliferação bacteriana. O achado histológico dominante é a presença do típico granuloma.

O *Mycobacterium tuberculosis* deve ser considerado potencial causa da diarreia crónica associada a significativa perda de peso, febre e suores nocturnos. Um achado importante é a ocorrência de dor abdominal ou desconforto, frequentemente localizados no flanco direito.

O diagnóstico é baseado na suspeita radiológica confirmada pela presença de bacilos de Koch nas biópsias intestinais. A combinação terapêutica deve incluir a isoniazida, a rifampicina, o etambutol e a pirazinamida, até que sejam conhecidas as sensibilidades aos fármacos. A terapêutica deve ser ministrada durante 6 meses, no mínimo.

REFERÊNCIAS

- Davidson G. *Viral infections*. In: Ratnaik RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000:316-323.
- Ratnaik RN e, Papanoum K. *Bacterial infections*. In: Ratnaik RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000:324-340.
- Ratnaik RN. *Whipple's disease*. In: Ratnaik RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000:324-340.
- Mathau VI, Mathau MM. *Tropical sprue*. In: Ratnaik RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000:375-380.
- Midhun K, Kapikian AZ. *Viral gastroenteritis*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:75-92.
- Janoff EN. *Diarrheal disease with viral enteric infections in immunocompromised patients*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:93-120.
- Tarr PI. *Approach to the patient with acute bloody diarrhea*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:121-152.
- McFarland L. *Clostridium difficile – associated disease*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:153-176.
- Steele PE, Fenoglio-Preisler C. *Laboratory performance in the diagnosis of gastrointestinal infections*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:477-486.
- Levine MM, Savarino. *The treatment of acute diarrhea*. In: Surawicz C, Owen RL (Ed.). Gastrointestinal and Hepatic Infections. W.B. Saunders Co. 1995:519-536.
- Schron CM, Giannella RA. *Bacterial enterotoxins*. In: Field M (Ed.). Diarrheal Diseases. Elsevier 1991:115-138.
- Herrington DA, Taylor DN. *Bacterial Enteritides*. In: Field M (Ed.). Diarrheal Diseases. Elsevier 1991:239-292.
- Fekety R. *Antibiotic-associated diarrhea*. In: Field M (Ed.). Diarrheal Diseases. Elsevier 1991:293-318.
- Thielman NM, Guerrant RL. *Pathophysiology of gastrointestinal infections*. In: Friedman G, Jacobson E, McCallum RW (Eds.). Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics. Lippincot-Raven 1997:193-200.
- Greenberg RN, Zeytin S, Kortas KJ. *Pharmacology of small bowel infections. Pathogens and therapeutic approaches*. In: Friedman G, Jacobson E, McCallum RW (Eds.). Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics. Lippincot-Raven 1997:215-248.
- Steiner TS, Guerrant RL. *Infections of the colon*. In: Friedman G, Jacobson E, McCallum RW (Eds.). Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics. Lippincot-Raven 1997:249-266.
- Gianella RA. *Treatment of acute infections diarrhea*. In: Wolfe MM (Ed.). Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000:503-512.
- Kelly CP, Thomas LaMont J. *Treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis*. In: Wolfe MM (Ed.). Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000:513-522.
- Vanderhoof J (Eds.). *Functional significance of the bowel microflora in gastrointestinal health: proceedings of a roundtable discussion*. Am J Gastroenterol 2000;95(1-suppl):S1-S27.
- Vouk RJ (Ed.). *Manipulation of colonic flora as ecosystem and metabolic organ:consequences for the organism*. Scand J Gastroenterol 1997;32 suppl 222):1-114.
- Tomé Ribeiro A (Ed.). *Diarréias crônicas*. Permanyer Portugal 1997.
- Sarmento JA, Macedo G, Mascarenhas Saraiva M et al. *Etiologia de diarréias agudas*. Rev. de Gastrenterol 1991;VIII:29-38.
- Marteau Ph. *Les diarréias chroniques*. Gastroenterol Clin Biol 1999;73-95.
- Illykij A. *Clinical evaluation and management of acute infections diarrhea in adults*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):599-610.
- Cohen J, West B, Bini EJ. *Infectious diarrhea in human immunodeficiency virus*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):637-664.
- Ramzan NN. *Traveler's diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):665-678.
- Lee SD, Surawicz CM. *Infectious causes of chronic diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):679-692.
- Turgeon DK, Fritsche TR. *Laboratory approaches to infectious diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):693-708.
- Goldweig CD, Pacheco PA. *Infectious colitis excluding E. Col O157:H7 and C. difficile*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):709-734.
- Tarr PI, Neill MA. *Escherichia coli O157:H7*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):735-752.
- Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):753-778.
- Goodgame RW. *Viral causes of diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):779-796.
- Oldfield III E, Wallace MR. *The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):817-836.
- Elmer GW, McFarland LV. *Biotherapeutic agents in the treatment of infectious diarrhea*. Gastroenterol Clin N Am 2001;30(3):837-854.
- Svenungsson B, Lagergren A, Lundberg A. *Clostridium difficile cytotoxin B in adults with diarrhea: a comparison of patients treated or not treated with antibiotics prior to infection*. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):447-50.
- Wongwanich S, Pongpech P, Dhiraputra C, et al. *Characteristics of Clostridium difficile strains isolated from asymptomatic individuals and from diarrheal patients*. Clin Microbiol Infect. 2001 Aug;7(8):438-41.
- Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, et al. *Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant clostridium difficile strain not detected by toxin A immunoassay*. Ann Intern Med. 2001 Sep 18;135(6):434-8.
- Friedenberf F, Fernandez A, Kaul V, et al. *Intravenous metronidazole for the treatment of Clostridium difficile colitis*. Dis Colon Rectum. 2001 Aug;44(8):1176-80.
- Miller FH, Ma JJ, Scholz FJ. *Imaging features of enterohemorrhagic Escherichia coli colitis*. AJR Am J Roentgenol. 2001 Sep;177(3):619-23.
- Sheppard MJ. *Rational protocols for testing faeces in the investigation of sporadic hospital-acquired diarrhoea*. J Hosp Infect. 2001 Sep;49(1):80-1.
- Riordan SM, McIver CJ, Duncombe VM, Thomas MC, Nagree A, Bolin TD. *Small intestinal bacterial overgrowth and the irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2506-8.
- Mishkin D, Mishkin S. *Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol. 2001 Aug;96(8):2505-6.
- Ackermann G, Tang YJ, Jang SS, Silva J, et al. *Isolation of Clostridium innocuum from cases of recurrent diarrhea in patients with prior Clostridium difficile associated diarrhea*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Jul;40(3):103-6.
- Rasolof-Razanamparany V, Cassel-Beraud AM, Roux J, et al. *Predominance of serotype-specific mucosal antibody response in Shigella flexneri-infected humans living in an area of endemicity*. Infect Immun. 2001 Sep;69(9):5230-4.
- Peek RM Jr. *Molecular dissection of the mechanisms through which enteropathogenic Escherichia coli induce diarrhea*. Gastroenterology. 2001 Aug;121(2):496-7.
- Hasler WL. *Persistent colonic inflammation in postinfectious IBS: symptom cause or curiosity?* Gastroenterology. 2001 Aug;121(2):493-4.
- Spapen H, Dilltoer M, Van Malderen C, et al. *Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial*. Clin Nutr. 2001 Aug;20(4):301-5.
- Kato H, Kita H, Karasawa T, et al. *Colonisation and transmission of Clostridium difficile in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis*. J Med Microbiol. 2001 Aug;50(8):720-7.

- Dutta S, Chatterjee A, Dutta P, et al. Sensitivity and performance characteristics of a direct PCR with stool samples in comparison to conventional techniques for diagnosis of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* infection in children with acute diarrhoea in Calcutta, India. *J Med Microbiol*. 2001 Aug;50(8):667-74.
- Usher J, Green L, Leung D. Culturing of stool samples from hospital inpatients. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):152.
- Aronson NE, Cheney C, Rholl V, Burris D, Hadro N. Biliary giardiasis in a patient with human immunodeficiency virus. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Aug;33(2):167-70.
- Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo R, Gasbarrini G. Small intestinal bacterial overgrowth and symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2281-2.
- Phillips C. Serum antibody responses to *Clostridium difficile* toxin A: predictive and protective? *Gut*. 2001 Aug;49(2):167-8.
- Harbarth S, Samore MH, Carmeli Y. Antibiotic prophylaxis and the risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2001 Jun;48(2):93-7.
- Alonso R, Gros S, Pelaez T, et al. Molecular analysis of relapse vs re-infection in HIV-positive patients suffering from recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2001 Jun;48(2):86-92.
- Fujita M, Koga H, Iida M, et al. Aphthoid pancolitis in a patient with a verotoxin-producing *Escherichia coli* infection. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jul;54(1):110-3.
- Fontaine O, Newton C. A revolution in the management of diarrhoea. *Bull World Health Organ*. 2001;79(5):471-2.
- Varma M, Sachdeva V, Diwan N. Incidence of enteroadherence in diarrhoeagenic *Escherichia coli* in infants in Delhi. *J Commun Dis*. 2000 Sep;32(3):161-8.
- Jimenez-Saenz M, Gomez-Rodriguez BJ, Carmona I, et al. Salmonella dublin infection: a rare cause of spontaneous bacterial peritonitis and chronic colitis in alcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;13(5):587-9.
- Romney M. *Escherichia coli* infections and hemolytic-uremic syndrome. *CMAJ*. 2001 May 15;164(10):1406.
- Leung VK, Tang WL, Cheung CH, Lai MS. Importance of ileoscopy during colonoscopy for the early diagnosis of ileal tuberculosis: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jun;53(7):813-5.
- Naga MI, Okasha HH, Ismail Z, et al. Endoscopic diagnosis of colonic tuberculosis. *Gastrointest Endosc*. 2001 Jun;53(7):789-93.
- Ketelslegers E, Danse E, Pringot J. Pseudomembranous colitis. *JBR-BTR*. 2001 Apr;84(2):67.
- Wanke CA. To know *Escherichia coli* is to know bacterial diarrheal disease. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1710-2.
- Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ, et al. Enteragggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1706-9.
- Pickering LK. Antibiotic therapy of colitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Apr;20(4):465-6.
- Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mory F. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: usefulness of Premier Cytocline A+B enzyme immunoassay for combined detection of stool toxins and toxigenic *C. difficile* strains. *J Clin Microbiol*. 2001 May;39(5):1996-8.
- Landry ML, Topal J, Ferguson D, Giudetti D, Tang Y. Evaluation of biosite triage *Clostridium difficile* panel for rapid detection of *Clostridium difficile* in stool samples. *J Clin Microbiol*. 2001 May;39(5):1855-8.
- Hawkes ND, Thomas GA. Unexplained weight loss and a palpable abdominal mass in a middle aged woman. *Abdominal tuberculosis*. *Postgrad Med J*. 2001 May;77(907):341, 348-9.
- Antinori S, Galimberti L, Parente F. Intestinal tuberculosis as a cause of chronic diarrhoea among patients with human immunodeficiency virus infection: report of two cases. *Dig Liver Dis*. 2001 Jan-Feb;33(1):63-7.
- Weber TS. When are stool cultures indicated for hospitalized patients with diarrhea not caused by *Clostridium difficile* (C-diff)? *J Fam Pract*. 2001 Apr;50(4):300.
- Rich C, Alfidja A, Sirot J, Joly B, Forestier C. Identification of human enterovirulent *Escherichia coli* strains by multiplex PCR. *J Clin Lab Anal*. 2001;15(2):100-3.
- Stock KI, Scott MA, Davis SF, et al. Hemorrhagic colitis due to a novel *Escherichia coli* serotype (O121:H9) in a transplant patient. *Transpl Int*. 2001;14(1):44-7.
- Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK, et al. The role of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. *Am J Surg Pathol*. 2001 Apr;25(4):508-15.
- Tagliabue L, Majoli C, Pajoro U, et al. Labelled leukocytes for diagnosis of infectious diseases. Our experience in labelling and clinical usefulness. *Minerva Med*. 2000 Nov-Dec;91(11-12):267-74.
- Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr*. 2001 Mar;138(3):361-5.
- Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):494-500.
- Rabbani GH, Islam S, Chowdhury AK, et al. Increased nitrite and nitrate concentrations in sera and urine of patients with cholera or shigellosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):467-72.
- Raoult D, La Scola B, Lecoq P, et al. Culture and immunological detection of *Tropheryma whippelii* from the duodenum of a patient with Whipple disease. *JAMA*. 2001 Feb 28;285(8):1039-43.
- Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Evaluating the CT diagnosis of *Clostridium difficile* colitis: should CT guide therapy? *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Mar;176(3):635-9.
- Alamanos Y, Maipa V, Levidiotou S, Gessouli E. A community waterborne outbreak of gastro-enteritis attributed to *Shigella sonnei*. *Epidemiol Infect*. 2000 Dec;125(3):499-503.
- Kyne L, Wamry M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):189-93.
- Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):158-9.
- Rappelli P, Maddau G, Mannu F, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the simultaneous identification of enterotoxigenic, enteropathogenic, enterohemorrhagic and enteroinvasive *Escherichia coli*. *New Microbiol*. 2001 Jan;24(1):77-83.
- Fagundes Neto U, Affonso Scaletsky IC. *Escherichia coli* infections and malnutrition. *Lancet*. 2000 Dec;356 Suppl:s27.
- O'Ryan M, Prado V. Risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000 Oct 26;343(17):1271; discussion 1272-3.
- Aragon T, Femyak S, Reiter R. Risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000 Oct 26;343(17):1271-2; discussion 1272-3.
- Talan D, Moran GJ, Newdow M, et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 15;32(4):573-80.
- Fujii Y, Taniguchi N, Itoh K. Sonographic findings in *Shigella colitis*. *J Clin Ultrasound*. 2001 Jan;29(1):48-50.
- Malwald M, von Herbay A, Persing DH, et al. *Tropheryma whippelii* DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 16;134(2):115-9.

- Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA*. 2001 Jan 17;285(3):313-9.
- Coimbra RS, Lenormand P, Grimont F, et al. Molecular and phenotypic characterization of potentially new *Shigella dysenteriae* serotype. *J Clin Microbiol*. 2001 Feb;39(2):618-21.
- Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*. 2001 Feb;48(2):198-205.
- Toledo TK, DiPalma JA. Antibiotics are effective in the treatment of bacterial overgrowth-related diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3644-5.
- Poduval RD, Kamath RP, Corpuz M, et al. *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant enterococcus: the new nosocomial alliance. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3513-5.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3503-6.
- Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3283-5.
- Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3137-41.
- Borody TJ. "Flora Power"—fecal bacteria cure chronic *C. difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3028-9.
- Bartlett JG. Leukocytosis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3023-4.
- Olsen SJ, Hansen GR, Bartlett L, et al. An outbreak of *Campylobacter jejuni* infections associated with food handler contamination: the use of pulsed-field gel electrophoresis. *J Infect Dis*. 2001 Jan 1;183(1):164-7.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000 Dec;47(6):804-11.
- Hoffer RJ, Slaven E, Perez J, Magana RN, Henderson SO. Emergency department presentations of typhoid fever. *J Emerg Med*. 2000 Nov;19(4):317-21.
- Vila J, Vargas M, Henderson IR, Gascon J, Nataro JP. Enterotoxigenic *Escherichia coli* virulence factors in traveler's diarrhea strains. *J Infect Dis*. 2000 Dec;182(6):1780-3.
- Abdel-Haq NM, Asmar BI, Abuhammour WM, Brown WJ. *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Oct;19(10):954-8.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):1012-7.
- Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):995-1000.
- Bass DM. Vaccines for bacterial enteritis: what is new and why it matters. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Oct;31(4):365-6.
- Widdowson MA, van Doornum GJ, van der Poel WH, et al. Emerging group-A rotavirus and a nosocomial outbreak of diarrhoea. *Lancet*. 2000 Sep 30;356(9236):1161-2.
- Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31(3):717-22.
- Johnson S, Sanchez JL, Gerding DN. Metronidazole resistance in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):625-6.
- Voltersvik P, Halstensen A, Langeland N, Digraanes A, Peterson LE, Rolstad T, Solberg CO. Eradication of non-typhoid salmonellae in acute enteritis after therapy with ofloxacin for 5 or 10 days. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Sep;46(3):457-9.
- McFarland LV. Re: probiotics and *C. difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2128.
- Aboud W, Marshall R, Berkelhammer C. Pseudomembranous colitis. *Gastrointest Endosc*. 2000 Aug;52(2):234.
- Zimmerhackl LB. *E. coli*, antibiotics, and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1990-1.
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29;342(26):1930-6.
- Ruppnik M. How to detect *Clostridium difficile* variant strains in a routine laboratory. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Aug;7(8):417-20.
- Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Aug;7(8):411-6.
- Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Aug;7(8):405-10.
- Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, et al. *Clostridium difficile* infection: risk factors, medical and surgical management. *Dig Dis*. 2000;18(3):147-60.
- Puechal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jan;13(1):74-9.
- Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Dec;16(4):521-6.
- Miron D, Sochootnick I, Yardeni D, Kavar B, Siplovich L. Surgical complications of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Sep;19(9):898-900.
- Stoner MC, Forsythe R, Mills AS, Ivatury RR, Broderick TJ. Intestinal perforation secondary to *Salmonella typhi*: case report and review of the literature. *Am Surg*. 2000 Feb;66(2):219-22.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XIV

PARASIToses INTESTINAIS

1. Protozoários
2. Nemátodos
3. Céstodos
4. Tremátodos

Os parasitas intestinais encontram-se em todas as áreas do globo, mas são mais prevalentes nos trópicos, onde existem condições mais favoráveis para a sua transmissão e para os hospedeiros intermediários. Exercem o seu efeito no tracto digestivo de forma variada, induzindo nuns casos lesão tissular, noutros casos provocando reacções imunológicas, ou ainda competindo com o hospedeiro na captação dos nutrientes. Alguns migram e causam manifestações extra-intestinais. Muitas infestações são assintomáticas. O diagnóstico baseia-se na detecção do parasita nos fluidos ou tecidos orgânicos, sendo ainda ocasionalmente utilizados testes serológicos. O tratamento está indicado nas infestações sintomáticas, e mesmo nos quadros assintomáticos quando o parasita é potencialmente perigoso, devendo ser fornecidas instruções para a prevenção da reinfestação. Medidas de higiene e educacionais são importantes na profilaxia das parasitoses. Vamos descrever, de forma condensada, as parasitoses mais frequentes no nosso País, considerando sucessivamente as infestações por protozoários, nemátodos, céstodos e tremátodos.

1. PROTOZOÁRIOS

GIARDÍASE

Trata-se de uma infestação pela *Giardia lamblia*, que ocorre nos países temperados e tropicais. O organismo é ingerido na sua forma enquistada, e no intestino delgado o quisto divide-se com formação de dois trofozoítos, que se continuam a dividir com relativa facilidade. Os quistos e os trofozoítos são excretados nas fezes. Os quistos permanecem viáveis na água até três meses, sendo a infestação contraída pela ingestão de águas contaminadas, ou pela via fecal—oral. Muitos estudos têm evidenciado que os quistos são observados nas fezes de 1-10% de indivíduos assintomáticos, assumindo-se por isso que a *G. lamblia* é um microorganismo comensal em muitos indivíduos.

A fixação de um grande número de trofozoítos ao epitélio intestinal pode criar uma barreira mecânica à absorção e, nalguns casos, lesar a mucosa, que pode inclusive ser invadida. A proliferação de *G. lamblia* é facilitada pela coexistência de uma microflora bacteriana rica, explicando-se deste modo a elevada incidência de giardíase na hipogamaglobulinémia.

Muitas infestações são assintomáticas. Nos doentes sintomáticos, há um período de incubação de uma a três semanas, seguido de diarreia, distensão abdominal, desconforto ou dor e hipersensibilidade à pressão, astenia, anorexia, emagrecimento, náuseas e vômitos. Usualmente, estes sintomas agudos duram somente alguns dias, mas ocasionalmente podem continuar durante meses.

Os exames complementares podem evidenciar malabsorção da xilose e da Vit. B₁₂, esteatorreia, intolerância à lactose e níveis baixos de folato no soro. O estudo radio-

lógico do intestino delgado pode mostrar alterações inespecíficas, com espessamento das pregas. A biópsia intestinal demonstra a presença de pequenas alterações estruturais, observando-se atrofia vilositária parcial, destruição das células das criptas e aumento das mitoses.

O diagnóstico é feito por exame microscópico do suco duodenal. Em alternativa, se se fizer biópsia jejunal, esfrega-se a superfície luminal do fragmento numa lâmina e cora-se a preparação com Giemsa, surgindo a *G. lamblia* de tom purpúrico. Este protozoário pode ainda ser reconhecido em secções da biópsia intestinal, sendo a identificação facilitada pela coloração com o reagente de Masson, após fixação pelo Bouin. O exame das fezes para pesquisa de quistos exige pessoal técnico competente. Nesse caso, quando se realizam três estudos das fezes, colectadas com dois dias de intervalo, diagnosticam-se mais de 90% das infestações.

Tratamento da giardíase:

Metronidazole, oral, na dose de 250 mgr, três vezes/dia, durante 5 dias.

ou

Furazolidona, oral, 100 mgr, quatro vezes/dia, durante 7-10 dias.

ou

Albendazole, 400 mgr/dia, durante cinco dias.

AMIBÍASE

É uma infestação intestinal pelo protozoário *Entamoeba histolytica*, frequentemente com disseminação hematogénia para outros órgãos, sobretudo para o fígado. Esta parasitose pode encontrar-se em todas as áreas de globo, sendo muitas vezes assintomática. O homem é a única fonte da infestação, constituindo os casos assintomáticos a maior causa de disseminação da doença numa comunidade. A transmissão é fecal-oral, sendo o quisto a forma infectante.

Deve distinguir-se entre a amibíase endoluminal, que é assintomática, e a forma invasiva, que origina a doença. São ainda pouco conhecidos os factores que facilitam a invasão da parede intestinal, sabendo-se que nas estirpes patogénicas da *E. histolytica* existem vários graus de virulência, não dependente da microflora bacteriana associada, não existindo ainda métodos que permitam distinguir as várias estirpes patogénicas. A depressão da imunidade com a idade, a má nutrição, doenças intercorrentes, a corticoterapia, a gravidez e outros factores, precedem em muitos casos a eclosão do processo.

Após a invasão da parede intestinal pelo trofozoíto, através das criptas, citolisinas por ele libertadas induzem necrose tissular, com pequena resposta inflamatória. A doença intestinal localiza-se no cólon, observando-se ulcerações amibianas mais frequente-

mente no recto, cego e flexuras, podendo no entanto ocorrer envolvimento difuso. As úlceras são discretas e ovais, com o seu maior eixo disposto transversalmente, apresentam bordos salientes e hiperémicos, e o fundo está recoberto por uma membrana que contém numerosas amebas. A não ser que exista um quadro de colite difusa, observam-se retalhos de mucosa normal intervalando com áreas lesadas. No exame microscópico, a reacção inflamatória com polinucleares e eosinófilos localiza-se na vizinhança das úlceras, ou é transmural. Mediante coloração com hematoxilina e eosina, ou com o PAS, podem detectar-se as amebas nas margens e na base das úlceras. Podem existir complicações locais, designadamente necrose maciça resultante de infecção bacteriana secundária, perfuração livre para a cavidade peritoneal, ou perfuração encoberta para as estruturas vizinhas.

As amebas penetram na circulação portal e alcançam o fígado, onde a extensa necrose origina um abscesso amibiano, com paredes espessas e um conteúdo purulento, estéril, de cor cremosa ou acastanhada, contendo células necrosadas, glóbulos vermelhos e piócitos. As amebas encontram-se raramente neste material purulento, mas são frequentes nas paredes do abscesso. Pode ocorrer uma infecção piogénica secundária. Cerca de 80% dos abscessos localizam-se no lobo direito do fígado, ocorrendo em menos de 10% abscessos múltiplos. A doença pode estender-se e envolver a cavidade pleural, os pulmões, o pericárdio, a cavidade peritoneal e a parede abdominal. A disseminação hematogénica causa abscessos a distância.

Só em 10% dos doentes existe simultaneamente amibiase intestinal e hepática. Esta é sempre precedida de uma infestação intestinal activa, que se desenvolve insidiosamente após um período de incubação de alguns dias ou de muitos anos. O mais importante e por vezes único sintoma da amibiase intestinal é a diarreia, com ou sem sangue e muco nas fezes. Nos casos de severidade média, a frequência de dejeções não ultrapassa usualmente cinco vezes/dia. Dor abdominal e febre podem ocorrer, não se referindo tenesmo. A amibiase intestinal severa é infrequente, desenvolvendo-se particularmente nos idosos, na mulher grávida e nos doentes que tomam corticóides. A sua forma fulminante é indistinguível clinicamente da disenteria bacilar ou da colite ulcerosa severa. Pelo contrário, a doença pode ser muito ligeira ou assintomática. Não existem sinais físicos específicos, palpando-se um abdómen moderadamente doloroso e eventualmente um fígado aumentado e sensível, mesmo na ausência de envolvimento amibiano.

O diagnóstico da amibiase intestinal baseia-se na detecção das amebas activas nas fezes, na biópsia rectal ou em esfregaços das úlceras intestinais. As biópsias devem ser examinadas com a coloração pelo PAS ou com uma técnica de imunofluorescência directa. As fezes frescas são examinadas sem coloração, sendo por vezes necessária mais do que uma amostra para pesquisa do protozoário, sobretudo nos processos ligeiros. Quistos de *E. histolytica* podem ser observados nas fezes de portadores assintomáticos. A sigmoidoscopia nem sempre consegue distinguir entre colite amibia-

na e colite ulcerosa ou disenteria bacilar, mas possibilita um exame imediato de fezes frescas. Observa-se uma moderada elevação nos leucócitos do sangue periférico nas formas agudas, podendo ainda encontrar-se uma elevação da velocidade de sedimentação e anemia hipocrômica. Têm sido descritos vários testes imunológicos para o diagnóstico da amibíase intestinal. O teste de aglutinação do latex e o teste de hemaglutinação indirecta são utilizados no estudo da prevalência da amibíase, dado que permanecem positivos durante muito tempo. Um teste de precipitinas com gel-difusão, recentemente introduzido, indicaria a existência de amibíase invasiva. O clister opaco pode evidenciar a existência de irritabilidade cólica e a presença de ulcerações superficiais, mas estes aspectos não têm valor diagnóstico.

A disenteria amibiana severa pode complicar-se de desidratação, hipovolémia, alterações electrolíticas, hemorragia, anemia e insuficiência renal aguda. Quando existe perfuração livre com peritonite, a mortalidade é elevada. Como na colite ulcerosa, pode ocorrer dilatação tóxica que condiciona, não raramente, perfuração intestinal. Nalguns doentes, cerca de 10%, observa-se um quadro de colite pós—disentérica, caracterizado por inflamação cólica persistente e ulcerações, após a erradicação das amebas. Embora alguns casos possam corresponder a situações de colite ulcerosa idiopática, precipitada ou complicada pela amibíase, noutros casos a situação é distinta, dado que se observa a sua resolução espontânea após alguns meses, e constata-se a ausência de recidivas. Em cerca de 10% dos doentes sobrevivem, como sequência do processo amibiano, uma estenose do cólon, em certos casos assintomática, noutros casos provocando sintomas de obstrução parcial ou total, por vezes difícil de distinguir da neoplasia maligna ou do Crohn. Finalmente, uma outra complicação é o ameboma, o qual pode simular o carcinoma do cólon. Trata-se de um processo que origina diarreia, dores abdominais, anorexia, emagrecimento, debilidade e febre, podendo aparecer ainda um quadro de obstrução intestinal aguda ou subaguda. Pode palpar-se uma massa dolorosa algures no abdómen. A radiologia nem sempre consegue distinguir as duas condições, sendo aqui muito úteis os exames serológicos da amibíase. Os amebomas são curáveis pela combinação da terapêutica amebicida com antibióticos de largo espectro, devendo ser suspeitados nos doentes com massas intestinais e que tenham vivido nos trópicos.

Como atrás dissemos, a invasão do sistema porta pela *E. histolytica* pode culminar no aparecimento da amibíase hepática de que a tradução mais importante é o abscesso. Quando este se forma, surge hepatomegália dolorosa acompanhada de febre e de mal estar geral. Se o abscesso está localizado no lobo direito do fígado, a dor localiza-se no hipocôndrio direito, radiando para o dorso e por vezes para o ombro direito. A dor aumenta após as refeições ou quando o doente se deita de lado, podendo ser pleurítica. A inflamação das estruturas pulmonares contíguas pode originar tosse e hemoptises. O quadro clínico é ainda integrado por febre em gancho, sudoração, anorexia, emagrecimento e astenia geral.

No exame físico, detecta-se aumento de volume do fígado, que é doloroso, defendendo-se o doente muitas vezes à palpação. Um abscesso superficial pode por vezes dar à palpação uma sensação de massa flutuante, ouvindo-se um ruído de fricção. Quando o abscesso se localiza mais superiormente, há elevação do diafragma direito, diminuem os movimentos torácicos e a intensidade do murmúrio vesicular, podendo haver derrame pleural à direita. Não existem sinais clínicos de hepatopatia crónica ou de hipertensão portal; a icterícia ocorre em menos de 10% dos doentes, estando usualmente relacionada com lesões extensas. Os aspectos clínicos do abscesso no lobo esquerdo do fígado são menos característicos, com dor mais difusa e sensibilidade palpatória abdominal mais generalizada. O fígado pode ser impalpável.

Nas zonas endémicas, o abscesso amibiano hepático diagnostica-se com base nos dados clínicos, na leucocitose e Rx do tórax, que evidencia elevação do diafragma em 70% dos casos. Pode existir moderada elevação da fosfatase alcalina e da bilirrubina sérica, sendo usualmente normais os restantes testes de exploração hepática. A resposta ao tratamento amebicida e/ou à aspiração do abscesso com evidenciação do conteúdo purulento peculiar, confirmam o diagnóstico. Os testes serológicos são positivos, e a cintigrafia ou a arteriografia hepáticas revelam uma lesão avascular ocupando espaço. A ecografia é também uma técnica útil, não invasiva, para o estabelecimento do diagnóstico. A laparoscopia é igualmente muito útil.

No diagnóstico diferencial com outras afecções, coloca-se sobretudo o problema do abscesso hepático piogénico e do carcinoma hepatocelular. No tocante à primeira situação, a sintomatologia clínica é muito parecida à do abscesso amibiano. A aspiração do abscesso pode ajudar a esclarecer o diagnóstico, assim como os testes serológicos. Nos casos dúbios, justifica-se uma terapêutica associada, orientada para as duas possibilidades. O carcinoma hepatocelular é comum nas áreas de endemia amibiana. Neste processo tumoral, é menos frequente a reacção pleuro-pulmonar, a α -fetoproteína costuma elevar-se e o Rx do tórax pode revelar metástases. A ecografia, a angiografia selectiva e a TAC, são exames complementares que habitualmente asseguram o diagnóstico.

Tratamento da amibíase intestinal:

Metronidazole, oral, 750 mgr 3 vezes/dia, durante 10 dias, seguido de erradicação dos quistos com iodoquinol, 650 mgr, oral, 3 vezes/dia, durante 20 dias, ou diloxanide (50 mgr, oral, 3 vezes/dia, durante 10 dias).

Colite severa: metronidazole i.v., ou paromomicina ou dehidroemetina i.m.

Tratamento do abscesso hepático:

Regime igual ao da colite amebiana severa (metronidazole 750 mgr, 3 vezes/dia, durante 10 dias), seguido de erradicação dos quistos intestinais com iodoquinol ou furoato de diloxanide.

A aspiração cirúrgica ou percutânea só em abscessos grandes ou na falência de terapêutica médica.

2. NEMÁTODOS:

ASCARIDÍASE

A infestação pelo *A. lumbricoides* encontra-se em todas as áreas do globo. A transmissão é fecal-oral, sendo a infecção contraída por ingestão dos ovos do parasita, que estão envolvidos por uma capa impermeável resistente. As larvas provenientes dos ovos ingeridos penetram na parede intestinal e atingem as vias sanguínea e linfática, sendo veiculadas para os pulmões e para o fígado. Após dois meses de permanência nos pulmões, penetram nos alvéolos, ascendem pelo tracto respiratório e são então deglutidas. No intestino delgado, transformam-se em parasitas adultos, com 15 a 40 cm de comprimento, vivendo no lume jejunal. Os ovos são excretados nas fezes e, após duas a três semanas em solo húmido, desenvolvem-se dentro deles larvas infestantes. O tempo que medeia entre a infecção e a excreção fecal de ovos, atinge as doze semanas.

Durante a migração das larvas através do fígado e dos pulmões, o hospedeiro responde com uma reacção inflamatória eosinofílica. A presença das formas adultas no jejuno, ou durante a migração, não ocasiona alterações patológicas específicas, a não ser que haja uma obstrução de víscera oca ou uma infecção piogénica secundária.

Durante a migração das larvas, podem ocorrer alguns sintomas, mais nos visitantes de zonas endémicas do que nos seus residentes: febre moderada, ligeira hepatomegália dolorosa, e quadros de pneumonite ou de asma brônquica, com infiltrados pulmonares migratórios que podem ser detectados em radiografias sequências do tórax. As formas adultas de *A. lumbricoides* originam sintomas abdominais não específicos, com dores e vômitos, particularmente em crianças, mas a sua presença é usualmente assintomática. A obstrução intestinal por um rolho de parasitas, é uma complicação séria que ocorre sobretudo em crianças. Outras complicações são a apendicite, a invaginação e o volvo, podendo ainda estes vermes induzir quadros de colecistite aguda, colangite supurada e pancreatite, ainda que muito raramente.

O diagnóstico é feito pela presença de ovos nas fezes, ou de formas adultas nas fezes ou no vômito. A eosinofilia é usual no início da infestação, mas diminui com a cronicidade do processo. O exame radiológico intestinal pode eventualmente detectar estes parasitas.

Tratamento da ascaridíase:

Pamoato de pirantel, 11 mgr/kg, oral, dose única

ou

Albendazole, 400 mgr, oral, dose única.

ou

Mebendazole, 200 mgr, oral, dose única

ANCILOSTOMÍASE

A infestação pelo *Ancylostoma duodenal* é muito frequente sobretudo nos trópicos, não apresentando a maior parte dos doentes contaminados quaisquer sintomas. A infestação ocorre em todas as idades, sendo máxima na primeira década e após a quinta. Os parasitas adultos vivem fixados à mucosa do intestino delgado superior, enquanto que os ovos são excretados nas fezes. Destes nascem larvas que rapidamente assumem uma configuração filariforme, as quais penetram na pele intacta, e eventualmente alcançam o intestino após passagem pelo fígado e pelos pulmões, à semelhança do que acontece com as larvas do *A. lumbricoides*. Uma vez fixados à parede jejunal, os parasitas adultos originam hemorragias e perdas proteicas podendo as infestações maciças induzir lesões inflamatórias da mucosa, e nalguns casos atrofia das vilosidades.

A migração das larvas pode originar uma dermite pruriginosa e sintomas abdominais, embora menos acentuados do que na ascaridíase. A existência de formas adultas no jejuno é habitualmente assintomática, podendo no entanto e em certos casos originar uma anemia ferripriva progressiva, ocasionalmente complicada de Kwashiorkor e de insuficiência cardíaca. O diagnóstico é efectuado pelo exame de fezes, onde se podem detectar os ovos do *ancylostoma*.

Tratamento da ancilostomíase:

Mebendazole, 100 mgr, oral, duas vezes/dia, durante 3 dias.

ou

Pamoato de pirantel, oral, 11 mgr/kg, dose única

ENTEROBÍASE (Oxiuríase)

Trata-se de uma parasitose muito frequente, devida ao *Enterobius vermicularis*. As formas adultas vivem no cego e no intestino adjacente, sendo o homem o seu único reservatório. A fêmea adulta migra à noite para o ânus e morre após haver depositado os ovos na área perianal, dos quais nascem as larvas infectantes que amadurecem no intestino. A transmissão é fecal-oral, podendo a contaminação dos lençóis e do vestuário infestar várias pessoas.

A principal queixa clínica é o prurido anal, mais acentuado à noite. A apendicite e o abscesso isquio-rectal são complicações raras. O diagnóstico é feito pela visualização dos parasitas na zona peri-anal ou no recto, ou pesquisando os ovos em esfregaços perianais.

Tratamento da enterobíase:

Mebendazole, 100 mgr, oral, em dose única.

ou

Pamoato de pirantel, oral, 11 mgr/Kg, dose única.

TRICOCEFALOSE (Tricuríase)

O trichuris trichiura parasita o intestino grosso, penetrando a sua extremidade afilada anterior na mucosa. O homem é o único reservatório do parasita, sendo a infestação comum mas frequentemente assintomática. Os ovos são excretados nas fezes e tornam-se infectantes após um período de incubação em solo adequado. Após a sua ingestão, as larvas penetram nas vilosidades intestinais, deixando-as alguns dias após para passarem ao cólon, onde amadurecem. No local da fixação do parasita, a mucosa está inflamada, sendo o grau da lesão e do desenvolvimento da doença dependentes da intensidade da infestação. Podem surgir perturbações abdominais moderadas ou, sobretudo nas crianças severamente parasitadas, dor abdominal, diarreia e anemia, e ocasionalmente prolapso rectal, apendicite ou volvo.

Pensa-se que a tricocefalose predispõe à invasão por amebas e shigellas. O diagnóstico é feito pela observação sigmoidoscópica dos parasitas ou pelo achado de ovos típicos nas fezes.

Tratamento da tricocefalose:

Mebendazole, oral, 100 mgr duas vezes/dia, durante 3 dias.

ou

Albendazole, oral, 400 mgr, em dose única.

ESTRONGILOIDÍASE

O Strongyloides stercoralis é um parasita bastante comum no hospedeiro humano, infectando-o após penetração através da pele intacta, posto o que as larvas alcançam o fígado, os pulmões e outros órgãos por via sanguínea. Quando expectoradas, penetram no tubo digestivo onde a fêmea adulta deposita os ovos, sobretudo na parte alta do intestino delgado. Deles nascem larvas rabditiformes que são excretadas nas fezes, não sendo patogênicas. Pelo contrário, larvas filariformes desenvolvem-se no solo, onde tem lugar um ciclo reprodutivo que culmina no aparecimento das larvas infestantes. Se as larvas filariformes se desenvolvem no intestino, penetram na mucosa e entram na corrente venosa, provocando uma auto-infestação. Este facto provavelmente explica a existência de infestações ao longo de muitos anos, sem ter havido reinfecção.

A penetração das larvas na pele e a sua passagem pelos pulmões originam uma dermite pruriginosa e sintomas respiratórios, que precedem o quadro clínico intestinal. A doença localiza-se habitualmente no jejuno e é assintomática, ou origina sintomas gastrointestinais frustes. Quando a resistência do hospedeiro se encontra debilitada, ou se ocorre auto-infestação, pode surgir um envolvimento maciço de todo o intestino delgado e mesmo do cólon. Nesse caso, surgem dores abdominais, náuseas, diar-

reia e malabsorção, podendo o quadro inflamatório ser suficientemente severo para originar ileo paralítico, obstrução intestinal parcial, estenose, ulceração, perfuração, peritonite e mesmo septicemia. A invasão das vias biliares ocasiona hepatomegália, colecistite e colangite, com ou sem abscesso hepático.

O diagnóstico é feito pelo achado das larvas rabditiformes nas fezes frescas. Nas infecções ligeiras, com exames de fezes ocasionalmente negativos, as larvas podem ser detectadas no suco jejunal ou na biópsia jejunal. É frequente o achado de eosinofilia no hemograma.

Tratamento da estrongiloidíase:

Tiabendazole, 25 mgr/kg, oral, duas vezes/dia, durante 2 dias
ou
Ivermectin, 200 µg/kg/dia, durante 2 dias
ou
Mebendazole, 100 mg, oral, duas vezes/dia, durante 3 dias.

3. CÉSTODOS:

TENÍASE

O homem é o único hospedeiro definitivo da *Taenia Saginata* e da *Taenia Solium*, parasitas responsáveis pela teníase dos bovinos e porcinos. A carne inadequadamente cozinhada é a única fonte da infestação, excepto nalguns casos da *T. Solium*, nos quais pode haver transmissão fecal-oral de ovos. As formas adultas fixam-se à mucosa jejunal, não originando usualmente lesão, e absorvem nutrientes através da sua superfície corporal.

Ocasionalmente podem originar uma obstrução intestinal e doença pancreático-biliar, podendo ainda teoricamente agravar a má nutrição.

Os indivíduos parasitados são usualmente assintomáticos e o diagnóstico é feito quando segmentos maduros (proglótides) se escapam através do ânus, ou quando se encontram os respectivos ovos nos exames rotineiros das fezes.

Tratamento da teníase:

Niclosamida, 2 gr, oral, dose única
ou
Praziquantel, 25 mgr/kg, oral, dose única
ou
Albendazole, 400 mg, oral, por dia, durante 3 dias.

QUISTO HIDÁTICO

O homem pode ser o hospedeiro intermediário acidental da *Taenia echinococcus*, cujo estágio larvar causa a doença hidática resultante da compressão (*E. Granulosus*) ou da infiltração (*E. Multilocularis*) dos tecidos afectados. O *E. Granulosus* é o parasita mais frequente.

A doença tem aumentado de frequência em todo o mundo, nos homens e nos animais. Os parasitas adultos infestam o intestino dos carnívoros, designadamente dos cães. Uma variedade de herbívoros (*E. Granulosus*) e de pequenos roedores (*E. multilocularis*), servem de hospedeiros intermediários, sendo contaminados pela ingestão de ovos. As larvas destes, penetram na circulação portal e distribuem-se pelo fígado, pulmões e outros órgãos, onde se transformam em quistos infectantes. O ciclo de vida completa-se quando esse quisto é ingerido por determinados hospedeiros carnívoros. O homem é usualmente infectado pelos ovos excretados pelo cão.

Os quistos do *E. Granulosus* podem ser simples ou múltiplos, sendo bem delimitados dos tecidos vizinhos, que se encontram comprimidos. Os quistos do *E. multilocularis* são sempre múltiplos, invadindo e destruindo os tecidos circundantes. Quistos metastásicos são a consequência da invasão sanguínea. O crescimento do quisto é lento, sendo de cerca de 0.25 a 1 cm por ano. Cada quisto é constituído por uma túnica germinativa interna rodeada de uma capa laminada elástica segregada pelo quisto, e de uma cápsula fibrosa exterior, derivada do hospedeiro. A partir da túnica germinativa desenvolvem-se novos quistos, vivendo alguns de forma livre dentro do quisto principal. O material hidático consiste em vesículas prolíferas, cabeças de equinococos e quistos filhos.

Os quistos hepáticos são usualmente simples e rodeados de uma cápsula fibrosa acinzentada. Pode acontecer a sua infecção secundária por bactérias ou a rotura na cavidade peritoneal, com proliferação de novos quistos. A disseminação pode ainda ocorrer através da rotura dos quistos para a vesícula biliar, o espaço pleural ou a veia hepática.

Cerca de 80% dos quistos hidáticos ocorrem no fígado ou nos pulmões. No caso do quisto hepático, o início dos sintomas é insidioso, observando-se uma certa distensão abdominal ou dor na área hepática, acompanhadas de sintomas sistémicos. A infecção bacteriana do quisto causa um quadro mais aparatoso, com sintomas infecciosos sem toxémia, dada a protecção conferida pela cápsula espessa do quisto. A icterícia é rara, resultante usualmente de obstrução biliar. A compressão ou invasão da veia porta pode originar um quadro de hipertensão portal. Sintomas de febre, urticária, asma ou anafilaxia podem ocorrer espontaneamente, ou após a punção do quisto. Na doença não complicada, o principal sinal físico é o aumento de volume do fígado, de contornos lisos e não doloroso. O estado geral do doente é bom

No tocante ao diagnóstico, existem actualmente numerosos testes imunológicos, mas nenhum é inteiramente satisfatório, havendo variações nos resultados com o tipo de parasita infectante e com a localização do quisto. O teste imunoelectroforético é o mais específico e sensível. A reacção intradérmica de Casoni é sensível mas não é específica. Além destes testes, deve solicitar-se o estudo radiológico simples da área hepática, o qual pode evidenciar calcificações dentro do quisto e, eventualmente, elevação do diafragma. Outras investigações que se propõem com finalidades de diagnóstico, são a ecografia, a cintigrafia hepática, a laparoscopia, a arteriografia e a tomografia computadorizada. Deve evitar-se a punção do quisto, pois pode ser extremamente perigosa.

Tratamento do quisto hidático:

Cirurgia + albendazole, 400 mgr, oral, duas vezes/dia, durante 28 dias (repetir se necessário).

4. TREMÁTODOS:

ESQUISTOSSOMÍASE (Bilharzíase)

Trata-se de um grupo de doenças causadas por tremátodos da família Schistosomatidae, muito frequentes nas áreas rurais dos trópicos. O quadro patológico depende do tipo de parasita, predominando as manifestações gastrointestinais e hepáticas nas infestações pelos *S. Mansoni* e *S. Japonicum*, e as alterações renais na infecção pelo *S. Haematobium*. Vamos descrever tão somente a doença gastrointestinal e hepática.

A transmissão exige uma fonte de infecção, constituída pela contaminação fecal de águas contendo certos moluscos, os hospedeiros intermediários, e contacto do homem com a água infestada. O homem é o principal reservatório da infecção, embora os animais domésticos possam também albergar o *S. Japonicum*. Os ovos são excretados nas fezes e ao alcançarem a água libertam um miracídio ciliado que se movimenta livremente, podendo penetrar no hospedeiro intermediário. Após a reprodução, desenvolvem-se numerosas cercárias que deixam o molusco e são capazes de penetrar através da pele intacta do homem e de outros mamíferos. As cercárias transformam-se em esquistossomas imaturos, logo após a entrada no organismo, os quais migram através da circulação sanguínea e linfática para os pulmões, e finalmente para a circulação sistémica. Os que alcançam o sistema venoso portal, desenvolvem-se e transformam-se nas formas adultas. O macho e a fêmea, que vive no canal ginecóforo deste, migram contra a corrente sanguínea até atingirem as veias mesentéricas, onde ocorre a postura de ovos. Alguns destes ovos, contendo um miracídio, excretam um enzima e são expedidos através da mucosa para o lume intestinal. Todas as idades são susceptíveis

à infecção, dependendo a severidade desta, da intensidade da exposição e da resposta imunológica do hospedeiro. As formas adultas do parasita podem sobreviver durante um período prolongado, apesar da presença de anticorpos, provavelmente porque dispõem de uma capa protectora de antígenos.

A doença é devida aos ovos vivos ou mortos que se fixam na parede intestinal ou são veiculados por via sanguínea para outros órgãos particularmente para o fígado, onde despertam uma reacção celular seguida de fibrose. Existem diferenças nas lesões patológicas atribuídas ao *S. Mansoni*, nos vários países, facto que pode ser devido à existência de várias estirpes do parasita e a factores ambientais e do hospedeiro.

A doença intestinal restringe-se usualmente ao intestino grosso, onde a reacção tissular eosinófila inicial é seguida de hiperplasia epitelial. Podem aparecer na superfície da mucosa pseudotuberculos e pólipos, não apresentando estes risco de malignização. A extensão do processo inflamatório à serosa pode originar um quadro de peritonite focal, aderências ou massas inflamatórias. Estenose fibrótica, obstrução intestinal, invaginação, prolapso rectal e apendicite, são eventuais consequências da esquistossomíase intestinal. O mesentério pode espessar-se e conter granulomas, podendo a doença envolver os gânglios mesentéricos e os tecidos retroperitoneais.

A severidade do envolvimento hepático depende do número de ovos que alcançaram o fígado e de outros factores, designadamente das defesas imunitárias do hospedeiro, do estado nutricional, de doenças intercorrentes e do tipo de parasita infestante. Os ovos fixados nos ramos terminais da veia porta induzem uma reacção granulomatosa seguida de fibrose. Macroscopicamente, as dimensões do fígado são variáveis e a sua superfície pode apresentar-se lobulada. Microscopicamente, as lesões são predominantemente periportais, induzindo o aperto e a oclusão dos pequenos ramos da veia porta um quadro de hipertensão portal. No estágio final de doença severa, a superfície do corte hepático evidencia a existência de áreas de fibrose, largas e de configuração oval ou estrelada, através do parênquima intermediário. Não existe evidência de que a esquistossomíase se transforme em cirrose ou em carcinoma hepatocelular. A hipertensão portal, de tipo pre-sinusoidal, estimula o desenvolvimento de uma rede venosa colateral e de esplenomegália. As colaterais porto-sistémicas predispõem para o envolvimento dos pulmões no processo, com consequente hipertensão pulmonar. Não existe nenhum órgão que consiga escapar a este tipo de parasitose, a qual pode afectar a vesícula biliar e o pâncreas, assim como outras estruturas fora da cavidade abdominal.

Só os indivíduos com infestações maciças desenvolvem o quadro clínico da doença. Durante a migração e a maturação do esquistossoma, o organismo infectado pode apresentar uma dermite transitória, seguida de febre, urticária, bronquite e hepatoesplenomegália. Nesta fase, é acentuada a eosinofilia sanguínea, não se observam ovos nas fezes, o teste cutâneo é negativo, mas os testes serológicos podem ser positivos. Este quadro clínico segue-se usualmente a uma invasão maciça por cercárias, sem pré-

vio contágio, cedendo habitualmente, de forma espontânea, dentro de três semanas. Na doença estabelecida, podem não existir sintomas. Noutros casos, o doente apresenta queixas clínicas, traduzidas em mal estar geral, anorexia, perda de peso, dores abdominais difusas e sintomas disentéricos. O exame físico pode ser normal, mas nos casos severos existem alguns sinais, designadamente palidez devida à anemia, má nutrição, edema ou hepatoesplenomegália. A salmonelose crónica associa-se por vezes à esquistossomíase, não podendo ser erradicada sem o prévio tratamento da última. Na esquistossomíase hepática pode também observar-se um quadro de glomerulonefrite, provavelmente resultante da deposição de imunocomplexos na membrana glomerular. Sugere-se ainda uma associação entre a agressão hepática e a amiloidose renal.

Os doentes com afecção hepática significativa apresentam usualmente hepatalgias ou hemorragias por rotura de varizes esofágicas, raramente complicadas de encefalopatia. Pode ocorrer insuficiência hepática, sobretudo com o *S. Japonicum*. O fígado varia nas suas dimensões, não estando usualmente muito aumentado, apresentando uma superfície por vezes nodular. Podem detectar-se sinais clínicos de hipertensão portal. A hipoproteínemia induz a formação de edemas e contribui para o aparecimento de ascite.

O diagnóstico baseia-se no achado de ovos nas fezes, ou em biópsias rectais e hepáticas. A postura de ovos é contínua, excepto durante os primeiros três meses da infestação e nas doenças muito prolongadas, onde o diagnóstico é difícil, dependente de testes serológicos e do exame histológico. Nas infestações maciças, o exame microscópico das fezes revela a existência dos ovos típicos, mas nas infestações mais ligeiras são eventualmente necessários métodos de concentração e repetição desse exame. A mucosa rectal, colhida entre as valvas do recto e examinada em microscopia, revela-se extremamente útil na visualização dos ovos. O teste cutâneo, que depende de uma reacção de hipersensibilidade imediata, possui baixa especificidade, dando falsos positivos, embora poucos falsos negativos, sendo usado somente como teste de rastreio. Outras análises têm sido propostas, designadamente o teste de fixação do complemento, a hemaglutinação indirecta, a imunofluorescência e testes de floculação, mas nenhum é suficientemente válido para substituir a pesquisa directa do parasita. A biópsia hepática não é também muito segura, dado que as lesões são focais.

Tratamento da esquistossomíase:

Praziquantel, 20 mgr/kg, oral, 3 vezes/dia. Tratamento de 1 dia.

ou

Oxamniquina, 15 mgr/kg, oral, dose única (exclusivamente para o *S. mansoni*).

REFERÊNCIAS

- Grove D.I. *Parasitic infections*. In: Ratnaike RN (Ed.). Small Bowel Disorders. Arnold 2000: 341-355
- Fedorak RN. *Protozoal diarrhea*. In: Field M (Ed). Diarrheal Diseases. Elsevier 1991: 319-354.
- Cross JH. *Parasites of the small intestine*. In: Surawicz C, Owen RL (Eds). Gastrointestinal and hepatic infections. W.B. Saunders Co. 1995: 177-208.
- Waltzer PD. *Treatment of parasitic diseases of the small intestine and colon*. In: Wolfe MM (Ed). Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000: 523-532.
- Freitas D. *Infecções e parasitoses intestinais*. In: Freitas D (Ed). Temas de Gastreenterologia (1ª vol), 1985: 147-188.
- Katz DE, Taylor DN. *Parasitic infections of the gastrointestinal tract*. Gastrointest Clin N Am 2001; 30 (3): 797-816.
- Owen RL. *Parasitic Diseases*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, W.B. Saunders Co 1998: 1648-1678.
- Adam RD. *Biology of Giardia lamblia*. Clin Microbiol Rev. 2001 Jul;14(3):447-75.
- Okhuysen PC. *Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa*. Clin Infect Dis. 2001 Jul 1;33(1):110-4.
- Espinosa-Cantellano M, Martinez-Palomo A. *Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease*. Clin Microbiol Rev. 2000 Apr;13(2):318-31.
- Gardner TB, Hill DR. *Treatment of giardiasis*. Clin Microbiol Rev. 2001 Jan;14(1):114-28.
- Thompson RC. *Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential*. Int J Parasitol. 2000 Nov;30(12-13):1259-67.
- Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A. *Strongyloidiasis—progress in diagnosis and treatment*. Intern Med. 2000 Sep;39(9):695-700.
- Guyatt H. *Do intestinal nematodes affect productivity in adulthood?* Parasitol Today. 2000 Apr;16(4):153-8.
- Faubert G. *Immune response to Giardia duodenalis*. Clin Microbiol Rev. 2000 Jan;13(1):35-54.
- Alvar J, Roche J, Sarrion A, Ramos MC, Benito A. *Treatment of intestinal diseases caused by protozoa and coccidia*. Rev Esp Quimioter. 1999 Jun;12(2):120-5.
- Garcia LS. *Flagellates and ciliates*. Clin Lab Med. 1999 Sep;19(3):621-38.
- Leber AL. *Intestinal amebae*. Clin Lab Med. 1999 Sep;19(3):601-19.
- Farthing MJ. *Gut infections*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jan;11(1):17-20.
- Vesj CJ, Peterson WL. *Review article: the management of Giardiasis*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Jul;13(7):843-50.
- Sammak B, Youssef B, Mohamed AR, Abdel Bagi M, al Shahed M, Gahandour Z, al Karawi M. *Radiological manifestations of liver and gastrointestinal parasitic infections*. Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr; 46(26):1016-22.
- Al Samman M, Haque S, Long JD. *Strongyloidiasis colitis: a case report and review of the literature*. J Clin Gastroenterol. 1999 Jan;28(1):77-80

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XV

ISQUÉMIA INTESTINAL

1. Síndromes Isquémicas do Intestino Delgado
2. Colite Isquémica

A isquemia intestinal produz um amplo espectro de lesões. A isquemia do cólon é a forma mais comum de isquemia intestinal, sendo duas vezes mais frequente do que as síndromas de isquemia mesentérica aguda. Estas envolvem o segmento intestinal irrigado pela artéria mesentérica superior e seus ramos. As causas arteriais da isquemia mesentérica aguda são mais frequentes do que as causas venosas, e a embolização é mais frequente do que a trombose. Habitualmente os doentes com isquemia mesentérica aguda apresentam-se mais seriamente afectados do que os que padecem de colite isquêmica, e têm uma elevada taxa de mortalidade. Pelo contrário, os doentes com colite isquêmica são observados usualmente após a fase de isquemia, as suas queixas são geralmente moderadas, os achados físicos são discretos e a mortalidade é baixa.

1. SÍNDROMES ISQUÉMICAS DO INTESTINO DELGADO

As síndromes isquémicas do intestino delgado podem ser agudas ou crónicas:

A. ISQUÉMIA MESENTÉRICA AGUDA (IMA)

A incidência de IMA aumentou nos últimos trinta anos, circunstância atribuída ao aumento na idade média da população, com conseqüente incremento em doenças cardio-vasculares, degenerativas ou sistémicas. Os principais factores de risco da IMA são:

- Doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos
- Idade > 50 anos.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Arritmia cardíaca.
- Terapêutica com digoxina.
- Enfarte miocárdico recente.
- Hipovolémia.
- Sepsis.
- História de doença vascular periférica severa.

A IMA compreende cerca de um terço de todos os episódios de isquemia intestinal, mas é responsável pela maioria das mortes relacionadas com a isquemia. No passado, a causa mais frequente de IMA era a isquemia mesentérica não oclusiva, conseqüência da vaso-constricção. Actualmente a embolização é a causa mais frequente. A diminuição na incidência da isquemia não oclusiva tem a ver com a melhoria de cuidados no âmbito da monitorização e da rápida correcção dos défices de volume, do choque, da hemorragia e das arritmias em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

No tocante à etiologia, a IMA pode ser induzida pelas seguintes causas:

1. FORMAS ARTERIAIS DE IMA

Embolização da artéria mesentérica superior

Isquemia mesentérica não oclusiva

Trombose da artéria mesentérica superior

2. TROMBOSE MESENTÉRICA VENOSA

3. ISQUÊMIA FOCAL SEGMENTAR

1. Formas Arteriais de IMA

Na embolia da artéria mesentérica superior, os embolos advêm usualmente de um trombo mural auricular ou ventricular. Em cerca de 20% dos doentes ocorrem fenómenos de embolização noutras artérias.

A isquemia mesentérica não oclusiva resulta de vasoconstricção esplâncnica devida a um evento cardiovascular prévio, por exemplo, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia ou choque. Noutros casos está em causa uma insuficiência renal crónica com hemodiálise, ou uma intervenção cirúrgica importante, cardíaca ou abdominal.

A trombose da artéria mesentérica superior ocorre em zonas de estenose arteriosclerótica, frequentemente na origem desta artéria. Frequentemente, o episódio agudo enxertou-se num contexto de isquemia mesentérica crónica, apurando-se em 20-50% dos doentes numa história de angina intestinal. Também é frequente uma história prévia de isquemia coronária, cerebral ou arterial periférica.

Clínica

A identificação precoce da IMA demanda um elevado índice de suspeição. A eclosão da dor abdominal aguda num doente com cardiopatia, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva mal controlada, enfarte recente do miocárdio ou hipotensão, deve sugerir a possibilidade de IMA. Uma história de dor abdominal pós-prandial nas semanas ou meses que precederam o início de dor abdominal severa, associa-se a uma situação de trombose da mesentérica superior.

Na fase inicial da IMA, a dor abdominal aguda não tem correspondência no exame físico do doente. De facto, apesar de uma dor abdominal severa, o abdómen é depressível e indolor neste estágio inicial do processo. Nos casos de IMA não obstrutiva, pode não ocorrer dor, queixando-se o doente unicamente de distensão abdominal, usualmente com sinais de hemorragia digestiva.

Se no exame físico surgem sinais de hiperestesia abdominal, dor de ressaltos e defesa muscular, deve existir um quadro de enfarte intestinal.

Não existem sinais laboratoriais específicos de IMA. Cerca de 75% dos doentes apresentam leucocitose acima de 15.000 células/mm³ na admissão hospitalar, e cerca de

50% apresentam acidose metabólica, reflectindo um grau avançado de isquemia. Têm sido descritas elevações séricas dos fosfatos, amilase, LDH, CPK e fosfatase alcalina, mas ainda são desconhecidas a sensibilidade e a especificidade destes marcadores na isquemia intestinal. Se estas análises de rotina não facultam informação significativa, desenvolveram-se recentemente algumas análises especiais, com bastante interesse no estudo da IMA:

Isoenzima CPK (creatinina fosfoquinase)-BB. Um valor > 20 ng/ml pode ser útil no diagnóstico de enfarte intestinal.

D (-) – lactato, um estereoisômero do L (+)- lactato dos mamíferos, que se encontra significativamente elevado na isquemia mesentérica. Para valores de D-lactato > 20 µg/ml, a sensibilidade para a isquemia mesentérica é de 90% e a especificidade de 87%.

I-FABP (intestinal fatty acid-binding protein), que se encontra elevado no enfarte mesentérico. Valores deste marcador superior a 100 ng/ml implicam enfarte mesentérico.

O diagnóstico e o tratamento destas formas de IMA deve ter em consideração os seguintes aspectos: a) se o diagnóstico não é feito antes de surgir um enfarte intestinal, a mortalidade atinge os 70-90%; b) o diagnóstico das formas oclusiva e não oclusiva pode ser efectuado usualmente por angiografia; c) a vasoconstrição, que pode persistir após a correcção da causa da isquemia, constitui a base das formas não oclusivas de IMA; d) a vasoconstrição pode ser eliminada mediante a infusão de vasodilatadores na artéria mesentérica superior. A utilização precoce e liberal da angiografia, com incorporação intra-arterial de papaverina, é uma medida chave no diagnóstico e tratamento das formas oclusivas e não oclusivas de IMA.

O tratamento inicial da IMA visa corrigir as causas precipitantes. O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, a estabilização da arritmia cardíaca e a correcção de deficiências hemodinâmicas, são medidas que devem preceder os estudos imagiológicos de diagnóstico. Os doentes em choque não devem ser submetidos a estudos angiográficos, nem a tratamento com vasodilatadores intra-arteriais. A descompressão gastrointestinal e a prescrição de antibioterapia parenteral devem integrar a preparação para estudos radiológicos, designadamente angiográficos.

Após ressuscitação do doente, deve obter-se um exame radiológico simples do abdómen para excluir outras causas de dor abdominal, designadamente perfuração de víscera ou obstrução intestinal.

Se este exame é normal, deve realizar-se um estudo angiográfico, com infusão de papaverina num ritmo de 30-60 mgr/hora. Esta metodologia pode originar algumas complicações: necrose tubular aguda transitória, em cerca de 6% dos casos, e embolização (em menos de 1%).

A intervenção cirúrgica na IMA visa restaurar o fluxo arterial (no caso de embolização ou trombose) e ressecar o segmento intestinal irremediavelmente lesado.

A utilização de anticoagulantes no tratamento da IMA é controverso. A heparina pode induzir hemorragia intestinal ou intraperitoneal e, exceptuado o caso de trombose venosa mesentérica, provavelmente não deveria ser utilizada no período pós-operatório imediato. Como a trombose pode ocorrer mais tarde, após embolectomia ou reconstrução arterial, serão aconselhados anticoagulantes 48 horas após a intervenção cirúrgica. A sobrevida média destes processo de IMA ronda os 55%. A sobrevida é geralmente mais elevada nos processo de IMA não oclusiva, eficazmente tratados por via angiográfica, sem recurso a sanção cirúrgica.

2. Trombose Venosa Mesentérica (TVM)

A TVM é uma forma de isquémia intestinal crescentemente diagnosticada, sobretudo com o advento da ecografia, TAC e Ressonância magnética. Cerca de 5-10% dos doentes com IMA têm TVM.

Há poucos anos atrás, só era possível identificar a causa da TVM em menos de 50% dos doentes. Actualmente, com a identificação da antitrombina III, das deficiências em proteínas C e S, e dos estados de hipercoagulação associados à policitemia vera e às afecções mieloproliferativas, é possível descortinar a causa da TVM em mais de 80% dos casos. A utilização de contraceptivos orais é causa de 4-9% das situações de TVM.

A TVM pode ter um início agudo, subagudo ou crónico. Em cerca de 60% dos casos há uma história de trombose venosa periférica.

TVM AGUDA

A dor abdominal acontece em mais de 90% dos doentes, não existindo correlação entre a dor e a existência de sinais físicos. A duração da dor antes do internamento é usualmente de 1-2 semanas, mas pode estender-se até 1 mês. Em mais de 50% dos doentes ocorrem náuseas, vômitos e sangue oculto nas fezes. Em 15% dos casos surge uma hemorragia gastrointestinal grave, testemunho de enfarte intestinal. Os achados físicos mais comuns são: hipersensibilidade abdominal, diminuição dos ruídos hidro-aéreos e distensão do abdômen. Se ocorre enfarte intestinal, existe defesa e resistência da parede abdominal.

Na suspeita de TVM aguda, vários estudos têm sido recomendados: Rx simples do abdômen, Rx do intestino delgado e arteriografia mesentérica selectiva. Esta pode estabelecer um diagnóstico definitivo antes do desenvolvimento de um enfarte intestinal, e pode propiciar o acesso a vasodilatadores, em caso de necessidade.

No entanto, actualmente prefere-se, como exame prioritário, a realização de tomografia computadorizada (TC), que propicia um diagnóstico correcto em mais de 90% dos casos. A TC deve preceder o estudo angiográfico, na opinião de muitos peritos.

TVM SUB-AGUDA

Utiliza-se esta designação nos casos em que ocorre dor abdominal durante semanas ou meses, mas sem enfarte intestinal. O diagnóstico é usualmente feito em estudos imagiológicos (designadamente a TC), realizados por outras suspeitas clínicas.

TVM CRÓNICA

Esta designação aplica-se a doentes sem sintomas quando ocorre a trombose, ou desenvolvem quadros de hemorragia digestiva usualmente por varizes esofágicas. Se a veia porta está envolvida, identificam-se sinais de hipertensão portal. Os estudos laboratoriais podem revelar sinais de hiperesplenismo secundário, com pancitopenia ou trombocitopenia.

Nas formas agudas de TVM, sem sinais físicos de enfarte intestinal, recomenda-se iniciar tratamento com heparina ou terapêutica trombolítica. Se se desenvolvem sinais peritoneais, a intervenção cirúrgica é obrigatória, com ressecção do segmento intestinal inviável e heparinização. A mortalidade nestas formas agudas é mais baixa do que nas outras formas de IMA, variando entre 20-50%.

Nas formas crónicas de TVM o tratamento visa controlar as hemorragias, usualmente provenientes de varizes esofágicas. As formas crónicas assintomáticas não requerem tratamento.

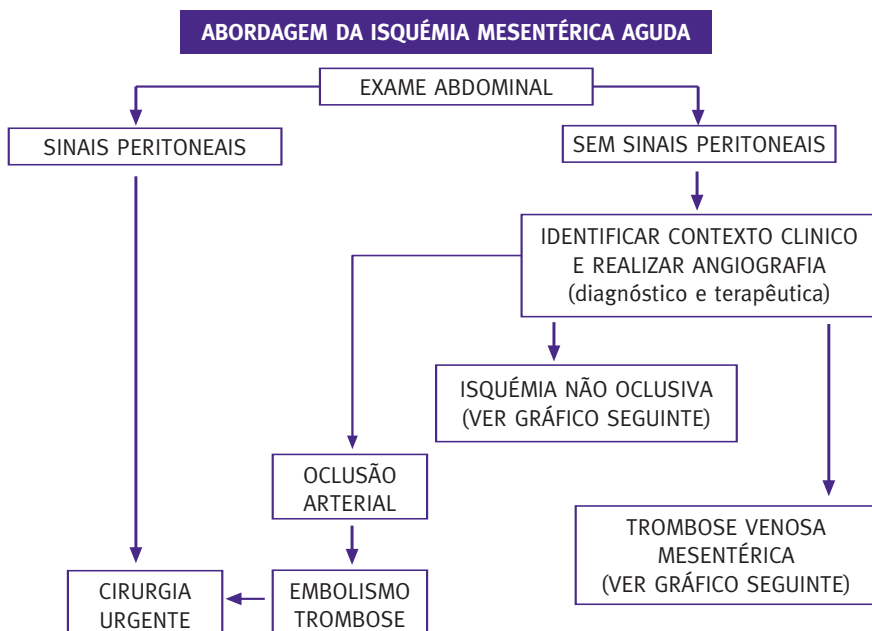
3. Isquémia Segmentar Focal (ISF)

As causas de ISF incluem embolos ateromatosos, hérnia estrangulada, vasculite, trauma abdominal, radiações e contraceptivos orais.

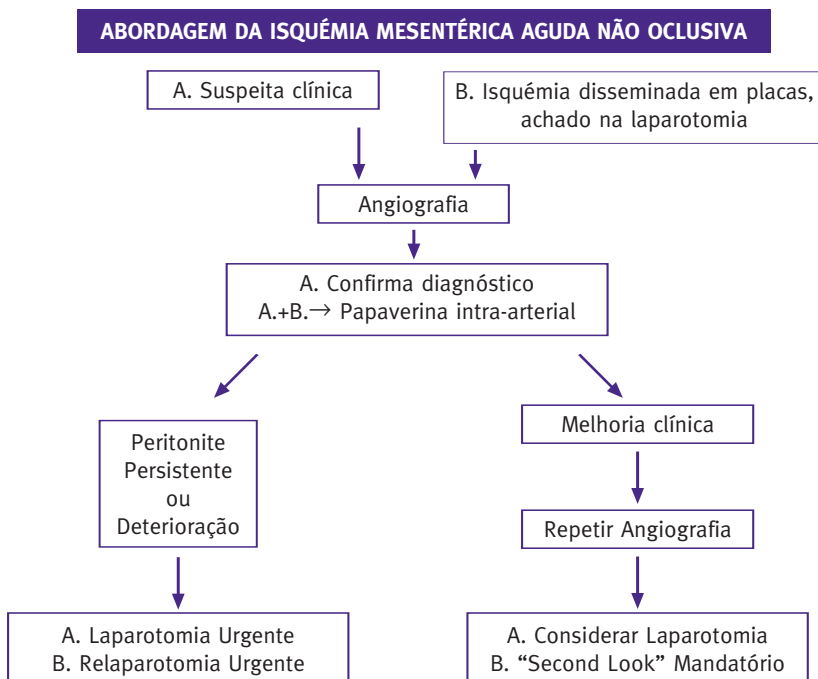
Nestas formas de isquémia existe usualmente circulação colateral adequada para prevenir o enfarte transmural. A apresentação clínica assume usualmente um dos seguintes padrões: enterite aguda, enterite crónica ou obstrução. No padrão agudo, a dor abdominal simula frequentemente uma apendicite aguda. O padrão crónico pode confundir-se com a doença de Crohn. A apresentação clínica mais comum é a de uma obstrução crónica do intestino delgado, com proliferação bacteriana na ansa dilatada a montante da obstrução.

O tratamento da ISF é cirúrgico, com ressecção do segmento intestinal envolvido.

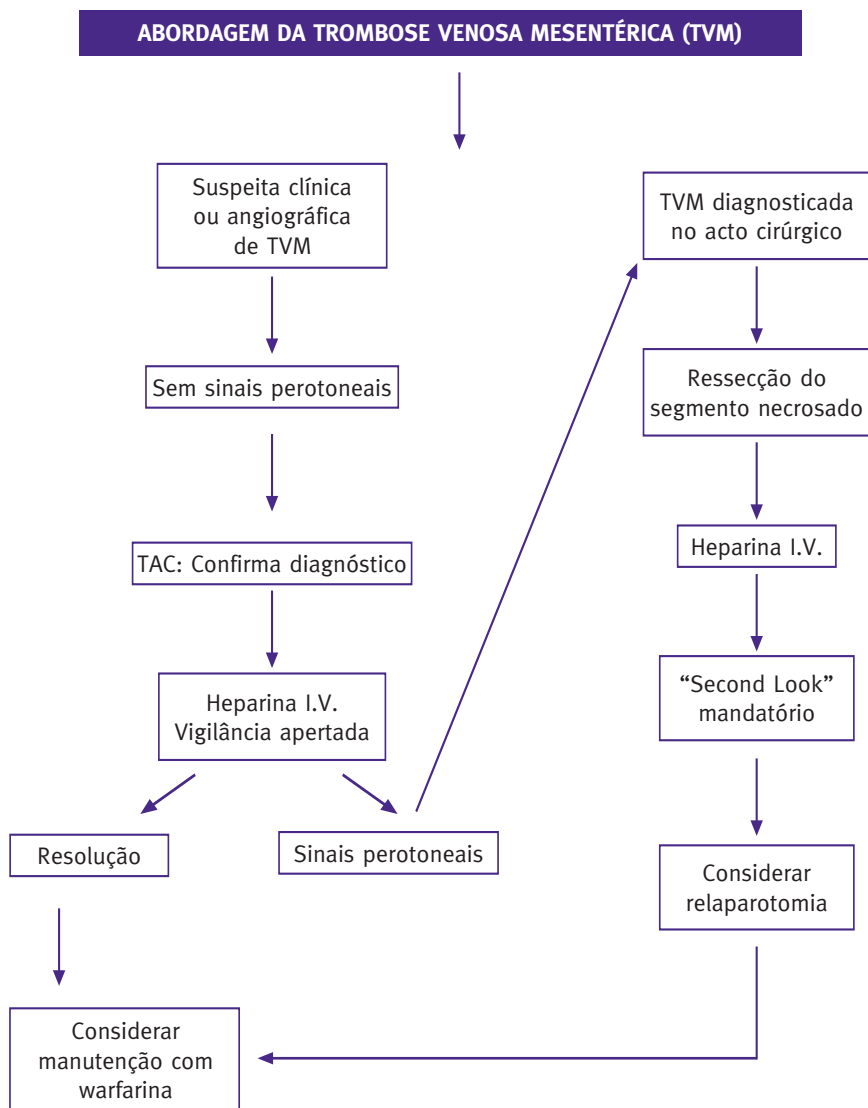
No quadro seguinte esquematiza-se a abordagem da Isquémia Mesentérica Aguda (IMA):



A abordagem da isquemia mesentérica aguda não oclusiva, encontra-se esquematizada no gráfico seguinte:



Finalmente, apresenta-se no gráfico que segue um algoritmo de abordagem da trombose venosa mesentérica:



B. ISQUÉMIA MESENTÉRICA CRÓNICA (IMC)

A IMC, ou angina intestinal, é uma entidade rara, englobando menos de 5% de todas as doenças isquémicas intestinais. É quase sempre causada por aterosclerose mesentérica. A dor da IMC tem sido atribuída a insuficiente fluxo sanguíneo para satisfazer as necessidades pós-prandiais acrescidas pelas actividades secretora, motriz e de absorção.

O sintoma cardinal da IMC é o desconforto ou dor abdominal que ocorre dentro de 30 minutos após a refeição, aumentando gradualmente de intensidade, e amortecendo lentamente ao cabo de 1-3 horas. A dor é usualmente espástica, mas pode ser constante e difusa. Frequentemente ocorre aversão pelos alimentos, o doente reduz o volume da refeição, de que resulta a “small-meal” síndrome. Em cerca de metade dos doentes há sinais de má absorção, e poderá acorrer outros sintomas: náusea, enfartamento, diarreia ou obstipação. Nas fases avançadas o doente pode encontrar-se muito emagrecido. Não se detectam outros sinais físicos significativos.

O diagnóstico é difícil em face da natureza vaga das queixas e da ausência de um teste específico de diagnóstico. Os estudos baritados são normais ou evidenciam sinais de dismotilidade ou de má absorção. Os estudos ecográficos com Doppler e a tomografia computadorizada são inespecíficos. A angiografia pode evidenciar oclusão de duas ou mais artérias esplâncnicas, possibilitando o diagnóstico de IMC. No entanto, podem ser detectadas essas oclusões em doentes sem os sintomas típicos desta isquémia crónica.

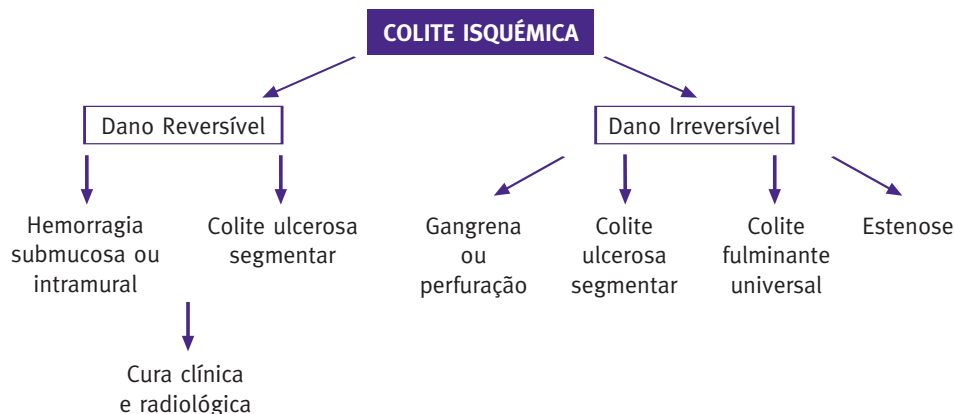
O doente com dor típica de angina abdominal e perda de peso inexplicável, onde a avaliação diagnóstica excluiu outras patologias gastrointestinais e com evidência, no angiograma, de oclusão de duas ou três artérias principais, deve ser submetido a uma intervenção de revascularização, mediante a utilização de uma das várias técnicas angiográficas ou cirúrgicas actualmente disponíveis.

2. COLITE ISQUÉMICA

Embora a colite isquémica seja a doença vascular mais comum do tracto gastrointestinal, constitui uma diminuta percentagem, talvez 1-2%, dos doentes com patologia do cólon internados nas enfermarias de medicina e cirurgia. No entanto, o seu diagnóstico nem sempre é objectivado, pelo que a sua incidência estará subvalorizada. Cerca de 60-70% dos episódios de colite isquémica são transitórios e reversíveis, em contraste com a elevada mortalidade da isquémia do intestino delgado. Na maioria dos casos, a colite isquémica é um evento único. Só 5% dos doentes experimentam

episódios recorrentes.

A **história natural** da colite isquêmica pode esquematizar-se da seguinte forma:



A colite isquêmica é usualmente segmentar, envolvendo mais frequentemente a zona da flexura esplênica e a junção entre o recto e a sigmóide. No entanto, qualquer área do cólon pode ser atingida. O recto é usualmente poupado dado a riqueza da sua circulação colateral.

A colite isquêmica é motivada por hipoperfusão do cólon, consequência de obstrução vascular ou de baixo débito. Na zona da flexura esplênica existe habitualmente uma comunicação precária entre as artérias mesentéricas superior e inferior, dado que não existe a artéria de Drummond, ou está pouco desenvolvida nesta área. É interessante sublinhar, por outro lado, que o cólon é um órgão particularmente predisposto à isquemia porque recebe menos fluxo sanguíneo por 100 gr de tecido do que qualquer outro sector do tracto gastrointestinal.

São considerados **factores de risco** major da colite isquêmica:

- Idade > 60 anos
- Terapêutica com digoxina
- Doença cardíaca
- Insuficiência renal
- Doença vascular periférica
- Sepsis
- Diabetes mellitus
- Carcinoma do cólon
- Cirurgia reconstitutiva da aorta

São considerados **factores etiológicos** da colite isquêmica:

A apresentação clínica da colite isquêmica depende do grau e da duração da obstru-

<ul style="list-style-type: none">• IDIOPÁTICO• CHOQUE• OCCLUSÃO VASCULAR<ul style="list-style-type: none">- Trauma- Trombose/embolia de artérias mesentérica- Trombose venosa mesentérica• DOENÇAS DO INTESTINO DELGADO<ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus- Artrite reumatóide- Amiloidose- Radiações- Vaculites sistêmicas	<ul style="list-style-type: none">• MEDICAÇÃO<ul style="list-style-type: none">- Preparados digitálicos- Diuréticos- Catecolaminas- Estrogénios- Danazol- AINES- Neuroléticos• OBSTRUÇÃO DO CÓLON• DOENÇAS HEMATOLÓGICAS• ABUSO DE COCAINA
---	---

ção vascular. Nos doentes de tipo I, com formas transitórias benignas, ocorrem dores ligeiras na quadrante inferior esquerdo com diarreia sanguinolenta. A hemorragia é usualmente de pequena intensidade, não exigindo transfusões. Por vezes, existe urgência na defecação, assim como náuseas e vômitos. O exame físico revela hipersensibilidade dolorosa na área do segmento intestinal afectado. É usual existir febre, de pequeno grau. Nos doentes com colite isquêmica de tipo II, felizmente bem menos frequentes, surgem sinais e sintomas de abdómen agudo com dor abdominal severa e defesa muscular. É a forma dita gangrenosa, que exige cirurgia urgente.

O **diagnóstico diferencial** da colite isquêmica deve fazer-se com as seguintes situações:

- Colite ulcerosa
- Isquemia do delgado
- Doença de Crohn
- Trombose venosa mesentérica
- Colite pseudomembranosa
- Volvo da sigmóide
- Diverticulite
- Obstrução do cólon
- Hemorragia por diverticulose
- Pancreatite
- Colite infecciosa
- Carcinoma do cólon

O **diagnóstico** da colite isquêmica baseia-se na clínica e nos seguintes estudos:
COLONOSCOPIA COM BIÓPSIAS

É o método ideal para o diagnóstico, devendo realizar-se dentro das primeiras 48 horas de apresentação do doente. A insuflação deve ser mínima para não agravar o déficit do fluxo sanguíneo. Se há suspeita de perfuração ou enfarte, a colonoscopia está contra-indicada. Os achados endoscópicos dependem do timing da observação. As lesões mais precoces consistem em hiperemia da mucosa e ulcerações punctiformes em áreas de mucosa edemaciada. Sinais endoscópicos de hemorragia, ulceração e friabilidade também podem ser detectados, mimetizando quadros de colite ulcerosa. No entanto, na revisão endoscópica ulterior verifica-se que a colite tem uma expressão segmentar.

As biópsias endoscópicas revelam hemorragia da submucosa e edema. A evidência histológica de enfarte da mucosa (“ghost cells”), embora rara, é patognomônica de isquemia. Mais frequentemente observa-se congestão vascular. Há frequentemente perda completa da camada epitelial e distorção das criptas. Um infiltrado inflamatório ligeiro ou moderado é detectado na lamina propria. Dentro de uma semana pode ocorrer reparação das lesões, observando-se então um padrão histológico normal.

EXAMES IMAGIOLÓGICOS

O Rx simples do abdômen é usualmente normal mas pode demonstrar espessamento de pregas ou sinais de “dedadas”. Os exames com bário e a tomografia computadorizada (TC) não são estudos de primeira linha. O clister opaco com duplo contraste substitui a colonoscopia quando esta não pode ser realizada. Uma distribuição lesional segmentar, com ou sem ulcerações, sugere fortemente isquemia. As alterações precoces de exsudação e hemorragia na submucosa resultam em sinais radiológicos típicos, lembrando impressões digitais. Estes sinais não são específicos da colite isquêmica, uma vez que também podem aparecer no sarcoma de Kaposi e no melanoma. O clister opaco está contra-indicado quando existe suspeita de perfuração ou de enfarte intestinal. A TC tem baixa especificidade e não faculta usualmente dados significativos.

ANGIOGRAFIA

A angiografia mesentérica não está indicada na colite isquêmica. Mesmo que evidencie uma lesão vascular, não estabelece de forma conclusiva uma relação de causalidade. Os dados angiográficos raramente se correlacionam com a doença clínica. Terá eventualmente indicação na isquemia do cólon direito e quando se suspeita de envolvimento do intestino delgado.

O **tratamento** da colite isquêmica deve ser conservador e expectante. Na maioria dos doentes, os sintomas e sinais de colite isquêmica começam a desaparecer dentro de 24-48 horas. No tratamento estão incluídas as seguintes medidas:

MEDIDAS GERAIS

Ressuscitação do doente com fluidos. Evitar fármacos que diminuam o débito cardíaco, assim como medicamentos vaso-constritores, designadamente a digoxina. Os laxantes estão contra-indicados. A corticoterapia não tem eficácia.

DIETA

Dieta zero inicial. Às 24 horas, nos casos ligeiros, ingestão de líquidos. Uma dieta normal deve ser diferida até à realização de uma colonoscopia de controlo.

ANTIBIÓTICOS

A antibiótoterapia deve ser individualizada. Está indicada nos doentes bastante afectados, com arrepios e febre, ou que têm uma prótese valvular cardíaca.

ESTUDOS DE FOLLOW-UP

É obrigatória a repetição da colonoscopia ou do clister opaco, para eliminar doenças associadas, nomeadamente diverticulite e cancro do cólon. Em 10-20% dos doentes encontram-se lesões associadas. A lesão isquémica encontra-se quase sempre próxima de um tumor, quando este existe.

CIRURGIA

A colite isquémica tipo I raramente requer cirurgia. Pelo contrário, a colite isquémica tipo II, muito mais rara (cerca de 15-18%), exige quase sempre cirurgia de emergência. Nos casos de colite crónica que não responde à terapêutica médica, ou nas situações que induziram uma estenose sintomática, há necessidade de intervenção cirúrgica electiva.

REFERÊNCIAS

- Hirshberg A, Adar R. *Mesenteric Insufficiency*. In: Wolfe MM(Ed). *Therapy of Digestive Disorders* W.B. Saunders Co 2000: 629- 635.
- Brandt LJ, Smithline AE. *Ischemic Lesions of the Bowel*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. (Eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastro-intestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co 1998: 2009-2023.
- Van Bockel JH, Geelkerken RH, Wasser MN. *Chronic splanchnic ischemia*. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2001; 15 (1): 99-120.
- Greenwald DA, Brandt LJ. *Colonic Ischemia*. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27 (2): 122-128.
- Reinius JB, Brandt LJ, Boley SJ. *Ischemic diseases of the bowel*. *Gastroenterol Clin N Am* 1990; 19: 319-43.
- Brandt LJ, Boley SJ. *Colonic ischemic*. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 203-229.
- Guttormson NL, Buboick MP. *Mortality from ischemic colitis*. *Dis Col Rect* 1989; 32: 469-72.
- Taourel PG, Deneuville M, Pradel JA et al. *Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast-enhanced CT*. *Radiology* 1996; 199: 632-636.
- Boley SJ, Kaley RN, Brandt LJ. *Mesenteric venous thrombosis*. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 183-202.
- Stoney RJ, Cunningham CG. *Acute mesenteric ischemic*. *Surgery* 1993; 114: 489-490.
- Lock G, Scholmerich J. *Non-occlusive mesenteric ischemia*. *Hepato-gastroenterology* 1995; 42: 234-39.
- Boley SJ, Brandt LJ, Veith FJ. et al. *A new provocative test for chronic mesenteric ischemia*. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 888-891.
- Moawad J, Gewertz BL. *Chronic mesenteric ischemia: clinical presentation and diagnosis*. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 357-370.
- Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA, Kozarek RA. *Colonoscopy in ischemic colitis*. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 156-161.
- Nunes ACR, Amaro P, Freitas D et al. *Factores prognósticos de morte na colite isquêmica*. *GE J Port. Gastroenterol* 2001; 8 (2): 121-125.
- Brandt LJ. *Thrombophilia and colon ischemia: Aura popularis?* *Gastroenterology*. 2001 Sep;121(3):724-6.
- Lock G. *Acute intestinal ischaemia*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Feb;15(1):83-98.
- Andrei VE, Schein M, Wise L. *Small bowel ischemia following laparoscopic cholecystectomy*. *Dig Surg*. 1999;16(6):522-4.
- Brandt LJ, Boley SJ. *AGA technical review on intestinal ischemia*. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology*. 2000 May;118(5):954-68.
- Gaubitz M, Domschke W. *Intestinal vasculitis—a diagnostic-therapeutic challenge*. *Z Gastroenterol*. 2000 Feb;38(2):181-92.
- Rha SE, Ha HK, Lee SH, Kim JH, Kim JK, Kim JH, Kim PN, Lee MG, Auh YH. *CT and MR imaging findings of bowel ischemia from various primary causes*. *Radiographics*. 2000 Jan-Feb;20(1):29-42.
- Vicente DC, Kazmers A. *Acute mesenteric ischemia*. *Curr Opin Cardiol*. 1999 Sep;14(5):453-8.
- Schwarz B, Salak N, Hofstotter H, Pajik W, Knotzer H, Mayr A, Hasibeder W. *Intestinal ischemic reperfusion syndrome: pathophysiology, clinical significance, therapy*. *Wien Klin Wochenschr*. 1999 Jul 30;111(14):539-48.
- Haglund U, Bergqvist D. *Intestinal ischemia - the basics*. *Langenbecks Arch Surg*. 1999 Jun;384(3):233-8.
- Kubes P. *The role of adhesion molecules and nitric oxide in intestinal and hepatic ischemia/reperfusion*. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jun;46 Suppl 2:1458-63.
- Hassan HA. *Oral contraceptive-induced mesenteric venous thrombosis with resultant intestinal ischemia*. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Jul;29(1):90-5.
- Alapati SV, Mihos AA. *When to suspect ischemic colitis. Why is this condition so often missed or misdiagnosed?* *Postgrad Med*. 1999 Apr;105(4):177-80, 183-4, 187.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XVI

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

1. Introdução
2. Epidemiologia
3. Factores de Risco
4. Patomorfologia
5. Etiopatogenia
6. Clínica e Diagnóstico
7. Manifestações Extra-Intestinais
8. Tratamento

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn e a colite ulcerosa são doenças inflamatórias crônicas do tracto gastrointestinal, de causa desconhecida. São identificadas e diagnosticadas por um conjunto de dados clínicos, endoscópicos e histológicos. A reação inflamatória da colite ulcerosa está predominantemente confinada à mucosa e à submucosa, mas na doença de Crohn o processo inflamatório invade a parede intestinal, desde a mucosa à serosa. A colite ulcerosa está confinada ao cólon, sendo a colectomia uma terapêutica curativa. Em contraste, a doença de Crohn tem a potencialidade de envolver qualquer segmento do tracto gastrointestinal. A ressecção do segmento inflamado não é curativa, havendo frequentemente recorrência do processo inflamatório após a cirurgia. Apesar destas diferenças de distribuição lesional, não existe um único achado que seja absolutamente exclusivo de uma ou de outra entidade. Além disso, há um grupo de doentes com um quadro clínico e morfológico que se situa entre estas duas doenças. É comum referir que esses doentes têm uma colite indeterminada.

Há um aumento na incidência de doença de Crohn nos parentes próximos de doentes com esta enfermidade. A mesma afirmação é verdadeira para o caso da colite ulcerosa. Este padrão de agregação familiar sugere que existe uma base genética em ambas as enfermidades. Atendendo às semelhanças clínicas e histológicas destas duas doenças, e à base genética que aparentemente compartilham, e considerando que a sua etiologia é desconhecida, entendeu-se descrever a colite ulcerosa e a doença de Crohn no mesmo capítulo, intitulado Doença Inflamatória Intestinal (DII).

2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de DII varia muito em termos geográficos e no seio de distintas populações. A evidência de diferenças entre grupos populacionais e dentro desses grupos, permite extrair conclusões sobre possíveis factores causais.

No quadro seguinte sumariam-se os dados mais salientes da epidemiologia da DII:

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL		
Variável	Colite ulcerosa	Morbus Crohn
• Taxa de incidência (por 100.000)	Países do Norte: 6-12 Países do Sul: 2-8	Países do Norte: 5-7 Países do Sul: 0.1-4
• Tendências temporais na incidência	Variáveis em diferentes áreas geográficas	Aumento de frequência em todo o mundo, com recente tendência para plateau
• Incidência racial	Mais frequente em brancos	Mais frequente em brancos
• Incidência étnica	Mais frequente em judeus	Mais frequente em judeus
• Influência genética	Maior frequência no seio familiar - Antecipação genética	Maior frequência no seio familiar Antecipação genética Putativo locus de susceptibilidade no cromossoma 16
• Efeito do tabaco	Diminui o risco	Aumenta o risco
• Efeito da apendicectomia	Pode baixar o risco	Efeito desconhecido

COMENTÁRIOS

A variação norte-sul na taxa de incidência, à escala mundial, sugere que factores do ambiente jogam um papel importante na patogénese da DII.

Nos últimos tempos, registou-se uma inflexão nas variações geográficas das taxas de incidência. Na Europa, pelo menos, os países do sul tendem a apresentar registos de frequência quase comparáveis aos do norte, desconhecendo-se as razões desta variação.

No tocante às variações temporais da incidência, se na colite ulcerosa os dados são variáveis, o mesmo não sucede na doença de Crohn, evidenciando-se um incremento consistente na sua frequência, provavelmente resultante de factores ambientais.

Na maioria dos estudos, evidencia-se uma distribuição bimodal destas doenças no tocante à idade. A incidência da colite ulcerosa e da doença de Crohn atinge um primeiro pico entre os 15 e os 30 anos de idade, e um segundo pico, mais pequeno, entre os 60 e os 80 anos, neste caso mais consistentemente na doença de Crohn. Sugerem alguns autores que a DII na idade jovem dependeria, em parte, de uma predisposição genética, enquanto que no idoso seria resultado de uma exposição crónica a factores do ambiente.

No tocante ao sexo, não se apuram diferenças de incidência no que respeita à colite ulcerosa. Pelo contrário, a doença de Crohn atinge mais frequentemente a mulher do que o homem com uma relação que varia, consoante os estudos, entre 1:1 até 1.8:1. A raça branca é mais atingida do que outras raças, nomeadamente a asiática. Estudos

em populações migrantes evidenciam que grupos provenientes de áreas de menor risco, acabam por apresentar taxas de incidência comparáveis às do país de acolhimento, sugerindo, uma vez mais, a interferência de factores do ambiente.

A incidência da DII nos judeus é 2-4 vezes superior à de outros grupos étnicos. Contudo, a frequência da doença nos judeus varia consoante as regiões, sugerindo que factores do ambiente modulam a predisposição genética para DII.

Estudos de Sonnenberg et al confirmam um aumento da incidência de DII em populações urbanas v. populações rurais, admitem que as classes sócio-económicas mais desafogadas são mais atingidas e postulam um maior risco de DII em ocupações exercidas em ambientes confinados, em contraste com as ocupações ao ar livre. Esta teoria é consistente com a distribuição geográfica da DII, com maior incidência nos climas dos países do norte, onde as populações passariam menos tempo no ambiente exterior.

3. FACTORES DE RISCO

GENÉTICA

Várias linhas de evidência indicam que factores genéticos estão envolvidos na génese da DII.

Já referimos que os judeus apresentam uma predisposição genética para a DII.

Vários estudos evidenciam que a DII ocorre com mais frequência dentro de agregados familiares. De facto, a ocorrência de DII num membro de uma família, é considerado o mais forte factor individual de risco.

Existe também evidência de que os casos familiares de DII são concordantes em várias características da doença. De facto, Lee e Lennard-Jones, ao seguirem 67 famílias com múltiplos casos de DII, apuraram os seguintes achados: em 27 famílias onde o caso index era de colite ulcerosa, esta desenvolveu-se em 48 membros da família, enquanto que a doença de Crohn só ocorreu em 9 membros. Pelo contrário, em 40 famílias onde o caso index correspondia à doença de Crohn, esta foi identificada em 71 casos adicionais, enquanto que a colite ulcerosa só ocorreu em 18 casos.

Os filhos de doentes com DII desenvolvem a doença em idades mais jovens do que a dos pais, fenómeno designado de antecipação genética. Além disso, a distribuição anatómica e a severidade clínica da doença de Crohn tendem a ser similares dentro dos membros familiares afectados.

Vários estudos referem uma elevada frequência de DII em gémeos mono ou dizigóticos. Se num par de gémeos, um deles adquire, por exemplo, colite ulcerosa, o outro poderá contrair a mesma enfermidade, e não a doença de Crohn. Esta regra

da concordância só raramente tem sido contrariada.

O papel predominante do sistema imunitário na patogénese da DII chamou a atenção para a possível intervenção dos antígenos HLA na predisposição genética para a DII. Vários estudos encontraram uma associação significativa entre o alelo HLA-DR₂ e a colite ulcerosa, e mais vincadamente nos casos de pancolite. Na doença de Crohn, um estudo de meta-análise apurou uma associação entre esta doença e o HLA-A2. Toyoda et al encontraram uma associação significativa com o HLA-RD1 DQw5.

Hugot et al localizaram um provável locus de susceptibilidade para a doença de Crohn no cromossoma 16. Este locus não estaria relacionado com a colite ulcerosa. Outros locus de susceptibilidade foram identificados nos cromossomas 3, 7 e 12, sugerindo que se trata de duas doenças poligénicas.

FACTORES DO AMBIENTE

Tabaco

O consumo de tabaco é o factor ambiental mais extensamente estudado na DII, tendo-se apurado que os seus efeitos nas duas principais formas de DII são completamente divergentes. Com efeito, o consumo de tabaco diminui o risco de colite ulcerosa, mas aumenta o risco de doença de Crohn. Resultados de uma meta-análise de vários estudos sugerem que o risco de desenvolvimento de colite ulcerosa nos fumadores é de cerca de 40% relativamente aos não fumadores. Esta associação é independente do sexo e do perfil genético.

O consumo de tabaco também tem efeito na evolução da colite ulcerosa: menor índice de hospitalização e diminuição da incidência de “pouchitis” nos doentes submetidos a colectomia.

Em contraste com a colite ulcerosa, o consumo de tabaco duplica a frequência de doença de Crohn, e aumenta a incidência de recidivas (4 vezes mais na mulher).

É importante sublinhar que o risco de desenvolvimento de colite ulcerosa e doença de Crohn em crianças cujos pais fumam, é de duas vezes e cinco vezes mais, respectivamente.

Desconhece-se o mecanismo que afecta a frequência e a evolução da DII nos indivíduos fumadores. Alteração na produção de muco no cólon? Redução do fluxo sanguíneo rectal? Efeito no sistema imunitário?

Contraceptivos orais

Está provado que a utilização de contraceptivos orais aumenta o risco de doença de Crohn. Esse risco é tanto maior, quanto mais longo for o uso desses produtos. Quanto à colite ulcerosa, os dados disponíveis são menos claros. Alguns autores defendem que constituem factor de risco, enquanto que outros não evidenciaram essa possibilidade.

Dieta

Vários factores dietéticos têm sido implicados na patogénese da DII. Alguns estudos concluíram que os doentes de Crohn consumiam mais hidratos de carbono e açúcares refinados, relativamente a grupos de controlo. Outros estudos analisaram o consumo de margarina, café, álcool e dietas ricas em peixe ou frutos e vegetais. Os resultados são inconsistentes e inconclusivos. As metodologias utilizadas têm limitações, pelo que não é possível extrair corolários válidos relativamente à associação entre a dieta e a DII.

Infeção

O vírus do sarampo tem sido incriminado como factor de risco de doença de Crohn, com base em dados epidemiológicos e de biologia molecular. Também a vacina do sarampo foi apontada como factor de risco. No entanto, estudos prospectivos recentes não confirmam essa associação. Permanece incerto o papel deste vírus na DII.

Vários outros agentes infecciosos têm sido implicados na patogénese da DII: *Escherichia coli*, *Mycobacterium paratuberculosis*, e outros microorganismos. É um campo de pesquisa que tem suscitado ultimamente muita atenção, mercê dos avanços técnicos no âmbito da biologia molecular.

Miscelânea

O aleitamento materno conferiria protecção no desenvolvimento da DII.

Infeções pré-natais na mãe ou infeções pós-partum precoces na criança, representariam factores de risco.

A apendicectomia protegeria contra o desenvolvimento da colite ulcerosa. Se se confirmar esta sugestão de alguns autores, é pertinente especular sobre o efeito terapêutico da apendicectomia no doente atingido por colite ulcerosa.

4. PATOMORFOLOGIA

DOENÇA DE CROHN

Aspecto macroscópico

A observação de uma peça de ressecção intestinal evidencia uma consistência endurecida, distorsão e aderências fibrinosas, inflamatórias e fibrosas na serosa. Podem observar-se abscessos pericólicos ou mesentéricos, fístulas e aderências. Os gânglios linfáticos mesentéricos estão hipertrofiados. Seccionando a parede intestinal, verifica-se que se encontra espessada, pálida e fibrótica. A espessura pode atingir 15 mm. A mucosa apresenta um aspecto variegado, desde uma aparência quase normal, até ulcerações lineares ou punctiformes, ou áreas ulceradas confluentes. Uma caracterís-

tica peculiar é a observação de zonas indemnes intervalando com áreas lesionadas. Nas zonas intestinais adjacentes, relativamente não afectadas, podem identificar-se lesões macroscópicas iniciais, designadamente úlceras aftóides e picotado hemorrágico. As lesões descontínuas e assimétricas da parede assumem um aspecto em empedrado muito característico – “cobblestone like”-.

Exame microscópico

Não existem achados histológicos patognomónicos de doença de Crohn. O diagnóstico morfológico apoia-se nas seguintes características:

Granulomas.

Os granulomas epitelióides não caseificados constituem um dos achados mais peculiares da doença. Estão presentes em cerca de 50% dos casos. São constituídos por aglomerados de células epitelióides, macrófagos e linfócitos, localizando-se preferencialmente na lamina propria e na submucosa, podendo ainda ser visualizados em gânglios mesentéricos ou pericólicos, ou envolvendo artérias. Estes granulomas incluem ocasionalmente células gigantes, mas raramente evidenciam necrose central.

Inflamação.

A doença de Crohn é caracterizada por um processo inflamatório transmural. O infiltrado celular inclui linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Nas formas activas existe um aumento dos leucócitos polimorfonucleares. Ao contrário da colite ulcerosa, os abscessos das criptas ocorrem muito raramente. Pode ocorrer a permeação do epitélio das criptas por linfócitos. Em todas as túnicas da parede observam-se agregados linfóides, alguns deles com centros germinativos activos.

Úlceras.

As ulcerações são precedidas de hemorragias focais da mucosa e de erosões superficiais, que ocorrem em associação com agregados focais de macrófagos e trombos plaquetares nos capilares da mucosa. Estas alterações associam-se com úlceras aftóides, que são áreas de destruição de algumas glândulas sob as quais existe uma base inflamatória crónica ou granulomatosa. As úlceras maiores apresentam uma base estreita ou fissurada, e tendem a penetrar através da submucosa. Podem então atingir a túnica muscular, originando fístulas ou abscessos na parede ou nas estruturas vizinhas.

Alterações epiteliais.

O epitélio de superfície pode evidenciar várias alterações que representam a reacção ou adaptação ao processo inflamatório crónico, tendo em vista a reparação e a cicatrização. Na presença de inflamação activa, essas alterações são difíceis de

distinguir de fenómenos de displasia, que aliás pode ocorrer em casos de doença prolongada. Podem também observar-se focos de metaplasia pilórica, depleção de células caliciformes e aumento da população de células endócrinas.

Alterações do tecido conectivo.

A submucosa torna-se espessada por fibrose e agregados linfóides. Há aumento do número e dimensão dos neurónios na submucosa e nos plexos mientéricos. Também aumenta o número de fibras nervosas VIP-érgicas. Desconhece-se o significado destas alterações neurais e neuronais. A muscularis propria apresenta degenerescência focal e fibrose, e a muscularis mucosae pode sofrer hipertrofia significativa, sobretudo nas áreas em reparação.

COLITE ULCEROSA

Aspecto macroscópico

O aspecto macroscópico depende da actividade e da duração da doença. Na doença severa de início agudo (megacólon tóxico), o intestino grosso encontra-se distendido, de parede friável e fina. Mais usualmente a doença está confinada à mucosa, com reacções discretas na submucosa. Em contraste com a doença de Crohn, a parede intestinal não se encontra espessada ou fibrosa, e a serosa tem uma aparência normal. A mucosa superficial caracteriza-se inicialmente por hiperémia e fragilidade capilar. À medida que o processo se agrava, surgem ulcerações irregulares, que se volvem confluentes. Desta forma, vão desaparecendo as pontes mucosas, a superfície da mucosa desnuda-se, restando ilhéus de mucosa residual, hiperémicos, inseridos em áreas de submucosa lisa e inflamada.

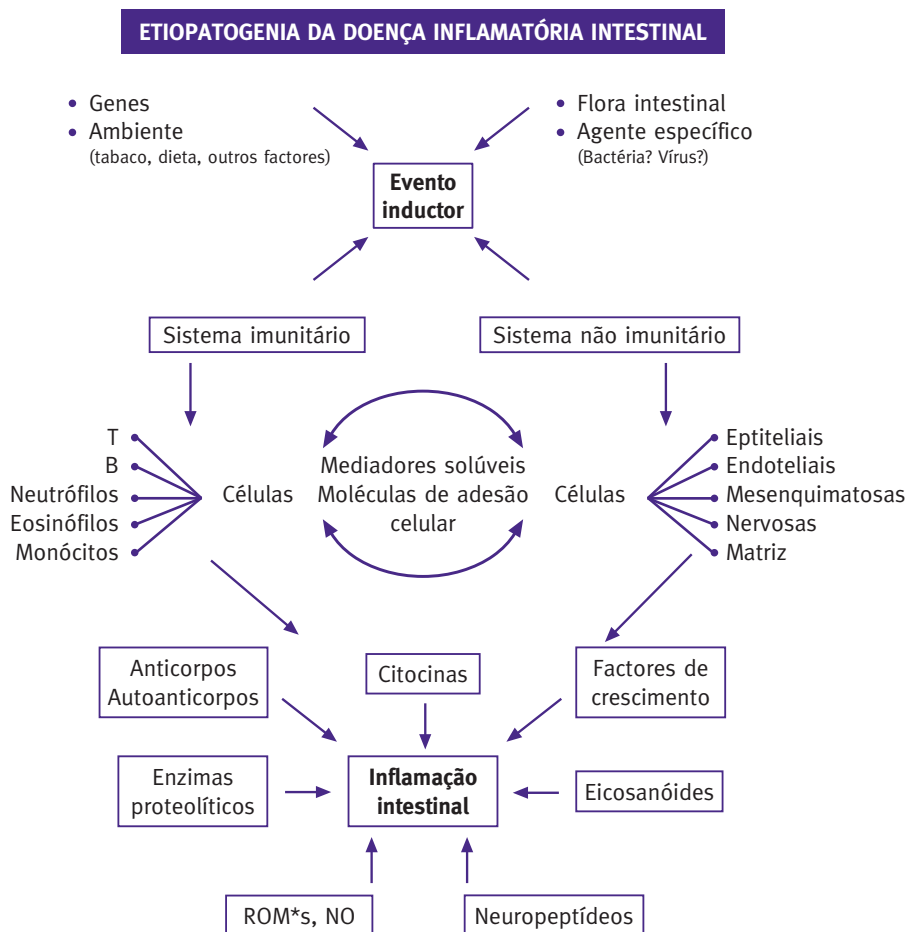
Exame microscópico

As alterações mais precoces da mucosa consistem em trombos plaquetares capilares e erosões epiteliais focais. À medida que o processo avança, a mucosa é infiltrada por células inflamatórias agudas e crónicas, incluindo linfócitos, plasmócitos e leucócitos polimorfonucleares. Um achado típico é o aparecimento de abscessos nas criptas, muito mais evidentes do que na doença de Crohn. Os eosinófilos também são proeminentes, sendo raros os granulomas. Quando a doença regride com a terapêutica adequada, diminui o componente inflamatório e há reparação mucosa das zonas ulceradas. Com o desaparecimento da inflamação aguda, o componente inflamatório crónico pode tornar-se mais pronunciado, verificando-se que os agregados linfóides aparecem mais densos e confluentes. As glândulas encontram-se reduzidas em número e dimensão, estando separadas da muscularis mucosa subjacente (atrofia glandular). Observam-se também alterações epiteliais reactivas: depleção das células calciformes, atipias inflamatórias, metaplasia pilórica e de células de Paneth, assim como displasia ou mesmo carcinoma. O intestino delgado não se encontra directamente envol-

vido na colite ulcerosa. Ocasionalmente, a pancolite severa origina incompetência da válvula ileo-cecal, e inflamação associada do íleon terminal, de baixo grau. A este fenómeno chama-se “backwash ileitis”.

5. ETIOPATOGENIA

Um dos diagramas mais esclarecedores e completos visando enquadrar os múltiplos factores implicados na etiopatogenia da DII, à luz dos conhecimentos actuais, é da autoria de Claudio Fiocchi que nos permitimos adaptar neste texto, pelo seu interesse pedagógico:



ROM - Reactive oxygen metabolites

COMENTÁRIOS

A etiologia da DII permanece desconhecida. Estudos clínicos e laboratoriais sugerem que factores genéticos e ambientais jogam um papel importante na patogénese desta entidade. Por outro lado, estudos imunológicos recentes indicam que a inflamação crónica da mucosa resulta de uma resposta inapropriada do sistema imunitário intestinal a um ou mais antigénios presentes na flora intestinal normal. Há evidência de que as lesões tissulares podem ocorrer em resultado de complexas e dinâmicas interações entre as células imunes e não imunes. De facto, foram parcialmente caracterizados sinais moleculares que consubstanciam a base biológica para essa interacção.

De uma forma esquemática, podemos conceber três tipos de factores na etiopatogenia da DII: factores condicionantes, factores causais ou promotores, e factores mediadores ou moduladores.

No tocante aos factores condicionantes, importa sublinhar sobretudo os factores genéticos e ambientais, já abordados no capítulo dedicado aos factores de risco da DII.

Os estudos genéticos efectuados na DII indicam a ocorrência de várias anomalias, que não são idênticas na colite ulcerosa e na doença de Crohn, como se sublinha no quadro seguinte:

No que respeita aos factores do ambiente, referimos, no capítulo sobre Factores de

ASSOCIAÇÕES GENÉTICAS E IMUNOLÓGICAS DA DII		
Associação	Colite ulcerosa	Doença de Crohn
• HLA-A3	↓	—
• HLA-A9, HLA-B27	—	↓
• HLA-A7, A11	↑	—
• HLA-B12, DR1, DQB1*0501	—	↑ ^b
• HLA-Bw52,-Bw35, DQw1, DPB1*0901	↑ ^a	—
• DR2, DRB1*1502	—↑ ^{a,b}	—
• D4, DRw6	↓ ^{1 a,b}	—
• DRB1*01, *07, *0501, *1302, DRB3*0301	—	↑
• DRB1*03, DQB1*0602 *0603	—	↓
• Cromossomas 3, 7 e 12	Linkage	Linkage
• Cromossoma 16	—	Linkage ^c
• ANCA-positivo	↑	—
• ICAM-1, ANCA-negativo	↑	—
• CAM-1, ANCA-positivo	-	↑

ANCA – anticorpos anti-citoplasmáticos dos neutrófilos

a – doentes japoneses

b – doentes judeus

c – excepto em doentes judeus

ICAM – moléculas de adesão intercelular

Risco, o papel patogénico do tabaco, da dieta, dos contraceptivos orais, e de outros eventuais agentes.

Os factores condicionantes referidos – genéricos e ambientais -, em interacção com agentes promotores, desencadeariam um evento indutor, que dispararia o desenvolvimento e a perpetuação da DII. Postula-se actualmente que a microflora intestinal constitui o principal agente promotor da DII, pelas razões seguintes:

- a) A inflamação é mais frequente em zonas com maior concentração bacteriana;
- b) Bactérias entéricas invadem as úlceras e fístulas da mucosa;
- c) Na DII activa verifica-se uma quebra da tolerância à flora entérica;
- d) A diversão do fluxo fecal diminui a actividade da doença;
- e) O conteúdo intestinal induz recidiva pós-operatória de doença de Crohn no íleo terminal;
- f) Produtos bacterianos purificados podem iniciar e perpetuar a inflamação experimental;
- g) Um ambiente isento de microorganismos atenua ou previne a inflamação em modelos experimentais.

Se parece bem evidente o papel patogénico da flora entérica comensal e dos seus produtos metabólicos, não existe prova de um efeito patogénico directo de um agente infeccioso específico, nomeadamente do *Mycobacterium paratuberculosis* e do vírus do sarampo.

O evento indutor que resultou da interacção de factores condicionantes (genéticos e ambientais) e de factores promotores (flora intestinal), vai desencadear uma complexa e dinâmica reacção nos sistemas imunitário e não imunitário da parede intestinal, que culmina no desenvolvimento da DII.

No que respeita à reacção imunitária, os aspectos mais importantes a sublinhar são os seguintes:

a. Imunidade humoral

Reacção imunológica humoral, com aumento dos anticorpos IgA, IgM e IgG, sobretudo desta. A IgG1 aumenta mais na colite ulcerosa, e a IgG2 na doença de Crohn. Elevada prevalência de pANCA's – perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies – na colite ulcerosa, sobretudo em formas agressivas e nos doentes que desenvolvem quadros de "pouchitis".

b. Imunidade celular

Acentuada activação dos linfócitos B e T, na colite ulcerosa e na doença de Crohn. Nesta última entidade, as células T são resistentes à apoptose, ao contrário do que sucede na colite ulcerosa.

Existe evidência substancial relativamente ao papel essencial desempenhado pelas

células T CD4⁺ na patogénese da DII, e sobretudo na doença de Crohn.

Em resultado do seu estado de activação, as células T sintetizam grande quantidade de citocinas, que directa ou indirectamente contribuem para a expansão e agravamento do processo inflamatório. Na doença de Crohn, essas citocinas são do tipo T-helper-1 (Th1), sendo de salientar o interferão-gama (IFN-gama) e o factor de necrose tumoral (TNF- α). O IFN-gama facilita a activação de macrófagos e a libertação de citocinas pró-inflamatórias – IL-1, IL-6 e TNF- α - que mantêm e expandem a resposta inflamatória local. Também é importante sublinhar que a diferenciação em células Th1 é essencialmente consequência da produção de interleucina-12 pelos macrófagos activados.

Na colite ulcerosa, a expressão da IFN-gama é menor do que na doença de Crohn. Os linfócitos T da colite ulcerosa libertam IL-5, que poderá ser relevante no aumento da imunidade humoral. Pelo contrário, a produção de IL-12 é rara ou não detectável. No entanto, a ideia de que na colite ulcerosa predomina uma resposta tipo Th2, ainda não se encontra comprovada.

Relativamente à imunidade celular não específica, também se encontra alterada na DII. Os doentes com colite ulcerosa e doença de Crohn produzem monócitos em excesso, sendo previsível a sua intervenção na patogénese da DII. Por outro lado, admite-se actualmente que os neutrófilos polimorfonucleares ampliam a inflamação e as lesões tissulares na DII. É menos evidente o papel desempenhado pelos eosinófilos, basófilos e mastócitos.

No tocante ao sistema celular não imunitário, comprovou-se que as células epiteliais, mesenquimatosas, nervosas e endoteliais intervêm na patogénese da DII.

As anomalias detectadas a nível dos sistemas imunitário e não imunitário, expressam-se, em última análise, na elaboração de mediadores da imunoregulação e da inflamação e, por outro lado, na produção de mediadores de cicatrização ou de lesão.

No tocante aos mediadores de imunoregulação – citocinas imunoreguladoras -, está documentado que a IL-2 está intimamente envolvida na patogénese da doença de Crohn, bem como a IL-12 e o IFN-gama. As informações quanto ao papel de outras citocinas imunoreguladoras na DII são limitadas ou inconsistentes.

Quanto às citocinas pró-inflamatórias, encontram-se consistentemente elevadas na DII, quando aferidas na mucosa. É o caso da IL-1, IL-6, TNF- α e eventualmente IL-8.

No que respeita aos mediadores de cicatrização e de lesão – factores de crescimento, eicosanóides, metabolitos do oxigénio e do nitrogénio, e ácidos gordos de cadeia curta – têm sido objecto de investigação no âmbito da patogénese da DII. Numa breve síntese, apurou-se que o TGF- β aumenta na fase activa da DII, enquanto que o TGF- α aumenta na fase de quiescência; que, no tocante aos eicosanóides, a PGE2, o trom-

boxano E2 e o leucotrieno β_4 aumentam significativamente na colite ulcerosa, mas não na doença de Crohn; que se detectam grandes quantidades de radicais livres de oxigênio e de NO na mucosa da colite ulcerosa e do Crohn; e que os enemas de butirato induzem efeito benéfico na colite ulcerosa distal.

6. CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

DOENÇA DE CROHN

CLÍNICA

A apresentação clínica da doença de Crohn é determinada sobretudo pela localização da inflamação intestinal. Há três principais padrões de distribuição da doença: em 40% dos doentes o processo localiza-se no íleo e no cego; em 30% dos casos a doença radica no intestino delgado; e em cerca de 25% a localização confina-se ao cólon. Muito raramente, pode ocorrer afectação da boca, do esófago, estômago e duodeno.

Os sintomas mais característicos são a diarreia (70-90%), a dor abdominal (45-65%) e a perda de peso (65-75%). As manifestações extra-intestinais podem ocorrer em percentagens que podem atingir um terço dos doentes.

Além da análise semiológica dos sintomas e dos sinais clínicos, é importante registar na história clínica os seguintes elementos:

Evolução temporal da doença, pois muitos doentes referem crises sintomáticas periódicas ao longo de anos, antes da consulta médica, ou foram considerados casos de cólon irritável.

Existência de história familiar de DII, circunstância que aumenta marcadamente a probabilidade de doença de Crohn.

Dado que existe uma significativa associação entre a doença de Crohn e a espondilite anquilosante, uma história pessoal ou familiar desta artropatia axial deve suscitar suspeita.

Outra importante informação a obter diz respeito ao consumo de tabaco, o mais fortemente implicado factor ambiental na doença de Crohn.

Na história dietética, deve analisar-se o tipo de alimentação e a natureza de eventuais produtos alimentares que suscitem sintomas de dor, diarreia ou distensão.

Ao avaliar doentes com o diagnóstico de doença de Crohn já estabelecido, o clínico deve tomar nota dos seguintes factos: 1) meios de diagnóstico que foram utilizados; 2) cronicidade e padrão clínico da doença; 3) avaliação das terapêuticas farmacológicas já prescritas, dos seus efeitos e da sua tolerância; (4) registo de

intervenções cirúrgicas realizadas.

Como referimos, a diarreia, a dor abdominal e a perda de peso são os sintomas cardinais:

A *diarreia* é muito frequente, variando as características semiológicas com a localização anatômica da doença. Nos doentes com afectação do cólon, sobretudo com envolvimento rectal, a diarreia pode ser de pequeno volume e associada a urgência e tenesmo. Na doença confinada ao intestino delgado, as fezes são mais volumosas, sem urgência ou tenesmo. Nos doentes com envolvimento severo do íleo terminal ou nos que foram submetidos a ressecção cirúrgica desta zona, a diarreia é secretora ou esteatorreica. Estenoses no intestino delgado podem originar quadros de proliferação bacteriana com desconjugação dos sais biliares e má absorção de gorduras. Finalmente, as fistulas internas podem originar diarreia, ou por colonização bacteriana do intestino delgado (fístula enterocólica), ou por “bypass” de longos segmentos de superfície de absorção (fístula enteroentérica).

A localização e as características da *dor* correlacionam-se frequentemente com a localização da doença. Um padrão comum é a dor tipo cólica no flanco direito, nas situações de ileocolite. A dor ocorre usualmente após as refeições, estando provavelmente relacionada com obstrução parcial intermitente numa zona intestinal estenosada. Nestas circunstâncias, a dor pode acompanhar-se de distensão, náuseas e vômitos. A dor visceral pode resultar de inflamação da serosa, observada nas formas transmuralis da doença.

A *perda de peso* de grau significativo ocorre na maioria dos doentes com esta enfermidade. Nalguns casos resulta de um processo de má absorção, mas na maioria dos doentes é devida a diminuição da ingestão de alimentos, por anorexia, ou porque a alimentação desperta dor ou diarreia.

A doença do cólon – colite de Crohn – associa-se a frequência elevada de rectorragias e envolvimento perianal, mas a uma baixa incidência de fistulas internas e obstrução. Pelo contrário, a doença confinada ao intestino delgado, associa-se a baixa incidência de hemorragia e envolvimento perianal, mas a maior frequência de obstrução.

Na maioria dos doentes, os sinais físicos de doença de Crohn são discretos. Pode existir febrícula, ou picos febris na vigência de complicações. Anemia, glossite e lesões aftosas na cavidade oral, são possíveis achados no exame físico. O depauperamento, a evidência de desidratação e a taquicardia indicam claramente a necessidade de hospitalização.

No exame abdominal, a anomalia mais comum é a presença de sensibilidade dolo-

rosa na área intestinal inflamada, usualmente no flanco direito, onde eventualmente se palpa uma massa por adesão de ansas intestinais e do mesentério. Devem ser inspeccionadas cicatrizes de cirurgias prévias. O exame anorectal pode revelar doença de Crohn perianal traduzida em lacerações da pele de tom violáceo, ou em fissuras anais, ou em fístulas perianais e abscessos. A estenose anal é outro eventual achado.

DIAGNÓSTICO

Imagiologia

O Rx do abdómen sem preparação deve ser requisitado na avaliação das formas agudas de doença de Crohn. Pode evidenciar sinais de obstrução do intestino delgado, com vários níveis líquidos, deslocamento de ansas intestinais sugerindo um processo inflamatório na fossa ilíaca direita, e inflamação do cólon com edema da mucosa e espessamento da parede. É importante para detectar evidência de sacroileíte ou espondilite anquilosante. Pode também ser útil na suspeita de megacólon tóxico ou de perfuração. Neste caso deve solicitar-se também Rx do tórax. A detecção de perfuração localizada exige o recurso a TAC ou Ressonância Magnética (RM).

É essencial estudar radiologicamente o intestino delgado por enteroclise ou trânsito seriado. O exame por enteroclise faculta informação mais completa, relativamente à extensão das lesões, ao comprimento dos segmentos atingidos, ao grau de obstrução (natureza inflamatória ou fibrótica?) e à possibilidade de existência de complicações, designadamente fístulas.

O clister opaco com duplo contraste evidencia a extensão e a actividade da colite de Crohn, tendo a vantagem sobre a colonoscopia de avaliar melhor a rigidez da parede, o edema da submucosa, pseudodivertículos e fistulizações, podendo também facultar dados sobre o íleo distal. Além disso é um método não invasivo e bem tolerado.

A tomografia computadorizada (TAC) pode ser importante na avaliação de doentes com Crohn. Embora não detecte lesões da mucosa, pode demonstrar acentuado espessamento transmural e complicações extra-murais. Fístulas e abscessos podem ser identificados por esta técnica. A TAC é superior à RM na avaliação da doença de Crohn intra-abdominal, mas a RM tem evidenciado superioridade na evidenciação de lesões pélvicas, designadamente abscessos isquiorectais e fístulas perirectais.

Endoscopia

A avaliação endoscópica da mucosa intestinal complementada com biópsias dirigidas, é um exame indispensável no diagnóstico da doença de Crohn e na definição da sua

actividade e extensão. A ileocolonosopia permite a observação macroscópica do cólon e da mucosa ileal com colheita de biópsias para identificação das características histopatológicas da doença de Crohn, referidas em capítulo anterior. Se existem estenoses ou aderências múltiplas, a colonoscopia pode estar comprometida. Na doença de Crohn o recto encontra-se normalmente poupado, ao contrário do que sucede na colite ulcerosa. Apesar disso, devem ser colhidas biópsias a nível rectal, para detecção dos granulomas típicos da doença de Crohn.

A realização de um estudo endoscópico do tracto digestivo alto é obrigatória, quando há suspeita de envolvimento desta área do tubo digestivo.

Se há sinais clínicos, ecográficos e bioquímicos suspeitos de colangite esclerosante, impõe-se a realização de CPRE.

Laboratório

Os dados laboratoriais podem ser muito úteis no âmbito da doença de Crohn pelas seguintes razões: contribuição para o diagnóstico, avaliação do grau de actividade lesional, eliminação de outras possíveis causas das queixas clínicas e apuramento sobre deficiências resultantes de má absorção ou de ingestão alimentar precária.

Na face activa da doença de Crohn, devem ser solicitados os seguintes estudos:

- Hemograma com plaquetas;
- Siderémia e ferritina sérica;
- Níveis séricos do folato, vit. B₁₂, zinco, cálcio, selénio e magnésio;
- Provas funcionais hepáticas;
- VS, proteína C reactiva, orosomucóide;
- Coproculturas (três vezes), incluindo detecção da toxina do *Clostridium difficile*;
- Títulos séricos dos anticorpos da Yersinia;
- Níveis fecais de calprotectina, para predição de recorrência clínica;
- Anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA);
- Anticorpo anti-citoplasmático dos neutrófilos (pANCA);
- Eventualmente estudo radioisotópico com leucócitos marcados pelo ¹¹¹Indium.

Além do pANCA e do ASCA, outros anticorpos têm sido estudados como “marcadores” da DII, conforme o quadro seguinte:

Na população adulta, o ANCA na colite ulcerosa tem os seguintes valores de especificidade, sensibilidade e valor preditivo positivo: 85%, 65%, 74%, respectivamente.

Na população adulta, o ASCA na doença de Crohn tem os seguintes valores de espe-

ANTICORPOS “MARCADORES” DA DII				
Anticorpo	Crohn	Colite ulcerosa	Correlação com actividade da doença	Agregação familiar
• pANCA	±	+++	+++	±
• ASCA	+++	–	–	+
• PAB	++	–	–	–
• AEA-15	+++	+	–	?
• AECA	+	++	+	–
• Linfocitotóxico	++	+	–	+
• Anti-epitelial	+	++	–	+
• Anti-p40	–	+++	±	?

PAB - pancreatic autoantibody AECA - anti-endothelial cell antibody

AEA-15 - antierythrocyte antibody Anti-p40 - anti-epithelial autoantibody

cificidade, sensibilidade e valor preditivo positivo: 88%, 61% e 89%, respectivamente.

COMPLICAÇÕES LOCAIS

A doença de Crohn apresenta frequentemente, na sua historia natural, várias complicações locais, que passamos a indicar:

Obstrução intestinal

Fistulas:

Enterocutâneas

Enteroenterais

Coloenterais

Vaginais e urinárias

Abcessos:

Pericólicos

Abcesso do psoas

Abcesso hepático

Perfuração livre

Hemorragia aguda

Manifestações urinárias:

Fistulas

Obstrução ureteral

- Litíase renal
- Dilatação tóxica na colite de Crohn
- Doença perianal *
 - Fissuras, ulcerações
 - Abcessos perirectais
 - Fístulas
 - Hemorróides
 - Prolapso rectal

A incidência de fissuras e fístulas perianais atinge os 25% nos doentes com enterite regional, ultrapassando os 60% nos casos de envolvimento predominante do cólon. Quando a região rectosigmoideia está abrangida pelo processo, a incidência aproxima-se dos 100%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Há múltiplas entidades clínicas que devem ser ponderadas quando se equaciona o diagnóstico de doença de Crohn, porque apresentam quadros clínicos sobreponíveis ou muito parecidos. Há dois grandes grupos de patologias que podem ser confundíveis com a doença de Crohn; (1) processos inflamatórios em órgãos adjacentes ou gânglios linfáticos, produzindo dor no flanco direito sugestiva de ileíte de Crohn; (2) doenças neoplásicas, vasculares, infecciosas, infiltrativas ou outras, que envolvem o intestino delgado e induzem um quadro clínico e radiológico que mimetiza a enterite regional:

Processos inflamatórios

- Apendicite aguda e abcesso apendicular
- Diverticulite cecal
- Anomalias tubo-ováricas:
 - Doença inflamatória pélvica
 - Gravidez ectópica
 - Quistos/tumores do ovário
 - Endometriose

Neoplasias

- Carcinoma do cego
- Linfosarcoma do jejuno, íleo ou cego

Doenças vasculares

Ileíte isquêmica (contraceptivos orais)
Vasculites sistêmicas (Lupus, Behçet, etc.)
Enterite rádica

Doenças infecciosas

Tuberculose ileocecal
Amibíase
Infecção por Yersínia

Outras doenças

Jeunoileite ulcerosa crônica não granulomatosa
Gastroenterite eosinofílica
Amiloidose

Quando a doença de Crohn atinge preponderantemente o cólon (colite de Crohn), deve estabelecer-se o diagnóstico diferencial com colites infecciosas (amibíase, Shigella, C. difficile, Salmonella, Campylobacter jejuni, Chlamydia trachomatis), e com a colite ulcerosa idiopática.

São os seguintes os elementos de ordem clínica, radiológica e histopatológica que devem ser valorizados no diagnóstico diferencial entre doença de Crohn e colite ulcerosa:

HISTÓRIA NATURAL

Dada a sua natureza proteiforme, a doença de Crohn, em termos de severidade, não se correlaciona com a extensão do desenvolvimento lesional. Existem nesta doença essencialmente três padrões clínicos: inflamatório, estenótico e fistulizante. São estes

(1) Diferenças Clínicas		
	Colite de Crohn ↓	Colite ulcerosa ↓
• Hemorragia	Rara	Comum
• Dor abdominal	Comum	Rara
• Lesão rectal	50%	95%
• Lesões perianais	Comuns	Raras
• Fístulas	Podem ocorrer	Raras
• Dilatação tóxica	Rara	Ocasional
• Recorrência pós-cirurgia	Comum	Rara

(2) Complicações

	Colite de Crohn ↓	Colite ulcerosa ↓
<ul style="list-style-type: none"> • Doença anal • Dilatação tóxica • Perfuração • Cancerização • Estenose • Fístula interna • Hemorragia severa • Obstrução intestinal • Colelitíase • Complicações renais • Recorrência pós-colectomia 	<p>Mais frequente</p> <p>Infrequente</p> <p>Rara</p> <p>Menor risco</p> <p>Mais frequente</p> <p>Mais frequente</p> <p>Ocasional</p> <p>Mais frequente</p> <p>Mais frequente</p> <p>Mais frequente</p> <p>Sim</p>	<p>Raro</p> <p>Mais frequente</p> <p>Mais frequente</p> <p>Maior risco</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Mais frequente</p> <p>Rara</p> <p>?</p> <p>Raro</p> <p>Não</p>

(3) Diferenças radiológicas

	Colite de Crohn ↓	Colite ulcerosa ↓
<ul style="list-style-type: none"> • Recto • Distribuição • Fístula interna • Estenoses • Simetria 	<p>Frequentemente normal</p> <p>Segmentar</p> <p>Pode ocorrer</p> <p>Frequentes</p> <p>Lesões assimétricas</p>	<p>Usualmente envolvido</p> <p>Contínua</p> <p>Rara</p> <p>Raras</p> <p>Usualmente simétricas</p>

(4) Diferenças patomorfológicas

	Colite de Crohn ↓	Colite ulcerosa ↓
<ul style="list-style-type: none"> • Macroscopia <ul style="list-style-type: none"> Distribuição Recto Fístula Espessamento parietal Mucosa • Microscopia <ul style="list-style-type: none"> Inflamação Granulomas Células caliciformes Microabcessos nas criptas 	<p>Segmentar</p> <p>Normal (50%)</p> <p>Pode ocorrer</p> <p>Pode ocorrer</p> <p>Tipo empedrado (cobblestone)</p> <p>Transmural</p> <p>Frequentemente presentes</p> <p>Usualmente preservadas</p> <p>Raro</p>	<p>Contínua</p> <p>Envolvido (95%)</p> <p>Rara</p> <p>Não</p> <p>Difusamente granulosa, hemorrágica e ulcerada</p> <p>Mucosa / submucosa</p> <p>Não</p> <p>Depleção</p> <p>Frequente</p>

padrões que determinam, em grande parte, a evolução da doença e a natureza das complicações.

O curso clínico da doença de Crohn é frequentemente errático. Anos de recidivas frequentes podem ser seguidos de anos de completa remissão. Num estudo realizado por Munkolm et al, em 373 doentes seguidos durante um período médio de 8.5 anos, esses autores apuraram, mediante uma análise de Markov, que um doente com um processo activo tinha 70-80% de probabilidade de ter uma doença activa no ano seguinte. E que 80% dos doentes em remissão, permaneceriam nesse estado durante o ano seguinte. Ao longo de um período de 4 anos, 25% dos doentes apresentavam uma doença persistentemente activa, 22% estavam em remissão, e 53% tinham um curso da doença que flutuava entre anos de remissão e anos de exacerbação. Essa evolução não era afectada pelo modo inicial de tratamento, idade, sexo, tempo entre o início das queixas e o diagnóstico, localização da doença ou natureza dos sintomas.

Vários estudos evidenciaram que nos doentes com envolvimento do intestino delgado, era mais provável um padrão de doença obstrutiva (fibroestenótica), ao passo que nos casos de afectação do cólon eram mais frequentes a inflamação e a hemorragia. Além disso, 16-26% de todos os doentes de Crohn desenvolvem fístulas transmurais ou abscessos, independentemente da localização anatómica da lesão.

Muitos doentes necessitam de cirurgia ao longo da história natural da doença de Crohn. Essa percentagem de intervenção cirúrgica chega a atingir 74% nalgumas séries. Quanto mais jovem a idade de começo da doença, maior a probabilidade de recurso à cirurgia.

É elevada a recorrência pós-cirurgia. Nos doentes submetidos a ressecção ileal, a recidiva tende a ocorrer próximo da anastomose ileocólica. A frequência exacta de recorrência após cirurgia, depende da definição de recorrência. Se esta é definida como necessidade de nova intervenção cirúrgica, 25-38% dos doentes apresentam uma recidiva dentro de 5 anos, e 40-70% recidivam no prazo de 15 anos. Nos doentes submetidos a uma segunda intervenção, cerca de 37% requerem uma terceira. Por outro lado, a evidência endoscópica de recorrência acontece em 90% dos doentes, um ano após a cirurgia.

COLITE ULCEROSA

CLÍNICA

Os principais sintomas da colite ulcerosa incluem diarreia, rectorragias, mucorreia e dor abdominal. O complexo sintomático varia de acordo com a extensão da doença,

mas em geral a severidade dos sintomas correlaciona-se com a severidade da doença.

Por vezes o início da doença é insidioso e lento, outras vezes é agudo, simulando uma etiologia infecciosa. Não raramente, o episódio de colite ulcerosa é precedido de uma infecção comprovada (por ex. *Salmonella* ou *Campylobacter*). Outra forma de apresentação é uma história de episódios intermitentes de diarreia e hemorragia, de tal forma discretos que não induziram a consulta médica.

Nos doentes com proctite hemorrágica, isto é, doença confinada ao recto, há passagem de sangue vivo, misturado ou não com fezes, frequentemente acompanhado de muco sanguinolento. Se a doença se estende em sentido proximal, pode ocorrer diarreia sanguinolenta significativa, sendo pouco usual a passagem de coágulos. Quando a doença é severa, há emissão de fezes líquidas contendo sangue, pús e resíduos fecais.

A maioria dos doentes com colite ulcerosa activa apresentam diarreia, que pode ser nocturna. É frequente a diarreia pós-prandial, assim como a urgência, com sensação de evacuação incompleta, sobretudo quando o recto está severamente atingido. Por vezes ocorre incontinência fecal. A diarreia acompanha-se habitualmente de sangue, muco e pús.

Na maioria dos doentes com colite ulcerosa, a dor não é o sintoma proeminente. Existe um vago desconforto no abdómen inferior, moedouro na fossa ilíaca esquerda ou cólica ligeira na parte central do abdómen. Nas crises severas, a dor pode ser muito intensa.

Outros sintomas podem ocorrer na fase activa da doença: anorexia, náuseas ou vômitos. A perda de peso e a hipoalbuminémia podem ser acentuadas. Nos ataques severos, existe febre. Os doentes podem ter sintomas resultantes de anemia, designadamente fadiga, dificuldades respiratórias e edema maleolar.

Nos doentes com formas ligeiras ou moderadas de colite ulcerosa, o exame físico pode não revelar alterações significativas. Nos episódios severos, o doente aparece prostrado, emagrecido, anemiado, febril e desidratado. O abdómen pode estar distendido e timpanizado, o cólon é sensível à palpação e há diminuição dos ruídos auscultatórios. Podem detectar-se sinais de manifestações extra-intestinais.

A severidade da colite ulcerosa pode avaliar-se com base em critérios clínicos, endoscópicos e laboratoriais:

Critérios clínicos

Forma ligeira - menos de quatro dejectões/dia, com ou sem sangue, sem distúrbios sistémicos e com velocidade de sedimentação normal.

Forma moderada – mais de quatro dejetos/dia, com distúrbios sistêmicos mínimos.

Forma severa – mais de seis dejetos/dia, com sangue, com evidência de distúrbios sistêmicos: febre, taquicardia, anemia e VS >30.

Critérios endoscópicos

- 0 – Mucosa normal
- 1 – Perda do padrão vascular
- 2 – Mucosa granulosa, não friável
- 3 – Friabilidade da mucosa
- 4 – Hemorragia espontânea, ulceração

Critérios laboratoriais

Dados laboratoriais que indicam actividade lesional: Proteína C reactiva ↑, Plaquetas ↑, VS ↑, Hemoglobina ↓ e Albumina ↓. A leucitose não é um indicador fidedigno na medida em que pode resultar da corticoterapia.

DIAGNÓSTICO.

O diagnóstico da colite ulcerosa baseia-se na história clínica, no exame de fezes, no exame endoscópico e na avaliação histológica das biópsias do recto e do cólon. Os estudos radiológicos também podem revelar-se úteis.

Análise de fezes

As amostras de fezes de doentes com colite ulcerosa contêm glóbulos de pús, hemácias e frequentemente eosinófilos. As culturas de rotina devem excluir infecções por *Salmonella* e *Shigella*; são necessárias culturas especiais para eliminar a hipótese de infecção por *Campylobacter*, *C. difficile* e *Yersinia*. Deve excluir-se a presença de toxina do *C. difficile*. Por outro lado, o exame a fresco deve excluir a presença de amebas e em certos casos é importante a realização de culturas especiais para detecção de gonococos e da *Chlamydia*. Também é de considerar a hipótese de uma infecção pelo *E. Coli* 0157:H7 nos processos de início agudo.

Endoscopia

A colonoscopia é um exame essencial no estudo do doente com colite ulcerosa. Os sinais precoces desta doença traduzem-se em hiperémia e edema da mucosa, com perda do padrão vascular. Nas formas mais severas de colite ulcerosa, a mucosa assume um aspecto granuloso e friável ao toque, acabando por apresentar hemorragias espontâneas e ulcerações. O padrão lesional é difuso, ao contrário do que se observa na doença de Crohn. Nos doentes com processos de longa evolução, podem observar-se pseudopólipos. Após a remissão, a mucosa aparece pálida e atrofiada.

A colonoscopia é também importante para definir a extensão do processo lesional.

Devem ser obtidas múltiplas biópsias ao longo da observação para confirmação do diagnóstico, sobretudo se há dúvida relativamente à existência de Morbus Crohn. Na maioria dos doentes, a colonoscopia para confirmação do diagnóstico e determinação da extensão lesional deve realizar-se quando a doença activa foi controlada. A primeira observação endoscópica pode consistir somente na realização de rectoscopia ou pansigmoidoscopia. A colonoscopia é também essencial para rastreio do cancro e para avaliação de estenoses e pólipos.

Imagiologia

Nos doentes com episódios severos de colite ulcerosa deve realizar-se uma radiografia simples do abdómen, pois permite detectar vários sinais importantes: edema e irregularidade da parede cólica, espessamento da parede intestinal, ilhéus de mucosa, distensão do intestino delgado e dilatação do colédoco.

O clister opaco com duplo contraste pode revelar: mucosa granulosa, irregularidade dos contornos da mucosa, espessamento da parede, ulcerações, edema e espessamento ou perda das haustras, encurtamento e estreitamento do cólon, com alargamento do espaço pré-sagrado.

Laboratório

Os dados laboratoriais têm interesse para avaliação do grau de actividade da doença e para documentar anomalias hematológicas ou bioquímicas. Devem ser solicitados os seguintes exames:

- Hemograma com plaquetas
- Siderémia, ferritina sérica
- K, albumina, imunoglobulinas séricas
- Provas hepáticas
- Proteína C reactiva, VS

COMPLICAÇÕES LOCAIS

Na evolução de um processo de colite ulcerosa podem ocorrer as seguintes complicações locais:

Lesões perianais, idênticas às da doença de Crohn, no entanto com menos frequência;

Hemorragia massiva

Perfuração

Dilatação aguda (megacólon tóxico)

Estenoses

Pseudopólipos

Carcinoma do cólon, cujo risco aumenta com a duração da doença e com a sua extensão.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da colite ulcerosa deve fazer-se com:

- Doença de Crohn do cólon
- Colite isquémica
- Colite rádica
- Colite microscópica
- Colite colagénica
- Colite por drogas
- Colite infecciosa
 - C. difficile
 - Salmonella
 - Shigella
 - Campylobacter
 - E. coli: 0157:H7
 - Yersínia
 - Amibíase
 - Esquistossomíase
 - Citomegalovírus e Herpes simplex
 - Proctite sexualmente transmitida (gonorreia, chlamydia, lymphogranuloma)
- Cólon irritável
- Pólipos e tumores colorectais
- Úlcera solitária do recto
- Doença diverticular do cólon

HISTÓRIA NATURAL

A maioria dos doentes com colite ulcerosa (80%) têm episódios intermitentes da doença, mas a duração da remissão varia consideravelmente desde algumas semanas a muitos anos. Cerca de 10-15% apresentam uma evolução contínua crónica, enquanto que os restantes têm um episódio inicial severo que requer colectomia urgente.

A extensão da doença determina em parte a severidade e a evolução do processo. Nos doentes com colite extensa ou total, as crises tendem a ser mais severas e a taxa de colectomia é mais elevada.

Os doentes com proctite, isto é, doença limitada ao recto, têm em geral uma evolução benigna, mas muitos deles desenvolvem lesões mais extensas com o tempo. Nalguns doentes a qualidade de vida encontra-se bastante afectada. Os episódios

agudos são particularmente limitativos de uma vida normal. O apoio clínico e psicológico é muito importante.

A mortalidade por colite ulcerosa diminuiu drasticamente com a introdução da corticoterapia e a terapêutica de manutenção com aminosalicilatos. Actualmente é inferior a 2%, uma taxa que engloba a colectomia por urgência.

7. MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

A colite ulcerosa e a doença de Crohn associam-se a múltiplas manifestações extra-intestinais, indicadas no quadro seguinte:

8. TRATAMENTO

A doença de Crohn e a colite ulcerosa compreendem uma série de desordens inflamatórias idiopáticas e heterogêneas, resultantes, segundo se postula, de uma activação crónica da cascata imunoinflamatória em indivíduos geneticamente susceptíveis.

As modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento da DII actuam em vários pon-

COMPLICAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS NA DII		
Complicações	Colite ulcerosa %	Doença de Crohn %
• Artropatia aguda	10 – 15	15 – 20
• Sacroileíte	9 – 11	9 – 11
• Espondilite anquilosante	1 – 3	3 – 5
• Complicações oculares	5 – 15	5 – 15
• Eritema nodoso	10 – 15	15
• Pioderma gangrenosum	1 – 2	1 – 2
• Colangite esclerosante primária	2 – 8	1
• Coledocolitíase	–	15 – 30
• Nefrolitíase	–	5 – 10
• Amiloidose	–	Rara

tos das vias imunológica e inflamatória. Embora as terapêuticas tradicionais, englobando os aminosalicilatos e os corticosteróides, continuem a ser fármacos de primeira linha, os imunomoduladores, designadamente a azatioprina e a 6-mercaptopurina têm demonstrado crescente utilidade no contexto da resistência ou da dependência à corticoterapia. Além disso, a profilaxia pós-operatória com certos antibióticos, aminosalicilatos ou imunomoduladores pode ser benéfica na prevenção de recorrências em doentes de Crohn submetidos a intervenção cirúrgica. Por outro lado, agentes imunossuppressores previamente reservados à transplantação de órgãos, têm sido ensaiados na DII, com resultados promissores. Finalmente, os avanços na tecnologia da engenharia molecular, têm conduzido ao advento de uma nova classe de terapêuticas biológicas, que poderão ser muito úteis em certos sub-grupos de doentes.

A terapêutica da DII engloba a abordagem dos seguintes tópicos: terapêutica farmacológica, suporte nutricional e sintomático, e terapêutica cirúrgica.

A. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Utilizam-se actualmente no tratamento da DII os seguintes fármacos:

Aminosalicilatos

Corticóides

Imunomoduladores e imunossuppressores

Antibióticos

Novas terapêuticas emergentes

A1. Aminosalicilatos

No quadro seguinte, apresentam-se os aminosalicilatos actualmente disponíveis, em termos de preparação, formulação, local de libertação e posologia:

COMENTÁRIOS

Permanece pouco claro o mecanismo de acção da sulfasalazina e dos compostos dele derivados (5-ASA). Inibem a cascata do ácido araquidónico e a produção de radicais livres de oxigénio. Por outro lado, inibem a função dos linfócitos e dos monócitos, assim como a produção de imunoglobulinas. Mais recentemente, apurou-se que a sulfasalazina inibe a produção de IL-1 e do factor nuclear NFkB.

A sulfasalazina tem mais efeitos secundários do que os seus derivados 5-ASA, pelo

AMINOSALICILATOS NA DII			
Preparação	Formulação	Libertação	Posologia
• Agentes orais			
<i>Ligação Azo</i>			
Sulfasalazina (500 mgr)	Sulfapiridina 5-ASA*	Cólon	3-6 gr/dia (fase aguda)
Olsalazina (250 mgr)	5-ASA = 5-ASA	Cólon	1-3 gr/dia
Balsalazida (750 mgr)	Aminobenzoil-alanina + 5-ASA	Cólon	6 gr/dia
<i>Libertação retardada</i>			
Mesalamina			
Asacol, 400 e 800 mgr	Eudragit S (pH7)	Ileo distal/cólon	2.4-4.8 gr/d (aguda) 0.8-4.8 gr/d (manut.)
Salofalk, Claversal, 250 e 500 mgr	Eudragit L (pH6)	Ileo-cólon	1.5-3 gr/d (aguda) 0.75-3 gr/d (manut.)
<i>Libertação sustentada</i>			
Mesalamina			
Pentasa, 250, 500, 1000 mgr	Etilcelulose (grânulos)	Estômago-cólon	2-4 gr/d (aguda) 1.5-4 gr/d (manut.)
• Agentes rectais			
Mesalamina supositórios (400, 500, 1000 mgr)		Recto	1-1.5 gr/d (aguda) 0.5-1 gr/d (manut.)
Mesalamina enema (1, 4 gr)	Suspensão de 60 e 100 m	Recto-flexura esplênica	1-4 gr/d (aguda) 1 gr/d - 3 vezes por semana (manut.)

* 5-ASA – 5-aminosalicylic acid

que estes são mais frequentemente prescritos.

A experiência clínica tem demonstrado a eficácia da sulfasalazina ou dos compostos 5-ASA nas formas ligeiras e moderadamente activas de colite ulcerosa, com taxas de resposta de 64-80%, consoante as séries, administrando as posologias indicadas no quadro.

As formulações rectais de mesalamina são muito eficazes no tratamento da colite distal. Os supositórios alcançam os últimos 15-20 cm da mucosa rectal, e os clisteres atingem a flexura esplênica. No âmbito da colite distal, a associação de mesalamina oral e tópica parece ser vantajosa.

Na colite ulcerosa severa, os aminosalicilatos não são eficazes como agentes únicos, não sendo recomendados até à estabilização da situação com corticóides.

Uma das grandes indicações dos aminosalicilatos, é o tratamento de manutenção da colite ulcerosa, no sentido de prevenir recorrências. Ainda não existe consenso quanto à dose “ótima” de manutenção. A sulfasalazina tem sido progressivamente substituída pelos derivados 5-ASA, pelos seus efeitos secundários.

Na doença de Crohn, a eficácia da sulfasalazina é menos evidente do que na colite ulcerosa, quer na fase aguda, quer na manutenção. Pelo contrário, há alguma evidência do benefício das formulações 5-ASA, apesar da heterogeneidade da doença, tanto na fase aguda como na terapêutica de manutenção, se bem que sejam inconsistentes os resultados em termos de prevenção de recorrências. No entanto, a mesalamina evidencia indiscutível benefício na profilaxia de recidivas após intervenção cirúrgica.

A2. Corticóides

Os corticosteróides representam o suporte principal da terapêutica aguda das formas moderadas, severas e fulminantes de colite ulcerosa e das formas activas moderadas a severas da doença de Crohn. São ineficazes na manutenção da remissão, quer na colite ulcerosa, quer no Morbus Crohn.

Os corticosteróides orais sistémicos, designadamente a prednisona e a prednisolona, em administração diária, com posologias entre 20-60 mgr, são eficazes no tratamento de formas moderadamente severas de colite ulcerosa. No entanto, não são efectivos nem estão indicados na prevenção de recidivas.

Os corticosteróides parenterais são indispensáveis no tratamento de doentes hospitalizados com formas severas ou fulminantes de colite ulcerosa. Não existe evidência de dose-resposta para doses de metilprednisolona superiores a 48 mgr/dia.

Na doença de Crohn, os corticosteróides sistémicos são eficazes nas formas agudas moderadas a severas. As doses recomendadas variam, sendo de sublinhar os bons resultados do European Cooperative Crohn's Disease Study, que utilizou a metilprednisolona na dose inicial de 48 mgr por dia, a qual foi reduzida paulatinamente até 12 mgr durante um período de 6 semanas. Não está demonstrado o benefício da corticoterapia no tratamento de manutenção. Os esteróides parenterais teriam, na doença de Crohn, uma eficácia semelhante à observada na colite ulcerosa.

Além dos corticosteróides sistémicos, utilizam-se também actualmente formulações tópicas e esteróides não sistémicos.

No tocante aos preparados de acção tópica – supositórios, espumas ou enemas -, são úteis no tratamento da proctite ulcerosa ou de colites até à flexura esplénica. Além de terem um papel definitivo no tratamento da colite ulcerosa distal, os esteróides tópicos têm sido associados aos corticosteróides parenterais nas formas severas de colite ulcerosa.

Os chamados esteróides não sistémicos, são glucocorticóides anti-inflamatórios, com menor actividade sistémica do que os corticóides tradicionais. Um deles, o budesonido, numa formulação oral de libertação retardada, evidenciou eficácia superior ao pla-

cebo e muito próxima da prednisolona sistêmica no tratamento da doença de Crohn ileo-cecal. No entanto, em doses baixas não revelou benefício na prevenção de recidivas desta doença.

A3. Imunosupressores e imunomoduladores

São utilizados actualmente na DII os seguintes agentes imunosupressores e imunomoduladores:

- Análogos da purina (6-MP / Azatioprina)
- Metotrexato
- Ciclosporina /Tacrolimus
- Infliximab (anti-TNF- α)

Análogos da purina

A azatioprina e a 6-mercaptopurina (6-MP) têm sido utilizadas no tratamento da DII desde há 25 anos. A azatioprina é rapidamente absorvida e convertida em 6-MP. Estes agentes provavelmente alteram a resposta imunológica através da inibição da actividade das “killer” células naturais e da supressão da função das células T. Dado o seu lento início de acção, estes fármacos estão melhor posicionados na terapêutica de manutenção do que na terapêutica de indução.

Os análogos da purina são geralmente bem tolerados. A pancreatite pode ocorrer em 3-15% dos doentes tratados, usualmente dentro das primeiras semanas de tratamento, mas resolve-se rapidamente com a suspensão do fármaco. Outras potenciais complicações: náusea, febre, rash, hepatite, leucopenia. Há consenso quanto à sua utilidade e inocuidade durante a gravidez.

Na doença de Crohn, estes agentes não têm indicação na fase aguda severa, porque o tempo de indução terapêutica é de cerca de 3 meses. Estão indicados na doença activa crónica, particularmente em doentes esteróide-dependentes. Manifestam alguma eficácia nas fístulas perianais. Têm eficácia comprovada na prevenção de recorrências após terapêutica aguda médica ou cirúrgica.

Na colite ulcerosa, a utilização é similar à da doença de Crohn, embora a eficácia não esteja tão bem estabelecida. Utilizam-se mais frequentemente nas formas de proctite crónica activa/recorrente.

A dose inicial de azatioprina é de 100 mgr/dia (1-2.5 mgr/kg/dia), e a de 6-M é de 50 mgr/dia (1.5 mgr/kg/dia).

Metotrexato

Inibe a dihidrofolato-redutase, de que resulta diminuição da síntese de DNA. Tem propriedades anti-inflamatórias provavelmente relacionadas com a inibição da produção

de IL-1.

É preferentemente administrado por via parenteral, sendo geralmente bem tolerado. Citam-se algumas reacções secundárias, raras: supressão medular, fibrose hepática e pneumonite. Não pode ser utilizado na mulher grávida.

Na doença de Crohn, é eficaz na dose de 25 mgr intramuscular por semana, nas formas crónicas activas, incluindo doentes dependentes da corticoterápia. Não está estabelecida a sua eficácia na colite ulcerosa.

Micofenolato

O micofenolato de mofetil é um imunossupressor correntemente utilizado na transplantação de órgãos.

Na dose usual de 15 mgr/dia, é bem tolerado, ainda que possam ocorrer efeitos secundários: diarreia, vômitos, leucopenia e infecções oportunistas. Em animais, é teratogénico.

Na doença de Crohn, é aparentemente tão eficaz quanto a azatioprina. Pode ser uma opção para os doentes intolerantes aos análogos da purina e ao metotrexato. Ainda não foi estudada a sua eficácia a longo prazo. Na colite ulcerosa ainda não há dados sobre a sua utilidade clínica.

Ciclosporina

É um potente inibidor das células T, via inibição da IL-2. Tem um efeito de acção muito mais rápido do que os análogos da purina.

Tem efeitos secundários: insuficiência renal, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, hipertensão arterial, desequilíbrio electrolítico.

Na doença de Crohn, a evidência quanto à sua eficácia é dúbia. Estudos controlados não comprovam a sua utilidade por via oral. Em estudos não controlados, reclama-se a sua eficácia por via endovenosa. Não estão ainda disponíveis resultados com o tacrolimus (FK 506).

Na colite ulcerosa, a principal indicação é a forma aguda severa não controlada por corticoterápia, como ponte para outras terapêuticas, imunossupressoras e/ou cirurgia. É um fármaco não recomendado em tratamento de manutenção, em face da sua toxicidade.

Infliximab (anti-TNF- α)

Trata-se de um anticorpo monoclonal dirigido contra o TNF- α humano, potente citocina pró-inflamatória produzida pelos macrófagos e linfócitos T.

A tolerância deste agente é em geral boa, a curto prazo, sendo incerta a sua toxicidade a longo prazo.

Na doença de Crohn, revelou-se eficaz e bem tolerado no tratamento das formas agudas e sub-agudas, bem como nas fístulas enterocutâneas. Aguardam-se resultados no âmbito da terapêutica de manutenção, parecendo que infusões repetidas são eficazes

e inócuas. Postula-se, actualmente, que é um fármaco apropriado para servir de ponte para imunossuppressores de actuação mais lenta, nomeadamente os análogos da purina e o metotrexato. Na colite ulcerosa ainda não existe evidência convincente quanto à sua eficácia, embora se pense que possa ter um efeito promissor nas formas severas/fulminantes.

É ministrado em perfusão endovenosa, na dose de 5 mgr/kg, reconstituída com soro fisiológico. No Morbus Crohn activo e severo, o esquema terapêutico comporta uma infusão única; nas formas fistulizantes, ministram-se três perfusões, às 0, 2 e 6 semanas. A duração media de remissão é curta (8-12 semanas), e este tratamento deve ser associado a terapêutica de manutenção com AZA/6 MP ou metotrexato.

A4. Antibióticos

Embora os agentes microbianos tenham sido repetidamente implicados como estimuladores da inflamação na DII, nunca foi identificado um agente etiológico específico. No entanto, a terapêutica antibiótica tem sido utilizada em vários cenários clínicos da DII.

A maioria dos estudos controlados não evidenciaram efeitos benéficos da antibioterapia na colite ulcerosa activa, ou na terapêutica de manutenção.

Nas situações de colite fulminante e megacólon tóxico, muitos centros continuam a advogar antibióticos de largo espectro, como componentes da “terapêutica intravenosa intensiva”, para potencial profilaxia pré-operatória.

A “pouchitis” que ocorre em cerca de 50% dos doentes com colite ulcerosa submetidos a colectomia com bolsa ileo-anal, responde usualmente à terapêutica com metronidazole ou ciprofloxacina.

Na doença de Crohn, o metronidazole, na dose de 20 mgr/kg/dia tem uma eficácia superior ao placebo. Tem igualmente efeito benéfico no Crohn peri-anal. Por outro lado, postula-se a sua utilidade na profilaxia de recidivas pós-operatórias. Pode ter efeitos secundários: náuseas, sabor metálico, e reacções tipo disulfuram. Em administração prolongada pode originar neuropatias periféricas.

A ciprofloxacina tem vindo a assumir-se como alternativa ao metronidazole na doença de Crohn, com uma eficácia não inferior à da mesalamina. Também é benéfica no tratamento da doença de Crohn fistulizante e perianal, isolada ou em combinação com o metronidazole.

A5. Novas terapêuticas emergentes

São várias as linhas de investigação farmacológica com vista à identificação e utiliza-

ção de novos agentes no âmbito da DII. A expectativa é grande quanto ao advento de novas propostas de abordagem terapêutica. Limitamo-nos, neste item, a enumerar as áreas que têm vindo a ser objecto de estudo e ensaio:

Manipulação da flora bacteriana intestinal

Antibioterapia

Probióticos e prebióticos

Citocinas pró-inflamatórias

Anticorpos ant-CD4

Anti-TNF α

Anti-NF-kB

Citocinas anti-inflamatórias

Interleucina-10

Interleucina-11

Neuroimunomodulação

Somatostatina

Octreótido e valpreótido

Substância P

Anestésicos locais (enemas de lidocaína gel e ropivacaína)

Mediadores não específicos da inflamação

Metabolitos do ácido araquidónico

Terapêutica antioxidante

Miscelânea

Ácidos gordos de cadeia curta

Nicotina

Bismuto

Heparina

Cloroquina

Oxigénio hiperbárico

Talidomida

Após a descrição das várias alternativas de terapêutica farmacológica actualmente disponíveis, julgamos ser oportuno apresentar, em dois quadros, as propostas terapêuticas mais pertinentes, na doença de Crohn e na colite ulcerosa, em função dos padrões clínicos em causa:

B- TRATAMENTO DE SUPORTE

Eventualmente pode haver necessidade de administração de certos fármacos para alívio dos sintomas:

Antiespasmódicos e anticolinérgicos (não devem ser utilizados em formas severas, dada a possibilidade de induzirem megacólon tóxico);

Anti-diarreicos: loperamida, difenoxilato em formas severas/fulminantes pelo risco de megacólon tóxico;

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CROHN	
Doença Activa	
<ul style="list-style-type: none"> • Forma ligeira-moderada * <ul style="list-style-type: none"> 5-ASA oral ou sulfasalazina * Metronidazole Prednisolona ** Azatioprina ou 6-MP *** Infliximab • Forma severa <ul style="list-style-type: none"> Prednisolona Corticóides endovenosos Infliximab Ciclosporina endovenosa **** 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma perianal ou fistulizante <ul style="list-style-type: none"> Metronidazole e/ou ciprofloxacina Azatioprina ou 6-MP Infliximab Ciclosporina endovenosa
	Terapêutica de Manutenção
	<ul style="list-style-type: none"> 5-ASA ou sulfasalazina Metronidazole Azatioprina ou 6-MP

* Seleccionar o agente em função da localização da doença

** Iniciar quando há ineficácia dos aminosalicilatos

*** Nos doentes esteróide-dependentes ou resistentes

**** Reservado aos doentes que não respondem à corticoterapia, ou aos que apresentam doença fistulosa ou perianal severa.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COLITE ULCEROSA	
Doença Activa	
<ul style="list-style-type: none"> • Forma ligeira-moderada * <ul style="list-style-type: none"> <i>Colite distal</i> 5-ASA oral ou sulfasalazina (oral ou tópica)* Corticoterapia tópica ** <i>Colite extensa</i> 5-ASA ou sulfasalazina • Forma moderada-severa <ul style="list-style-type: none"> <i>Colite distal</i> 5-ASA tópico ou oral Corticoterapia tópica ** Prednisolona <i>Colite extensa</i> Prednisolona 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma severa-fulminante <ul style="list-style-type: none"> <i>Colite distal ou extensa</i> Corticoterapia endovenosa Ciclosporina endovenosa
	Terapêutica de Manutenção
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Colite distal</i> 5-ASA ou sulfasalazina (oral ou tópica)* Azatioprina ou 6-MP **** <i>Colite extensa</i> 5-ASA ou sulfasalazina Azatioprina ou 6-MP ****

* 5-ASA tópico isolado ou combinado com formulação oral ou sulfasalazina

** Isoladamente ou em combinação com 5-ASA oral

*** Quando falha a corticoterapia endovenosa

**** Em doentes esteróide-dependentes ou resistentes à corticoterapia

Psicofármacos (usualmente após consulta psiquiátrica);

As artralguas não devem ser tratadas com AINEs, porque podem induzir exacerbação da doença. Preferir o acetaminofeno;

Profilaxia da desmineralização óssea cortisónica pela administração de ciclos de 12 semanas, durante 1 ano, de um difosfonato (2 semanas) + cálcio (10 semanas);

Tratar a anemia com suplementos marciais (via oral ou parenteral), ou administrando eritropoietina s.c.

C – TERAPÊUTICA NUTRICIONAL

O estado nutricional dos doentes com DII pode estar bastante afectado, por razões várias. A alimentação artificial enteral ou parenteral pode constituir um componente valioso no tratamento.

Nas formas activas de doença de Crohn, o repouso do intestino com nutrição enteral ou parenteral favorece o processo. De acordo com alguns estudos, o repouso intestinal e a alimentação parenteral seriam tão eficazes quanto a corticoterapia na remissão da fase aguda, embora esses benefícios sejam de curta duração. Em alternativa, a alimentação enteral com dietas elementares seria igualmente benéfico. No entanto, ainda que benéfica nas formas activas de Crohn, a alimentação artificial não tem utilidade como tratamento de manutenção para evitar recidivas.

Ao contrário da doença de Crohn, a colite ulcerosa activa não é eficazmente tratada com dietas elementares ou formulações parenterais. Os ácidos gordos de cadeia curta, em aplicação tópica, podem ter algum efeito benéfico.

D – INDICAÇÕES CIRÚRGICAS

D1. Colite ulcerosa

Cerca de 50% dos doentes com colite ulcerosa crónica são submetidos a cirurgia nos primeiros 10 anos da doença, dada a natureza crónica do processo e a tendência para recidivas.

Constituem indicação para intervenção cirúrgica na colite ulcerosa:

Intratabilidade médica (a indicação mais comum)

Manifestações extra-intestinais

Profilaxia do cancro

Emergências cirúrgicas:

- Hemorragia massiva

- Megacólon tóxico

- Colite fulminante refractária à corticoterapia

- Obstrução aguda por estenose

- Suspeita ou evidência de cancro do cólon

D2. Doença de Crohn

A maioria dos doentes com Morbus Crohn requerem pelo menos uma intervenção cirúrgica ao longo da vida.

As indicações para cirurgia na doença de Crohn são:

Obstrução intestinal (indicação mais comum), originada por fibrose e estenose. A intervenção consiste em ressecção do segmento estenosado ou na técnica de “stricturoplastia”. Num caso ou noutro, cerca de 25% dos doentes operados apresentam recorrência do processo no local da intervenção, ao cabo de 5 anos, havendo necessidade de reoperar.

Na colite de Crohn, as indicações cirúrgicas resultam sobretudo de intratabilidade médica, doença fulminante ou doença anorectal.

Outras potenciais indicações cirúrgicas: complicações purulentas (por ex. abscesso), hemorragia intratável, manifestações extra-intestinais.

REFERÊNCIAS

- Allison MC, Dhillon AP, Lewis WG, Pounder RE (Eds.) *Inflammatory Bowel Disease*. Mosb Int. 1998.
- Hanauer S. *Therapy for Inflammatory Bowel Disease*. In: Wolfe MM (Ed.) *Therapy of Digestive Disorders*. WB Saunders Co 2000:565-590.
- Peppercorn MA (Ed.). *Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterol Clinics N Am 1995;4(3).
- Távarela Veloso F. *Doença Inflamatória Intestinal. Da investigação básica à clínica*. Ed. Bial, Porto, 1997.
- Távarela Veloso F (Ed.). *Doença Inflamatória Intestinal*. Permanyer Portugal, 1996.
- Monteiro E, Távarela Veloso F (Eds.). *Inflammatory Bowel Disease*. Dordrecht. Kluwer 1995.
- Távarela Veloso F. *Doença inflamatória intestinal. Opções terapêuticas actuais e futuras*. In: Távarela Veloso F (Ed.). *Coloproctologia* 2000. Socied. Portuguesa Coloproct. 2000:51-56.
- Portela F, Alves V, Baldaia C, Santos Rosa M, Freitas D. *Citocinas intracelulares e fenotipagem dos linfócitos circulantes na doença inflamatória intestinal*. In: Távarela Veloso F (Ed.). *Coloproctologia* 2000:173-184.
- Figueiredo A, Sousa LS. Doenças inflamatórias intestinais idiopáticas: epidemiologia, etiopatogenia, clínica e complicações intestinais e extra-intestinais. GE J Port Gastroenterol 1996;3(4):303-311 e 1997;4(1):17-27.
- Beutler B. *Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection*. Immunity. 2001 Jul;15(1):5-14.
- Sandborn WJ. Cyclosporine in ulcerative colitis: state of the art. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):201-4.
- Geboes K. *Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis—how important is it to differentiate?* Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):197-200.
- Feagan BG. *Standard immunosuppression in IBD: current practice*. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):182-8.
- van Deventer SJ. *Biological therapies of inflammatory bowel disease*. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):177-81.
- D'Haens GR. *Tissue effects of anti-TNF therapies*. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):173-6.
- Sandborn WJ. *Strategies targeting tumor necrosis factor in Crohn's disease*. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):170-2.
- van Heel DA, Jewell DP. *Genetics of inflammatory bowel disease—an update*. Acta Gastroenterol Belg. 2001 Apr-Jun;64(2):160-4.
- Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. *Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives*. Am J Gastroenterol. 2001 Jul;96(7):1977-97.
- Hartmann F. *Follow-up control in chronic inflammatory bowel disease—complications, sequelae and cancer risk*. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Jun 1;126 Suppl 1:S59-63.
- Wittig BM, Zeitz M. *Cytokine and anti-cytokine therapy in chronic inflammatory bowel diseases*. Dtsch Med Wochenschr. 2001 Jun 1;126 Suppl 1:S52-8.
- Rutgeerts PJ. *Review article: The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease*. Alim Pharm & Therap 2001;15(10):1515-1526.
- Nielsen OH, Vainer D & Rask-Madsen. *Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine*. Alim Pharm & Therap 2001;15(11):1699-1708.
- Lindsay JO, & Hodgson JF. *Review article: the immunoregulatory cytokine interleukin-10-a therapy for Crohn's disease?* Alim Pharm & Therap 2001; 15(11):1709-1716.
- Scholmerich J. *Is there any step-wise treatment of chronic inflammatory intestinal disease?* Dtsch Med Wochenschr. 2001 Jun 1;126 Suppl 1:S44-51.
- Desreumaux P. *New inflammatory bowel disease drugs targeting the inflammatory cascade*. Gastroenterol Clin Biol. 2001 Apr;25(4 Suppl):B72-8.
- Bonapace ES, Srinivasan R. *Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and thyroid disease*. Am J Gastroenterol. 2001 Jun;96(6):1925-6.
- Sandborn WJ. *Transcending conventional therapies: the role of biologic and other novel therapies*. Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7 Suppl 1:S9-16.
- Sninsky CA. *Altering the natural history of Crohn's disease?* Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7 Suppl 1:S34-9.
- Lichtenstein GR. *Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7 Suppl 1:S23-9.
- Rutgeerts PJ. *Conventional treatment of Crohn's disease: objectives and outcomes*. Inflamm Bowel Dis. 2001 May;7 Suppl 1:S2-8.
- O'Sullivan M, O'Morain C. *Liquid diets for Crohn's disease*. Gut. 2001 Jun;48(6):757.
- Ghosh S, Armitage E, Wilson D, Minor PD, Afzal MA. *Detection of persistent measles virus infection in Crohn's disease: current status of experimental work*. Gut. 2001 Jun;48(6):748-52.
- Torok N, Gores GJ. *Cholangiocarcinoma*. Semin Gastrointest Dis. 2001 Apr;12(2):125-32.
- Michell NP, Lalor P, Langman MJ. *Heparin therapy for ulcerative colitis? Effects and mechanisms*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Apr;13(4):449-56.
- Colombel JF, Cortot A, van Kruiningen HJ. *Antibiotics in Crohn's disease*. Gut. 2001 May;48(5):647.
- Oldenburg B, Koningsberger JC, van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. *Iron and inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Apr;15(4):429-38.
- Hanauer SB, Sandborn W. *Management of Crohn's disease in adults*. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):635-43.
- Helper DJ, Rex DK. *Inflammatory bowel disease*. Endoscopy. 2001 Feb;33(2):140-6.
- Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. *Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosaccharides and other drugs*. Gut. 2001 Apr;48(4):571-7.
- Robertson DJ, Sandler RS. *Measles virus and Crohn's disease: a critical appraisal of the current literature*. Inflamm Bowel Dis. 2001 Feb;7(1):51-7.
- Ouellette AJ, Bevins CL. *Paneth cell defensins and innate immunity of the small bowel*. Inflamm Bowel Dis. 2001 Feb;7(1):43-50.
- Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. *A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol. 2001 Jan;36(1):2-15.
- Stein RB, Lichtenstein GR. *Medical therapy for Crohn's disease: the state of the art*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):71-101.
- Rubenstein SE, Scotinotis I, Birnbaum BA, Ginsberg GG. *Radiologic and endoscopic diagnosis of Crohn's disease*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):39-70.
- Church JM. *Molecular genetics and Crohn's disease*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):31-8.
- Ringel Y, Drossman DA. *Psychosocial aspects of Crohn's disease*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):231-52.
- McClean SJ, Rombeau JL. *Anorectal Crohn's disease*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):169-83.
- Guy TS, Williams NN, Rosato EF. *Crohn's disease of the colon*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):159-68.
- Delaney CP, Fazio VW. *Crohn's disease of the small bowel*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):137-58.
- Kleer CG, Appelman HD. *Surgical pathology of Crohn's disease*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):13-30.
- Reynolds HL Jr, Stellato TA. *Crohn's disease of the foregut*. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):117-35.

- Song HK, Buzby GP. Nutritional support for Crohn's disease. Surg Clin North Am. 2001 Feb;81(1):103-15.
- Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, El-Zimally HM, Schwartz MR, Naser S, Shafran I, El-Zaatar FA. Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):337-46.
- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):622-35.
- Mitsuyama K, Suzuki A, Tomiyasu N, Takaki K, Toyonaga A, Sata M. Transcription factor-targeted therapies in inflammatory bowel disease. Digestion. 2001;63 Suppl 1:68-72.
- Okabe N. The pathogenesis of Crohn's disease. Digestion. 2001;63 Suppl 1:52-9.
- Matsumoto T, Nakamura S, Jin-No Y, Sawa Y, Hara J, Oshitani N, Arakawa T, Otani H, Nagura H. Role of granuloma in the immunopathogenesis of Crohn's disease. Digestion. 2001;63 Suppl 1:43-7.
- Hayashi T, Ishida T, Motoya S, Itoh F, Takahashi T, Hinoda Y, Imai K. Mucins and immune reactions to mucins in ulcerative colitis. Digestion. 2001;63 Suppl 1:28-31.
- Nagura H, Ohtani H, Sasano H, Matsumoto T. The immuno-inflammatory mechanism for tissue injury in inflammatory bowel disease and *Helicobacter pylori*-infected chronic active gastritis. Roles of the mucosal immune system. Digestion. 2001;63 Suppl 1:12-21.
- Kweon M, Takahashi I, Kiyono H. New insights into mechanism of inflammatory and allergic diseases in mucosal tissues. Digestion. 2001;63 Suppl 1:1-11.
- Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? Gut. 2001 Mar;48(3):430-4.
- Sutherland LR. Prevention of relapse of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2000 Nov;6(4):321-8.
- Peeters M, Cortot A, Vermeire S, Colombel JF. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: different entities? Inflamm Bowel Dis. 2000 Nov;6(4):314-20.
- Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. Inflamm Bowel Dis. 2000 Nov;6(4):303-13.
- Regueiro MD. Update in medical treatment of Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 2000 Dec;31(4):282-91.
- Monteleone G, MacDonald TT. Manipulation of cytokines in the management of patients with inflammatory bowel disease. Ann Med. 2000 Nov;32(8):552-60.
- Camplieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. Gut. 2001 Jan;48(1):132-5.
- Vogelsang H, Granditsch G, Binder C, Herbst F, Moser G, Petritsch W, Knoflach P. Consensus of the Chronic Inflammatory Bowel Disease Study Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology on the topic of "diagnosis and therapy of chronic inflammatory bowel diseases in adolescence". Z Gastroenterol. 2000 Sep;38(9):791-4.
- Papa A, Danese S, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Review article: potential therapeutic applications and mechanisms of action of heparin in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Nov;14(11):1403-9.
- Su CG, Stein RB, Lewis JD, Lichtenstein GR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? Dig Liver Dis. 2000 Aug-Sep;32(6):518-31.
- Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. Am J Gastroenterol. 2000 Oct;95(10):2710-9.
- Seidman EG. 6-Mercaptopurine in maintaining remission in Crohn's disease: An old friend becomes a new hero. Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):1158-60.
- Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):1148-57.
- Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):1132-47.
- Bernstein CN, Riddell RH. Colonoscopy plus biopsy in the inflammatory bowel diseases. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Oct;10(4):755-74.
- Stotland BR, Stein RB, Lichtenstein GR. Advances in inflammatory bowel disease. Med Clin North Am. 2000 Sep;84(5):1107-24.
- Souney PF. Algorithm for the treatment of Crohn's disease: incorporation of emerging therapies. Am J Gastroenterol. 2000 Sep;95(9):2381-3.
- Moun B. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Scand J Gastroenterol. 2000 Jul;35(7):673-8.
- Blomberg B, Jarnerot G. Clinical evaluation and management of acute severe colitis. Inflamm Bowel Dis. 2000 Aug;6(3):214-27.
- Levine AD. Apoptosis: implications for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2000 Aug;6(3):191-205.
- Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Aug;12(8):855-62.
- O'Brien J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8):1859-61.
- Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2000 Jul;95(7):1628-36.
- Lombardi G, Annesse V, Piepoli A, Bovio P, Latiano A, Napolitano G, Perri F, Conoscitore P, Andriulli A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: clinical role and review of the literature. Dis Colon Rectum. 2000 Jul;43(7):999-1007.
- Carbonnel F, Cosnes J. Diet therapy in chronic inflammatory intestinal diseases: current status and perspectives. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B195-9.
- Bulois P, Lederman E, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Role of antibiotics in Crohn's disease. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B189-94.
- Lemann M. Use of immunosuppressors in chronic inflammatory intestinal diseases. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B178-88.
- Modigliani R. Corticoids in intestinal inflammatory diseases: use. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B169-77.
- Desreumaux P, Meresse B, Cortot A, Colombel JF. Cytokines and anti-cytokines in chronic inflammatory intestinal diseases. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B159-68.
- Cattani S, Beaugerie L. Endoscopy of chronic inflammatory intestinal diseases: importance for surveillance. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Jun;23(5 Pt 2):B152-8.
- Petronis A, Petroniene R. Epigenetics of inflammatory bowel disease. Gut. 2000 Aug;47(2):302-6.
- Wakefield AJ, Montgomery SM. Measles virus as a risk for inflammatory bowel disease: an unusually tolerant approach. Am J Gastroenterol. 2000 Jun;95(6):1389-92.
- Elson CO. Commensal bacteria as targets in Crohn's disease. Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):254-7.
- Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2000 Jun;45(6):1121-9.
- Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S68-82.
- Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? Inflamm Bowel Dis. 2000 May;6(2):107-15.
- Achkar JP, Hanauer SB. Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. Am J Gastroenterol. 2000 May;95(5):1139-46.
- Clemett D, Markham A. Prolonged-release mesalazine: a review of its therapeutic potential in ulcerative colitis and Crohn's disease. Drugs. 2000 Apr;59(4):929-56.
- Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNFalpha antibody treatment in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14(5):501-14.

- Ghosh S, Shand A, Ferguson A. *Ulcerative colitis*. BMJ. 2000 Apr 22;320(7242):119-23.
- Carpenter HA, Talley NJ. The importance of clinicopathological correlation in the diagnosis of inflammatory conditions of the colon: histological patterns with clinical implications. Am J Gastroenterol. 2000 Apr;95(4):878-96.
- Hulten K, Almashhrawi A, El-Zaatar FA, Graham DY. Antibacterial therapy for Crohn's disease: a review emphasizing therapy directed against mycobacteria. Dig Dis Sci. 2000 Mar;45(3):445-56.
- Krupnick AS, Morris JB. The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jan;11(1):41-51.
- Sonoda T, Fazio VW. Controversies in the construction of the ileal pouch anal anastomosis. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jan;11(1):33-40.
- Katz JA. Medical and surgical management of severe colitis. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jan;11(1):18-32.
- Hurst RD, Cohen RD. The role of laparoscopy and strictureplasty in the management of inflammatory bowel disease. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jan;11(1):10-7.
- Stein RB, Lichtenstein GR. Complications after ileal pouch-anal anastomosis. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jan;11(1):2-9.
- Korelitz BI. The role of liquid diet in the management of small bowel Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):66-7.
- Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):48-57.
- Bernstein CN, Blanchard JF. Viruses and inflammatory bowel disease: is there evidence for a causal association? Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):34-9.
- Mahida YR. The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2000 Feb;6(1):21-33.
- Marteau P. Inflammatory bowel disease. Endoscopy. 2000 Feb;32(2):131-7.
- Casati J, Toner BB, de Rooy EC, Drossman DA, Maunder RG. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: a review of emerging themes. Dig Dis Sci. 2000 Jan;45(1):26-31.
- Scholmerich J. Future developments in diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):101-14.
- Hoffmann JC, Zeitz M. Treatment of Crohn's disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):90-100.
- Ludwig D, Stange EF. Treatment of ulcerative colitis. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):83-9.
- Nikolaus S, Folsch U, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):71-82.
- Pohl C, Hombach A, Kruls W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):57-70.
- Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):49-56.
- Vermeire S, Peeters M, Rutgeerts P. Diagnostic approach to IBD. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):44-8.
- Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease—environmental factors. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):29-43.
- Schreiber S. Inflammatory bowel disease: immunologic concepts. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):15-28.
- Yang H, Rotter JJ. The genetic background of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb;47(31):5-14.
- Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidlin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2000 Feb;95(2):359-67.
- Regimbeau JM, Panis Y, De Parades V, Marteau P, Valleur P. Anorectal manifestations of Crohn's disease. Gastroenterol Clin Biol. 2000 Jan;24(1):36-47.
- McCafferty DM. Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. Gut. 2000 Mar;46(3):436-9.
- Sutherland LR. Mesalazine for the prevention of postoperative recurrence: is nearly there the same as being there? Gastroenterology. 2000 Feb;118(2):436-8.
- Schultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. Am J Gastroenterol. 2000 Jan;95(1 Suppl):S19-21.
- Tromm A, Griga T, May B. Oral mesalazine for the treatment of Crohn's disease: clinical efficacy with respect to pharmacokinetic properties. Hepatogastroenterology. 1999 Nov-Dec;46(30):3124-35.
- Present DH. Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease—healing of fistulae. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep;13 Suppl 4:23-8.
- Hanauer SB. Review article: safety of infliximab in clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep;13 Suppl 4:16-22.
- Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease—induction and maintenance of remission. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep;13 Suppl 4:9-15.
- van Deventer SJ. Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease—the mechanisms of action of infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep;13 Suppl 4:3-8.
- Geboes K, Desreumaux P, Jouret A, Ectors N, Rutgeerts P, Colombel JF. Histopathologic diagnosis of the activity of chronic inflammatory bowel disease. Evaluation of the effect of drug treatment. Use of histological scores. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Oct;23(10):1062-73.
- Collins SM, Vallance B, Barbara G, Borgaonkar M. Putative inflammatory and immunological mechanisms in functional bowel disorders. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):429-36.
- Rubin PH. Adenomas in ulcerative colitis: endoscopic polypectomy or colectomy? Inflamm Bowel Dis. 1999 Nov;5(4):304-5.
- D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. Inflamm Bowel Dis. 1999 Nov;5(4):295-303.
- Froehlich F, Larequi-Lauber T, Gonvers JJ, Dubois RW, Burnand B, Vader JP. 11. Appropriateness of colonoscopy: inflammatory bowel disease. Endoscopy. 1999 Oct;31(8):647-53.
- Lang KA, Peppercom MA. Promising new agents for the treatment of inflammatory bowel disorders. Drugs R D. 1999 Mar;1(3):237-44.
- Rachmilewitz D. On smoking, rats, and inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1999 Oct;117(4):1008-11.
- Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:111-5.
- van der Sluis Veer A, Blemond I, Verspaget HW, Lamers CB. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:106-10.
- Geerling BJ, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Nutrition and inflammatory bowel disease: an update. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:95-105.
- Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: pathogenesis and therapeutic implications? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jan;11(1):27-32.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XVII

SÍNDROME DO CÓLON IRRITÁVEL

1. Introdução
2. Definição
3. Epidemiologia
4. Patofisiologia
5. Clínica
6. Manifestações Extra-Cólicas
7. Diagnóstico Diferencial
8. Diagnóstico
9. Tratamento
10. Prognóstico

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do cólon irritável é uma dentre mais de 20 perturbações funcionais gastrointestinais. Estas variam na sua apresentação clínica, mas são caracterizadas por sintomas crónicos e recorrentes, não explicáveis por anomalias estruturais ou bioquímicas. Podem ocorrer no tracto gastrointestinal, desde a faringe à zona ano-rectal.

As perturbações funcionais gastrointestinais classificam-se, de acordo com a localização anatómica, em esofágicas, gastroduodenais, biliares, intestinais e ano-rectais.

Os distúrbios esofágicos englobam a dor torácica funcional, a azia funcional, a disfagia funcional, o globus e a síndrome de ruminação.

As perturbações gastroduodenais compreendem a dispepsia funcional e a aerofagia. As anomalias funcionais biliares incluem a disfunção da vesícula biliar e a disfunção do esfíncter de Oddi.

As perturbações ano-rectais traduzem-se em incontinência funcional, dor funcional ano-rectal (proctalgia fugax e síndrome do elevador anal) e disquêsia.

Quanto às perturbações funcionais intestinais, compreendem a síndrome do cólon irritável, a obstipação funcional, a diarreia funcional e a distensão abdominal funcional.

2. DEFINIÇÃO DE CÓLON IRRITÁVEL

Não existem marcadores específicos biológicos ou fisiológicos que caracterizem a síndrome do cólon irritável (SCI). Várias propostas de definição têm sido advogadas ao longo dos anos, sendo actualmente consagradas as que se baseiam nos critérios clássicos de Manning et al (1978), e nos critérios recentemente propostos na reunião de consenso de Roma II (1999).

Os critérios originais de Manning et al, definiam os seguintes sintomas como muito sugestivos de cólon irritável:

- Distensão abdominal visível
- Alívio da dor com a defecação
- Dejecções mais frequentes com o início da dor
- Fezes soltas no início da dor
- Passagem de muco per rectum
- Sensação de evacuação incompleta

Quanto aos critérios de Roma II, incluem os seguintes pontos:

- Nos últimos 12 meses, pelo menos 12 semanas de desconforto abdominal ou dor, com duas das três características seguintes:

- (1) Alívio pela defecação
- (2) Início associado a alterações na frequência das fezes
- (3) Início associado a alterações na consistência das fezes

Além destes sintomas principais, há outros que cumulativamente suportam o diagnóstico de SCI:

- Menos de três dejecções por semana
- Mais de três dejecções por dia
- Fezes duras ou grumosas
- Fezes soltas ou aquosas
- Esforço na defecação
- Urgência na defecação
- Sensação de evacuação incompleta
- Passagem de muco com as fezes
- Sensação de distensão ou abaulamento abdominal

3. EPIDEMIOLOGIA

A SCI tem sido detectada em todo o mundo, com uma prevalência estimada situada entre 9-23%, consoante os grupos analisados e os critérios seleccionados.

Os sintomas de SCI atingem todos os escalões etários, tendendo a declinar com o avanço na idade.

Na maioria dos países, o sexo feminino é mais atingido do que o sexo masculino (60-75% na mulher). Na Índia, pelo menos, há uma inversão nesta relação.

Só uma fracção dos indivíduos com SCI procuram a consulta médica (20-50%). A dor abdominal é o sintoma que mais solicita os cuidados médicos.

Na USA e nos países europeus, dentre os doentes que consultam, 75-80% são mulheres, ao contrário da Índia, onde essa percentagem é inferior a 20%.

A SCI é o diagnóstico gastroenterológico mais comum, seja nos cuidados primários de saúde (cerca de 12%), seja a nível do gastroenterologista (cerca de 28%). No total, cerca de 40% da prática gastroenterológica engloba distúrbios funcionais gastrointestinais.

A SCI constitui importante razão de absentismo no trabalho e na escola.

Os doentes com SCI ou outras perturbações funcionais procuram mais frequentemente medicinas alternativas ou não convencionais, do que os que padecem de afecções orgânicas.

Medicinas alternativas procuradas por doentes com SCl: acupunctura, quiroprática, ecologia clínica, ervanário, homeopatia, neuropatia, osteopatia, reflexologia, yoga e meditação.

4. PATOFISIOLOGIA

O escopo da pesquisa científica sobre a patofisiologia da SCl evoluiu muito nos últimos 50 anos. Na década de 50, do século passado, postulava-se que a SCl resultava de uma exaltação da motilidade intestinal, e a investigação procurava estudar os efeitos do stress, da refeição, de peptídeos, da dor, e de outros estímulos na resposta motora do cólon. Em meados da década de 70, o interesse focalizou-se na hipótese da ocorrência de ritmos mioelétricos anormais na génese da reactividade motora exagerada do cólon. Esta hipótese não teve ulterior confirmação. Com início na década de 70, e que rapidamente se prolongaram pela década de 90, surgiram as teorias da hiperalgesia visceral na base dos quadros dolorosos da SCl. Mais recentemente tem sido postulado um modelo patofisiológico mais integrado, segundo o qual a motilidade exacerbada, a sensação anómala e a reactividade autonómica são moduladas pelo eixo cérebro-intestinal. Analisemos, em sinopse, as várias hipóteses patogénicas avançadas:

DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE

Foram descritas as seguintes alterações da motilidade intestinal na SCl:

Em estudos experimentais, o stress psicológico e físico aumenta as contracções do cólon;

Nas formas de SCl com predomínio de diarreia registou-se aumento pós-prandial das contracções do cólon; aumento das contracções rápidas do cólon e da sua propagação; aceleração do trânsito intestinal;

Nas formas de SCl com predomínio de obstipação, detectou-se diminuição das contracções rápidas e atraso no trânsito global intestinal. A compliance e o tónus do recto e do cólon são normais;

Nas formas de SCl com predomínio da dor, detectaram-se contracções em “cacho” no jejuno e contracções gigantes propagadas ao íleo durante episódios de cólica abdominal. No entanto, estes achados não são patognomónicos de SCl.

Os doentes com SCl evidenciam aumento da motilidade em resposta a factores do ambiente ou entéricos: stress psicológico, refeições, insuflação de balão, administração de colecistoquinina. Existe também evidência epidemiológica de que os sintomas de SCl podem iniciar-se após uma infecção intestinal aguda.

AUMENTO DA SENSIBILIDADE VISCERAL

A falta de correlação entre sintomas e distúrbios motores, suscitou o estudo da sen-

sibilidade ou hiperalgesia visceral.

A investigação desenvolvida nesta área forneceu as seguintes conclusões:

- (1) Nos doentes com SCI existe aumento da sensibilidade à distensão dolorosa do intestino delgado e do cólon;
- (2) Há aumento da sensibilidade à função intestinal normal;
- (3) Há aumento ou localização não usual da área de somatização da dor visceral.

Existem vários possíveis mecanismos explicativos desta hipersensibilidade visceral:

- (1) Alteração dos receptores de sensibilidade na própria víscera, podendo ocorrer recrutamento de nociceptores silenciosos ou sensibilização periférica em resposta à isquémia ou à inflamação;
- (2) Aumento da excitabilidade dos neurónios da espinal-medula;
- (3) Alteração na modulação central das sensações, que pode envolver influências psicológicas na interpretação dessas sensações, ou alteração na regulação central dos sinais neuronais ascendentes.

ACTIVIDADE AUTONÓMICA

Estudos recentes sugerem que ocorrem anomalias da inervação autonómica extrínseca das vísceras, em doentes com distúrbios funcionais intestinais. Alguns autores evidenciaram a existência de disfunção vagal no sub-grupo de doentes com SCI e com obstipação predominante; por outro lado, nos doentes com SCI e com predomínio de diarreia encontraram evidência de disfunção simpática adrenérgica.

MODULAÇÃO DO SNC

Segundo esta concepção, os sintomas gastrointestinais crónicos resultam da integração das actividades motora, sensorial, autonómica e do sistema nervoso central. Todos estes domínios interagem através de circuitos localizados em todos os níveis do eixo cérebro-intestinal, os quais propiciam as conexões entre sensações aferentes viscerais e funções intestinais motoras, podendo ambas ser alteradas por centros corticais superiores. Desta maneira, informações extrínsecas (visão, cheiro, etc.) ou cognitivas (emoção, pensamento), mediante as conexões neurais dos centros superiores, têm a capacidade de afectar a percepção, a motilidade e as secreções gastrointestinais. Os numerosos neurotransmissores detectados no cérebro e no intestino, são os mensageiros que regulam essas actividades. As encefalinas, a substância P, a calcitonina, o óxido nítrico, a 5-hidroxitriptamina, a colecistoquinina e outros agentes, têm efeitos variados e integrados no controlo da dor, da motilidade gastrointestinal, do comportamento emocional e da imunidade. Com base nestes dados, defende-se

actualmente a necessidade de encontrar um modelo integrado que inclua factores bio-médicos e psicosociais. A SCI é, à luz deste conceito, um distúrbio biopsicosocial, pelo que só uma abordagem educacional, psicológica, dietética e farmacológica será bem sucedida no tratamento destes doentes. Importa sublinhar, que os doentes com SCI apresentam frequentemente sintomas psicológicos, de que se destacam a somatização, a fobia, a ansiedade, a hostilidade e a paranóia, que podem alterar de forma significativa a função motora gastrointestinal e a percepção visceral.

5. CLÍNICA

A constelação de sintomas da SCI foi já descrita quando se definiu esta entidade, à luz dos critérios de Manning et al., ou do consenso de Roma II. É importante, no entanto, analisar semiologicamente os principais sintomas que caracterizam a SCI:

Desconforto e dor abdominal

A dor pode traduzir-se de várias formas: tipo cólica, dor aguda afiada, ou frouxa. O desconforto pode manifestar-se por sensação de peso algures no abdómen. É curioso salientar que a primeira forma de apresentação do desconforto ou dor, tende a persistir no follow-up com as mesmas características. Qualquer alteração nesse padrão deve alertar para a hipótese de outra doença, possivelmente orgânica.

Também parece ser relativamente estável em cada indivíduo o ritmo de aparecimento destes sintomas. Alguns doentes têm queixas sintomáticas diárias, ao passo que outros descrevem episódios intermitentes de dor com intervalos de semanas ou de meses. A dor e o desconforto podem ser contínuos ao longo do dia, ou ter um ritmo próprio, podendo iniciar-se imediatamente após o despertar, ou após as refeições, ou relacionar-se com eventos ou actividades específicas diárias.

Quanto à localização da dor, não se confirma, contrariamente à opinião tradicional, a sua preferência pelo flanco esquerdo.

Diarreia

A SCI com predomínio de diarreia é menos frequente do que o padrão de obstipação. A definição de diarreia não é fácil. A consistência pastosa das fezes e as dejeções frequentes estão certamente interrelacionadas. Contudo, há doentes que se queixam frequentemente de uma defecação normal no início da manhã, seguida de fezes soltas, sem outros distúrbios durante o resto do dia. Outros doentes queixam-se de diarreia excessiva, que consiste em visitas frequentes à casa de banho, com dejeção de pequenas quantidades de muco, fezes normais, ou mesmo sem emissão de fezes. A história clínica é por isso importante para o diagnóstico diferencial entre diarreia orgânica e funcional.

Obstipação

Aceita-se, presentemente, que existe obstipação quando a defecação ocorre menos de três vezes por semana. Apesar desta aparente definição matemática, a descrição de obstipação é mais diferenciada. Um doente pode ter obstipação quando a defecação mudou recentemente de um ritmo diário para um ritmo alternado (dia sim, dia não), ou se ocorreu alteração significativa na consistência das fezes. Por outro lado, o esforço na defecação ou a sensação de evacuação incompleta podem também fazer pensar em obstipação. O toque rectal pode esclarecer a situação, se a ampola rectal está cheia de resíduos fecais duros.

Distensão abdominal

Não confundir distensão abdominal devida à acumulação de gases e/ou líquidos, com protuberância abdominal por acentuada lordose lombar ou diástase do músculo rectus abdominis. Muitos doentes com SCI queixam-se de distensão gasosa/líquida porque têm aceleração do trânsito no intestino delgado, de que resulta excessiva fermentação bacteriana no cólon com produção de gases e compostos osmoticamente activos, designadamente ácidos gordos de cadeia curta. As fezes tornam-se moles, liquidadas e mesmo “explosivas”.

Excreção de muco

É um sintoma não raro, sobretudo em doentes com predomínio de obstipação. A fisiologia deste sintoma não é ainda clara, podendo relacionar-se com uso de laxantes ou com SCI pós-infecção.

Evacuação incompleta

É um sintoma que pode combinar-se com qualquer dos anteriores. Quando se prolonga por muito tempo, deve ser explorado endoscopicamente e possivelmente também por defecografia para eliminar obstruções anatómicas ou funcionais ano-rectais: prolapso, rectocelo e síndrome do pavimento pélvico.

6. MANIFESTAÇÕES EXTRA-CÓLICAS DA SCI

Os sintomas da SCI têm aparentemente origem no tracto gastrointestinal baixo. No entanto, este complexo sintomático é caracteristicamente heterogêneo, apresentando os doentes, com frequência, sintomas extra-cólicos. São as seguintes as situações clínicas que podem associar-se, em maior ou menor frequência, ao cólon irritável:

- Dor torácica não cardíaca
- Dispepsia funcional
- Disquinésia do esfíncter de Oddi
- Anismus

Cefaleia/migraine
 Fibromialgia
 Dor lombar
 Síndrome de fadiga crónica
 Depressão e perturbação no sono
 Disúria
 Dispareunia

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

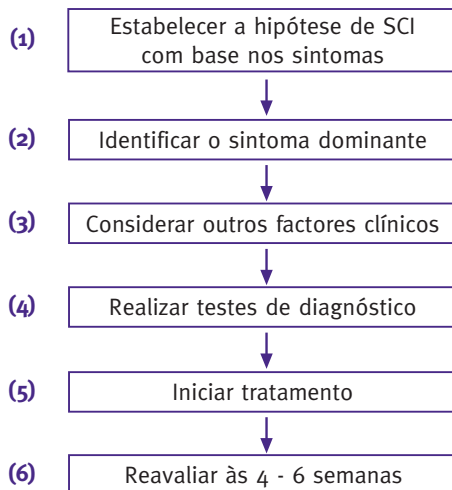
Há essencialmente seis tipos de entidades a considerar no diagnóstico diferencial da SCI:

- (a) Síndromes de má absorção, designadamente quadros pós-gastrectomia, doença intestinal (por ex. sprue) e doença pancreática;
- (b) Factores dietéticos, incluindo lactose (em doentes deficientes em lactase), cafeína, álcool, alimentos ricos em gordura ou que libertam gases;
- (c) Infecções ou parasitoses, designadamente bactérias (*campylobacter jejuni*, *salmonella*), amebíase ou giardíase;
- (d) Doença inflamatória intestinal. A doença de Crohn, mais que a colite ulcerosa, pode mimetizar o cólon irritável. As colites microscópicas também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (o seu diagnóstico faz-se por biópsia, durante o exame endoscópico);
- (e) Distúrbios psicológicos, nomeadamente situações de depressão, somatização e pânico;
- (f) Outras hipóteses, designadamente a endometriose, tumores endócrinos e a doença por HIV.

8. DIAGNÓSTICO

A capacidade de elaborar um diagnóstico conclusivo de SCI é condicionada por vários factores. Em primeiro lugar, não existem marcadores estruturais ou bioquímicos desta síndrome. Além disso, os sintomas da SCI são frequentemente não específicos, variando de natureza e grau entre os doentes. Por outro lado, a evolução da doença é inconsistente. São elevadas as taxas de eclosão e desaparecimento da síndrome, reportando os doentes diferentes locais e tipos de dor abdominal em momentos diferentes. Por estas razões, a investigação clínica procurou, nas duas últimas décadas, desenvolver critérios de diagnóstico que permitissem identificar os padrões sintomáticos predominantes da SCI, possibilitando ao clínico a individualização do diagnóstico e do tratamento. Assim nasceram os critérios de Manning e de Roma.

Na abordagem diagnóstica inicial da SCI, a estratégia a seguir envolve as seguintes medidas:



COMENTÁRIOS

(1) A história clínica é uma peça fundamental na elaboração do diagnóstico de SCI. O clínico deve procurar verificar se a constelação de sintomas que o doente refere se enquadra na definição de cólon irritável, de acordo com os critérios de Manning e de Roma, explicitados neste texto.

Como referimos, além das queixas intestinais, é frequente a coexistência de sintomatologia extra-cólica, que deve ser objecto de análise e anotação.

Outro aspecto importante na colheita da história clínica, é procurar estabelecer o perfil psicológico do doente, identificando nomeadamente sinais de ansiedade, depressão, somatização e fobias, tentando por outro lado inquirir sobre abusos físicos e sexuais, um achado não infrequente na mulher com SCI.

Ainda no âmbito da história clínica, devem ser identificados factores que podem concorrer para a exacerbação dos sintomas de SCI: abuso de cafeína, frutose, sorbitol e lactose, que podem contribuir para o agravamento da dor, distensão e diarreia. Deve sublinhar-se, igualmente, que a diarreia da SCI pode dever-se, pelo menos em 10% dos casos, a má absorção de ácidos biliares no íleo, situação que origina uma enteropatia colerética, com diarreia.

Um exame físico minucioso deve completar a história clínica do doente. O maior valor deste exame reside na probabilidade de detecção de sinais óbvios de doença orgânica. Na SCI o exame físico não fornece indicações significativas. Não esquecer a realização de um toque rectal.

(2) É importante identificar o sintoma dominante, para facultar a terapêutica inicial mais adequada. Há doentes com SCI onde predomina a obstipação, noutros predomina a diarreia, e noutros a queixa essencial é a dor. Estas notas clínicas vão orientar na elaboração da terapêutica de prova.

(3) Há alguns factores clínicos que devem ser objecto de análise, no sentido de planificar a estratégia de diagnóstico:

- (a) Duração e severidade das queixas. Início recente dos sintomas, particularmente em doentes idosos, ou sintomas muito severos, requerem exames complementares mais extensos;
- (b) Alteração do padrão sintomático com o tempo. Se ocorre este evento, é prudente proceder a um estudo cuidadoso no sentido de eliminar a hipótese de uma causa orgânica;
- (c) Características demográficas. É importante sublinhar, neste ponto, que a SCI é mais frequente na mulher e no jovem;
- (d) Exames diagnósticos prévios. Importa examinar esses dados, para evitar sobreposições desnecessárias na petição de testes de diagnóstico;
- (e) História familiar de cancro do cólon. É uma informação importante, que impõe uma estratégia de diagnóstico mais específica;
- (f) Natureza e extensão de dificuldades psicosociais.

(4) A abordagem diagnóstica inicial da SCI baseia-se essencialmente na história clínica e na petição de alguns exames complementares. Numa primeira fase, os estudos a solicitar em todos os doentes com suspeita clínica de SCI são os seguintes:

Hemograma (Anemia? Leucocitose?)

PCR e VS

Bioquímica de rotina

Exame de fezes (sangue, ovos/parasitas, leucócitos e cultura)

Testes da função tiroideia

Pansigmoidoscopia/colonoscopia ou clister opaco *

* Deve preferir-se a colonoscopia ou o clister opaco em indivíduos com mais de 50 anos, ou com história familiar de cancro colorectal. A pansigmoidoscopia ou a colonoscopia devem incluir biópsia rectal, designadamente para identificar a colite microscópica.

Na avaliação inicial ou “screening” do doente com suspeita de SCI, há sinais de alerta que obrigam à realização de mais estudos. Esses sinais de alarme, de natureza clínica ou laboratorial, são os seguintes:

Início das queixas em idade avançada

Evolução clínica permanente e progressiva

As queixas despertam o doente com frequência

Febre
Perda de peso
Rectorragias
Esteatorreia
Desidratação
Novos sintomas após um longo período assintomático
História familiar de cancro colorectal ou DII
Exame físico anormal
Sangue oculto nas fezes
Hemoglobina ↓
Leucocitose
PCR e VS ↑
Bioquímica alterada

(5) Se as queixas clínicas se enquadram na síndrome do cólon irritável, e são normais os estudos complementares solicitados, deve passar-se à fase de terapêutica de prova, a qual será adaptada às características sintomáticas predominantes. No entanto, antes da prescrição de fármacos, é fundamental esclarecer o doente sobre as características da doença que o incomoda e sobre o significado dos achados laboratoriais normais. Restabelecer a confiança do doente, e tranquilizá-lo, é uma medida prioritária. A SCI exige uma relação médico-doente muito sólida.

Um ensaio terapêutico faz parte do processo de diagnóstico. Esse ensaio deve ser prosseguido pelo menos durante quatro semanas. Os fármacos a testar devem ter em conta as características clínicas dos sintomas e o perfil psicológico do doente. No quadro seguinte, indica-se uma proposta terapêutica inicial:

(6) Após um tratamento de prova, com uma duração não superior a 4-6 semanas, o doente deve ser reavaliado. Se o ensaio terapêutico inicial não surtiu efeito, há necessidade de ponderar a realização de estudos mais aprofundados no âmbito da SCI, de acordo com o esquema seguinte:

TRATAMENTO INICIAL: ENSAIO TERAPÊUTICO

- **Restabelecer a confiança do doente. Sólida relação médico-doente**
- **Diarreia**
Agentes antidiarreicos, por ex., loperamida
- **Diarreia + dor**
Antidepressivos tricíclicos, por ex., amitriptilina, 10-25 mgr 2vezes/dia
- **Obstipação**
Suplemento dietético com fibra (20 gr/dia)
Laxantes osmóticos, nomeadamente lactulose, sais de magnésio ou polietilenoglicol
- **Dor**
Antiespasmódicos/anticolinérgicos

COMENTÁRIOS

ESTUDOS REALIZADOS ADICIONAIS		
Obstipação	Diarreia	Dor/Distensão
<ul style="list-style-type: none"> Trânsito do cólon com marcadores radio-opacos Manometria anal e expulsão de balão Defecografia 	<ul style="list-style-type: none"> Teste respiratório da lactose / H₂ Osmolaridade e electrólitos nas fezes Transito baritado do intestino Teste da colestiramina ou teste 75 Se H CAT (para avaliar diarreia colerética) 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografia do intestino delgado Teste da lactose / H₂ Teste com anti-depressivo

temente divulgada e acessível. A sua efectivação pode contribuir de forma significativa para o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos que estão na base dos sintomas, auxiliando na selecção da melhor atitude terapêutica.

Quando estes estudos não podem ser realizados, há frequentemente necessidade de alterar a estratégia terapêutica, ensaiando novos fármacos ou associando agentes medicamentosos. É importante, por isso, abordar com mais pormenor as medidas terapêuticas convencionais da SCI, e tecer alguns comentários sobre o advento, a curto prazo, de novos produtos medicamentosos para esta área.

9. TRATAMENTO

A. OBJECTIVOS

A síndrome do cólon irritável integra uma constelação de sintomas, expressos nos critérios de Manning e de Roma.

Contudo, como já referenciamos, os doentes com SCI podem apresentar queixas de outras áreas do organismo (sintomas urinários, dispareunia, fadiga crónica, etc.), sendo por outro lado crescentemente óbvio que a SCI integra um espectro mais amplo de sintomas, colectivamente designados de perturbações abdominais funcionais, podendo coexistir, por isso, sobreposição de sintomas com outras entidades funcionais, por exemplo dispepsia, ou situações aparentemente não relacionadas, como seja a síndrome da fadiga crónica e a fibromialgia.

O desafio terapêutico da SCI torna-se ainda mais complexo pelo facto de que 40-60% dos doentes com esta síndrome que buscam cuidados médicos, evidenciam sintomas

psicológicos de depressão e ansiedade, ou ambos.

Sendo assim, os objectivos terapêuticos da SCI têm como alvo não só os sintomas abdominais referenciados pelo doente, que aliás flutuam com o tempo no mesmo indivíduo, mas também os sintomas não intestinais e os distúrbios afectivos associados.

É por isso improvável que um único fármaco possa debelar satisfatoriamente todas as facetas desta síndrome. Por outro lado, o tratamento tem de ser personalizado e baseado numa cuidada história clínica.

B. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

A terapêutica tradicional da síndrome do cólon irritável compreende essencialmente quatro medidas: terapêutica de suporte, medidas dietéticas, tratamento farmacológico e intervenção psicológica.

Terapêutica de suporte

Obtido um diagnóstico seguro de SCI, compete ao médico explicar ao doente o significado dos sintomas, e assegurar-lhe que se trata de uma enfermidade benigna, que não envolve riscos no futuro, ainda que seja uma afecção usualmente crónica e recorrente. O estabelecimento de uma relação de confiança médico-doente, é fulcral na abordagem eficaz desta entidade.

Medidas dietéticas

A principal medida de ordem dietética é a recomendação de fibra, especialmente nos doentes com quadros ligeiros ou moderados de SCI onde predomina a obstipação ou a diarreia. Nos doentes com sintomas severos ou refractários, a fibra não está recomendada. A fibra é um produto barato e inócuo, que deve ser tomada em doses adequadas. Deve aconselhar-se o doente a iniciar este regime com uma colher de sopa ao pequeno-almoço, adicionando progressivamente fibra ao almoço e ao jantar até atingir o máximo efeito. As alterações na dose devem ser efectuadas semanalmente. Quando a fibra é mal tolerada, deve ser substituída por laxantes de volume, nomeadamente o psyllum, substância mucilóide hidrofílica derivada de sementes de uma planta nativa da Índia. Recomenda-se uma dose de 1-2 colheres de chá (2-6 gr), três vezes por dia, às refeições.

Outras medidas dietéticas eventualmente úteis: abstenção de cafeína, álcool e adoçantes artificiais, por serem irritantes intestinais. Alguns doentes com SCI têm intolerância à lactose, pelo que deve ser ponderada a eventual necessidade da sua eliminação da dieta. A correcção de hábitos alimentares irregulares, é outra medida benéfica, bem como a eliminação de fármacos que afectam o funcionamento intestinal.

Terapêutica farmacológica

A terapêutica tradicional da SCI apoia-se em vários agentes farmacológicos, previamente testados no âmbito de ensaios clínicos. Esses ensaios têm sido objecto de crítica, pelas razões seguintes:

- (1) Foram realizados em curto período de tempo. Desconhece-se, por isso, a eficácia das várias propostas terapêuticas a longo prazo.
- (2) Não tiveram em conta um aspecto crucial, que é o da relação entre o médico e o doente, um dos pilares do êxito terapêutico.
- (3) O recrutamento de doentes para os ensaios clínicos nem sempre obedecem aos critérios definidos por Manning et al, ou pelo consenso de Roma.
- (4) A maioria dos ensaios não considerou a graduação da severidade clínica da SCI.
- (5) Muitos ensaios não incluíram um braço com placebo, pelo que os resultados são de difícil interpretação. De facto, nos doentes com SCI, a resposta positiva ao placebo pode atingir os 70%.

A opinião de autores consagrados é a de que os ensaios terapêuticos realizados com os fármacos convencionais, não evidenciaram resultados superiores aos obtidos com placebo. Apesar destas reservas, é usual a prescrição de certos fármacos dirigidos ao sintoma dominante da SCI.

A dor abdominal e a distensão são frequentemente os sintomas mais difíceis de jugular. A abordagem tradicional é a prescrição de fármacos que reduzem o espasmo intestinal, nomeadamente anticolinérgicos ou relaxantes da musculatura lisa. Uma meta-análise recente sugere benefício clínico para a dor mediante a utilização de um dos seguintes fármacos: mebeverina, trimebutina, brometo de pinavério, brometo de octilinium e brometo de cimetropium. Os analgésicos não actuam nos quadros dolorosos da SCI e os narcóticos são inapropriados e perigosos. Em anos recentes, os antidepressores têm sido utilizados no tratamento da dor da SCI, como veremos adiante.

Quando o sintoma predominante é a diarreia, são úteis os derivados opióides (loperamida e difenoxilato). Em ensaios clínicos controlados, a loperamida revelou eficácia superior ao placebo na redução do número de dejeções. Um estudo recente sugere que a má absorção de ácidos biliares é responsável por 30% dos quadros diarreicos da SCI. Nos doentes em que existe suspeita desta situação, a utilização de colestiramina pode revelar-se benéfica, na dose de 2-4 gr/dia.

A obstipação severa que não responde ao suplemento dietético com fibra, exige uma terapêutica mais agressiva. Não é recomendada a utilização crónica de fenolftaleína, cascara, sena e bisacodil. A terapêutica mais eficaz para a obstipação severa inclui a

utilização de laxantes osmóticos, a lavagem do cólon com PG (polietilenoglicol) e a reeducação intestinal.

A lactulose e o sorbitol são laxantes osmóticos que aumentam a peristalse e o bolo fecal. A utilização de uma solução isotônica oral contendo PEG é inócua e eficaz. Quanto à reeducação intestinal, envolve a necessidade de o doente se sentar na sanita diariamente, durante 15-20 minutos, sem obrigação de defecar, sendo esta medida acompanhada de dieta com muita fibra e um laxante osmótico. Se apesar destas medidas não ocorrer evacuação de fezes, aconselha-se um clister cada 2-3 dias.

A colectomia subtotal deve realizar-se exclusivamente em doentes rigorosamente seleccionados, com inércia severa do cólon, onde falharam todas as medidas terapêuticas médicas.

Intervenção psicológica

Vários tipos de intervenção psicológica têm sido estudados no tratamento da SCI: terapia de relaxamento, hipnose, biofeedback, terapia cognitiva comportamental e terapêutica psicodinâmica. Estudos controlados e randomizados, utilizando a farmacoterapia convencional como controlo de intervenção, revelaram que qualquer destas técnicas de intervenção psicológica não é inferior à terapêutica farmacológica.

É actualmente reconhecido que os fármacos antidepressores, independentemente do seu efeito psicotrópico, têm propriedades neuromoduladoras e analgésicas. Os antidepressores têm sido utilizados com sucesso noutras síndromes de dor crónica, designadamente dores neuropáticas e cefaleias crónicas. Os efeitos analgésicos são similares nos indivíduos deprimidos e não deprimidos. Actualmente são utilizados com frequência antidepressores, quer tricíclicos quer inibidores selectivos da recaptação da serotonina, no tratamento de doentes com SCI. Os antidepressores do primeiro grupo utilizam-se mais nos doentes com queixas de dor abdominal, diarreia e náusea, enquanto que os do segundo grupo são preferentemente utilizados nos quadros de SCI com obstipação, por terem efeito procinético.

C. NOVOS FÁRMACOS EMERGENTES

As novas informações acumuladas pela pesquisa científica sobre a patofisiologia da SCI, suscitaram o desenvolvimento de novos compostos orientados para os distúrbios da motilidade, a redução da hipersensibilidade visceral e a restauração da “desarmónia” do SNC, modulando os efeitos do stress, a angústia psicológica e os distúrbios afectivos. A avaliação desses novos agentes encontra-se ainda em fase de ensaios terapêuticos, prevendo-se a introdução de alguns deles na prática clínica num curto prazo.

(1) Agentes que modificam a sensação visceral

Antagonistas dos receptores 5-HT

Nesta área têm sido estudados os antagonistas dos receptores 5-HT₃ (granisetron, tropisetron, ondasetron e alosetron). Os estudos clínicos com estes produtos são ainda limitados. O alosetron revelou-se significativamente superior ao placebo no alívio da dor e do desconforto da SCI na mulher, no entanto evidenciou efeitos secundários que determinaram a sua suspensão.

Agonistas dos receptores K

Uma abordagem alternativa no alívio da dor abdominal da SCI seria a utilização de agonistas opióides K, designadamente a trimebutina e a fedotozina. Esta última, na dose de 30 mgr três vezes por dia, revelou-se superior ao placebo no alívio da dor abdominal e da distensão em doentes com SCI.

Análogos da somatostatina

A somatostatina e seus análogos têm propriedades anti-nociceptivas, consubstanciadas em efeitos analgésicos na dor somática e visceral. Os estudos com estes produtos, no âmbito da SCI, encontram-se ainda em fase preliminar, mas revelam-se promissores.

(2) Agentes que modificam a motilidade intestinal

Agentes hipocinéticos

Foram desenvolvidos recentemente compostos que actuam por inibição dos receptores muscarínicos M₃. Um membro desta classe de drogas, a zamifenacina, foi recentemente avaliado no tocante aos seus efeitos sobre a actividade motora do cólon. Numa dose de 40 mgr, o produto diminui marcadamente a motilidade do cólon, registando-se uma redução na amplitude média das contracções, no número de contracções, na percentagem de duração das contracções e no índice de motilidade.

Uma abordagem alternativa no controlo da frequência de dejectões na SCI é a utilização de antidepressores tricíclicos, que têm invariavelmente actividade anticolinérgica, pelo que atrasam o trânsito intestinal. São necessárias doses inferiores às que usualmente se prescrevem no tratamento da depressão.

Agentes procinéticos

São bastante encorajadores os resultados preliminares com o agonista 5-HT₄, o HTF919 (Zelmac). Num ensaio controlado duplamente cego realizado em doentes com SCI onde predominava a obstipação, a eficácia clínica às 16 semanas revelou-se superior ao placebo, considerando todos os sintomas gastrointestinais.

(3) Agentes que modificam os distúrbios afectivos

O papel dos factores psicológicos na SCI continua a ser vigorosamente debatido. Numa recente revisão elaborada pela American Gastroenterological Association (1997), reconhece-se que, no âmbito dos factores psicosociais, o stress psicológico exacerba os sintomas gastrointestinais, que os distúrbios psicológicos afectam a experiência da doença e o subsequente comportamento e que a SCI pode determinar uma quebra na qualidade de vida. Em consequência, esta conceituada Associação Americana de Gastreenterologia recomenda vivamente a utilização de terapêuticas psicológicas, designadamente as referidas em capítulo anterior, e também a prescrição de antidepressores tricíclicos para atrasar o trânsito intestinal, e de antidepressores inibidores selectivos da recaptação da serotonina quando se pretende acelerar o trânsito.

10. PROGNÓSTICO

Dado que não existem marcadores biológicos para definir a síndrome do cólon irritável, têm sido validados critérios baseados em sintomas para formular o diagnóstico. É necessário perícia clínica para individualizar a terapêutica nestes doentes. A natureza dos sintomas, factores predisponentes, alterações fisiológicas, influências psicosociais e o curso da doença, todos interagem e influenciam as decisões clínicas e o prognóstico.

A SCI é uma doença crónica, em que 75% dos doentes têm sintomas flutuantes. As recorrências devem ser tratadas com base nas características dos sintomas, concedendo especial atenção aos influxos psicológicos que contribuem para a exacerbação. É crucial uma atmosfera de empatia entre o médico e o doente. A resposta ao tratamento costuma ser melhor no homem do que na mulher, nos doentes onde predomina a obstipação, nos doentes cujos sintomas foram inicialmente despoletados por um episódio de diarreia aguda, e nos doentes com uma história da doença relativamente curta. Na maioria dos casos o prognóstico é bom.

REFERÊNCIAS

- Phillips SF, Wingate DL (Eds). *Functional disorders of the Gut*. Churchill Livingstone, 1998.
- Drossman DA (Ed.). *The functional gastrointestinal disorders*. Little, Brown and Company, 1994.
- Read NW (Ed.). *Irritable Bowel Syndrome*. Grune & Stratton, 1985.
- Talley NJ. *Treatment of the irritable bowel syndrome*. In: Wolfe MM (Ed.). *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:477-490.
- Rome II: *A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders*. Gut 1999; 45(suppl nº 11).
- Knowles B, Drossman DA. *Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds.). *Evidence based Gastroenterology and Hepatology*. BMJ Books 1999:241-259.
- Mascarenhas Saraiva M. *Motilidade Digestiva : o passado, o presente, perspectivas para o futuro e seu papel na moderna Gastreterologia*. GE J Port. Gastreterol 1996;3(4), Supl:39-47.
- Mascarenhas Saraiva M, Castro Poças F, Pinho C. *Perturbações funcionais do intestino*. GE J Port. Gastreterol 1998;5(2):113-124.
- Pontes F. *Motilidade do cólon pélvico: aspectos técnicos e fisiológicos*. Tese de doutoramento. Coimbra, 1970.
- Pontes F. *Motilidade do cólon: uma sobrevisão de bases fisiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas*. Boletim Soc Port Fisiol 1980;1:49-66.
- Freitas D. *Cólon irritável*. In: Freitas D (Ed.) *Temas de Medicina* 1985 (1ª vol.):265-284.
- Banerjee S, LaMont FT. *Treatment of gastrointestinal infections*. Gastroenterology 2000; 118(2), Suppl 1:S48-S67.
- Camilleri M (Ed.). *Gastrointestinal motility in clinical practice*. Gastroenterol Clin N Am 1996;25(1).
- Thompson WG, Hungin AP, Neri M, Holtmann G, Sofos S, Delvaux M, Caballero-Plasencia A. *The management of irritable bowel syndrome: a European, primary and secondary care collaboration*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Aug;13(8):933-9.
- Martin R, Barron JJ, Zacker C. *Irritable bowel syndrome: toward a cost-effective management approach*. Am J Manag Care. 2001 Jul;7(8 Suppl):S268-75.
- Horwitz BJ, Fisher RS. *The irritable bowel syndrome*. N Engl J Med. 2001 Jun 14;344(24):1846-50.
- Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. *Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors*. Am J Gastroenterol. 2001 May;96(5):1340-9.
- Shanahan F. *Probiotics in inflammatory bowel disease*. Gut. 2001 May;48(5):609.
- De Ponti F, Tonini M. *Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes*. Drugs. 2001;61(3):317-32.
- Zar S, Kumar D, Benson MJ. *Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Apr;15(4):439-49.
- De Schryver AM, Samsom M. *New developments in the treatment of irritable bowel syndrome*. Scand J Gastroenterol Suppl. 2000;(232):38-42.
- Milla PJ. *Irritable bowel syndrome in childhood*. Gastroenterology. 2001 Jan;120(1):287-90.
- Camilleri M. *Review article: tegaserod*. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Mar;15(3):277-89.
- Camilleri M. *Management of the irritable bowel syndrome*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):652-68.
- Akehurst R, Kaltenthaler E. *Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials*. Gut. 2001 Feb;48(2):272-82.
- Camilleri M, Coulie B, Tack JF. *Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges*. Gut. 2001 Jan;48(1):125-31.
- Tougas G. *The autonomic nervous system in functional bowel disorders*. Gut. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv78-80.
- Mayer EA. *Spinal and supraspinal modulation of visceral sensation*. Gut. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv69-72.
- Furness JB, Clerc N, Kunze WA. *Memory in the enteric nervous system*. Gut. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv60-2.
- Muller-Lissner S. *Is the distinction between organic and functional disorders helpful?* Dig Liver Dis. 2000 Jan-Feb;32(1):9-11.
- Turnbull GK. *Lactose intolerance and irritable bowel syndrome*. Nutrition. 2000 Jul-Aug;16(7-8):665-6.
- Jaliwala J, Imperiale TF, Kroenke K. *Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials*. Ann Intern Med. 2000 Jul 18;133(2):136-47.
- Smout A, Azpiroz F, Coremans G, Dapigny M, Collins S, Muller-Lissner S, Pace F, Stockbrugger R, Vatn M, Whorwell P. *Potential pitfalls in the differential diagnosis of irritable bowel syndrome*. Digestion. 2000;61(4):247-56.
- Jouet P, Coffin B, Cuillerier E, Soule JC, Flourie B, Lemann M. *Colonic motility in humans. Recent physiological, pathophysiological and pharmacological data*. Gastroenterol Clin Biol. 2000 Mar;24(3):284-98.
- Balfour JA, Goa KL, Perry CM. *Alosetron*. Drugs. 2000 Mar;59(3):511-8.
- De Lillo AR, Rose S. *Functional bowel disorders in the geriatric patient: constipation, fecal impaction, and fecal incontinence*. Am J Gastroenterol. 2000 Apr;95(4):901-5.
- Licht HM. *Irritable bowel syndrome. Definitive diagnostic criteria help focus symptomatic treatment*. Postgrad Med. 2000 Mar;107(3):203-7.
- Toner BB, Akman D. *Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis*. Am J Gastroenterol. 2000 Jan;95(1):11-6.
- Hawkey CJ. *Irritable bowel syndrome clinical trial design: future needs*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):98S-102S.
- Spiller RC. *Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):91S-97S.
- Jones R. *Likely impacts of recruitment site and methodology on characteristics of enrolled patient population: irritable bowel syndrome clinical trial design*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):85S-90S.
- Naliboff BD, Fullerton S, Mayer EA. *Measurement of symptoms in irritable bowel syndrome clinical trials*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):81S-84S.
- Creed F. *The relationship between psychosocial parameters and outcome in irritable bowel syndrome*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):74S-80S.
- Lydiard RB, Falsetti SA. *Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):65S-73S.
- Drossman DA. *Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome?* Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):41S-50S.
- Whitehead WE. *Patient subgroups in irritable bowel syndrome that can be defined by symptom evaluation and physical examination*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):33S-40S.
- Camilleri M. *Therapeutic approach to the patient with irritable bowel syndrome*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):27S-32S.
- Schmulson MW, Chang L. *Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):20S-26S.
- Mayer EA. *Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):12S-19S.
- Hammer J, Talley NJ. *Diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome*. Am J Med. 1999 Nov 8;107(5A):5S-11S.
- Phillips SF. *Irritable bowel syndrome: making sense of it all*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):489-503.
- Read NW. *Harnessing the patient's powers of recovery: the role of the psychotherapies in the irritable bowel syndrome*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):473-87.
- Farthing MJ. *Irritable bowel syndrome: new pharmaceutical approaches to treatment*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):461-71.

- **Thompson WG.** *Irritable bowel syndrome: a management strategy.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):453-60.
- **Gaynes BN, Drossman DA.** *The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):437-52.
- **Houghton LA.** *Sensory dysfunction and the irritable bowel syndrome.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):415-27.
- **Spiller RC.** *Disturbances in large bowel motility.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):397-413.
- **Quigley EM.** *Disturbances in small bowel motility.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):385-95.
- **Talley NJ.** *Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Oct;13(3):371-84.
- **Hotz J, Enck P, Goebell H, Heymann-Monnikes I, Holtmann G, Layer P.** *Consensus report: irritable bowel syndrome—definition, differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic possibilities. Consensus of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases.* Z Gastroenterol. 1999 Aug;37(8):685-700.
- **Kalantar JS, Locke III GR.** *Disease-specific outcomes assessment for irritable bowel syndrome.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Oct;9(4):685-95.
- **Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M.** *Functional somatic syndromes: one or many?* Lancet. 1999 Sep 11;354(9182):936-9.
- **Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Toner BB, Whitehead WE.** *Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders.* Gut. 1999 Sep;45 Suppl 2:II25-30.
- **Kellow JE, Delvaux M, Azpiroz F, Camilleri M, Quigley EM, Thompson DG.** *Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation.* Gut. 1999 Sep;45 Suppl 2:II17-24.
- **Wood JD, Alpers DH, Andrews PL.** *Fundamentals of neurogastroenterology.* Gut. 1999 Sep;45 Suppl 2:II6-II16.
- **Drossman DA.** *The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process.* Gut. 1999 Sep;45 Suppl 2:II1-5.
- **Mangel AW, Northcutt AR.** *Review article: the safety and efficacy of alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:77-82.
- **Gunput MD.** *Review article: clinical pharmacology of alosetron.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:70-6.
- **Malagelada JR.** *Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:57-64.
- **Camilleri M.** *Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:48-53.
- **Humphrey PP, Bountra C, Clayton N, Kozłowski K.** *Review article: the therapeutic potential of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:31-8.
- **Drossman DA.** *Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:3-14.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XVIII

DOENÇA DIVERTICULAR DO CÓLON

1. Epidemiologia
2. Etiologia/Patogénese
3. Espectro Clínico e Tratamento

1. EPIDEMIOLOGIA

A doença diverticular do cólon (DDC) foi uma raridade até ao século XX. É actualmente consensual que a incidência desta doença aumentou progressivamente nas sociedades onde se operou uma redução paulatina da fibra na dieta.

A DDC é actualmente comum nos países ocidentais, menos frequente nos países sul-americanos, e muito rara em África e no Oriente. A prevalência real desta doença é desconhecida. Na USA e em países desenvolvidos, a prevalência aproxima-se dos 10%.

A idade é uma variável muito importante. A diverticulose é pouco comum antes dos 40 anos, aumenta de frequência com a idade, estimando-se uma incidência de 50% pela nona década de vida. Os registos de autópsia sugerem que a DDC ocorre em cerca de 50% dos adultos com mais de 60 anos de idade.

A distribuição anatómica dos divertículos também varia com a localização geográfica. Em geral, nos países industrializados, incluída a USA, a Europa e a Austrália, os divertículos localizam-se no cólon esquerdo. Pelo contrário, no Oriente a localização predominante é no cólon direito. Estas variações na distribuição anatómica da DDC suportam o conceito de uma base multifactorial da doença.

2. ETIOLOGIA / PATOGÉNESE

Os divertículos distribuem-se tipicamente em duas ou quatro fileiras paralelas. Este padrão está provavelmente relacionado com a penetração de pequenas artérias (vasa recta) que alimentam a mucosa do cólon, induzindo debilidade relativa da túnica muscular e facilitando, nesses pontos, a herniação da mucosa e da submucosa. Nas sociedades ocidentais, os divertículos ocorrem sobretudo no cólon esquerdo e particularmente na sigmóide, a localização preferencial (até 90% dos casos).

Os divertículos podem ser únicos, ou atingir as centenas. Têm usualmente cerca 5-10 mm de diâmetro, mas podem ultrapassar dimensões de 2 cm.

O exame macroscópico do cólon com doença diverticular evidencia espessamento da parede muscular e encurtamento das taenia coli, de que resulta uma disposição das pregas em acordeão. No entanto, o estudo histológico não indica a existência de hipertrofia muscular. Recentemente, em estudos de microscopia electrónica, verificou-se que a parede cólica da diverticulose tem células musculares estruturalmente normais. No entanto, entre essas células, há depósitos de elastina cerca de duas vezes superiores aos padrões normais. A elastina é depositada na forma contraída, induzindo desse modo o encurtamento das taenia e o pregueamento das fibras musculares circulares.

Durante muitos anos foi estudada a possibilidade da existência de alterações da motilidade cólica na gênese da DDC. Em comparação com grupos normais, verificou-se que nesta doença ocorre aumento da pressão luminal em condições basais, pós-prandiais e após estimulação com neostigmina.

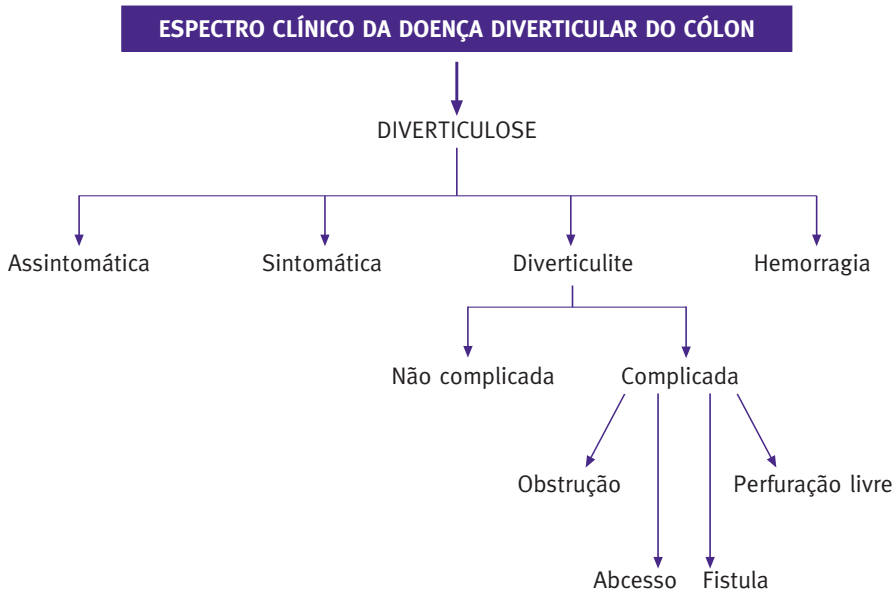
Com base nestes achados, Painter et al. postularam a teoria da “segmentação” do cólon na patogênese da DDC. A contracção das haustras induziria a formação de câmaras ao longo do lume do cólon, que determinariam não só atraso no esvaziamento e aumento na reabsorção de água, mas também aumento da pressão dentro dessas câmaras, forçando a mucosa a herniar.

Burkitt e Painter defenderam a teoria de uma origem dietética da DDC, postulando que resultava de uma deficiência em fibra. Comparando indivíduos no Reino Unido e no Uganda, encontraram diferenças muito grandes nos tempos de trânsito cólico e no peso médio das fezes. Nos Ugandeses, com um consumo muito mais elevado de fibra, o tempo de trânsito era significativamente mais curto e bastante mais elevado o peso médio das fezes. O aumento do trânsito cólico e a diminuição do volume fecal nos ingleses, determinariam um incremento das pressões intraluminais no cólon, com predisposição para herniação diverticular.

3. ESPECTRO CLÍNICO

A DDC apresenta um espectro clínico amplo, desde a diverticulose assintomática, até quadros de diverticulite complicada que podem colocar o doente em risco de vida. Estima-se, felizmente, que só 5% dos indivíduos com DDC apresentam sintomas que obrigam a consulta médica.

A grande maioria dos doentes com diverticulose não apresentam queixas. A diverticulose pode dar sintomas numa fracção de doentes. Noutros casos, a doença diverticular complica-se de diverticulite, que por sua vez se pode complicar de abscesso, fistulização ou obstrução. Finalmente, há situações de diverticulose que se complicam de hemorragia. No gráfico seguinte explicita-se o espectro clínico da doença diverticular do cólon:



A. DIVERTICULOSE

A1. Clínica

Como já referimos, a grande maioria dos doentes com diverticulose permanece inteiramente assintomática. Não existe evidência que sustente a necessidade de recomendações terapêuticas ou de vigilância periódica neste extenso segmento de doentes.

Entretanto, há uma pequena fracção de doentes com diverticulose que apresentam queixas clínicas. É a chamada diverticulose não complicada sintomática. As queixas abdominais são inespecíficas. A maioria destes doentes têm dor habitualmente no abdómen inferior, mais frequentemente à esquerda. Por definição, não evidenciam sinais de inflamação, designadamente febre ou leucocitose. A dor é frequentemente exacerbada com a alimentação e aliviada pela defecação. Podem ocorrer outros sintomas associados: distensão abdominal, obstipação, diarreia ou emissão de muco nas fezes. O exame físico pode revelar hipersensibilidade no flanco e na fossa ilíaca esquerda, mas não existe defesa abdominal. Estes sintomas não específicos sobrepoem-se aos da síndrome do cólon irritável, de tal forma que alguns autores defendem que os divertículos são consequência desta síndrome.

No tocante ao diagnóstico diferencial, a diverticulose pode confundir-se clinicamente com o cólon irritável, mas é importante igualmente não esquecer a hipótese do car-

cinoma colo-rectal, que pode apresentar sintomatologia clínica similar à da diverticulose, sobretudo quando esta se complica.

A2. Diagnóstico

A colonoscopia e o clister opaco são os exames frequentemente utilizados na detecção da diverticulose. Quando esta não se encontra complicada, a colonoscopia facultada uma informação mais completa e fiável no tocante à coexistência de lesões associadas, nomeadamente pólipos ou cancro. Deve ser realizada por técnico experiente, utilizando judiciosamente a insuflação de ar. A experiência acumulada revela que o clister opaco, indiscutivelmente um bom exame para a detecção da diverticulose, não é tão apurado na revelação de lesões associadas e na definição das complicações inflamatórias e hemorrágicas da DDC.

A3. Tratamento

O tratamento recomendado no doente com diverticulose sintomática não complicada, é um regime dietético rico em fibra. A dose de fibra diária é de 20-30 gr, em água ou sumos. Há doentes que toleram menos bem esta posologia, sendo de considerar a sua redução e um complemento com agentes laxantes de volume, designadamente preparados de psyllium. Este regime reduz a pressão intraluminal cólica e postula-se que protege contra o desenvolvimento de novos divertículos.

Não está demonstrado o benefício de agentes musculotrópicos ou de anticolinérgicos na jugulação dos sintomas dolorosos da diverticulose sintomática.

A diverticulose, sintomática ou assintomática, não tem indicação cirúrgica. A cirurgia deve reservar-se para situações de doença diverticular complicada.

B. DIVERTICULITE

A diverticulite, definida como inflamação e/ou infecção associada à diverticulose, é a complicação mais comum desta doença, afectando 10-25% dos doentes com divertículos do cólon.

O evento inicial é uma microperfuração de um divertículo, de que resultam fenómenos de peridiverticulite e/ou fleimão. É a chamada diverticulite não complicada. Se o processo inflamatório persiste, pode evoluir para obstrução intestinal, perfuração livre, fistula ou abscesso. É a chamada diverticulite complicada.

B1. Diverticulite Não Complicada

Clínica

A diverticulite aguda origina dor classicamente localizada no quadrante inferior esquerdo, reflectindo a propensão para a localização dos divertículos no cólon sigmóide, nos países ocidentais. A dor pode ser intermitente ou constante, associando-se frequentemente a alterações nos hábitos intestinais. A hematoquêsia é rara. Podem ocorrer anorexia, náuseas e vômitos. A irritação da bexiga pelo cólon sigmóide inflamado origina disúria e polaquiúria.

No exame físico, existe hiperestesia habitualmente no quadrante inferior esquerdo. Pode detectar-se dor no ressalto, defesa abdominal e uma massa palpável cilíndrica. O toque rectal pode despertar dor ou detectar uma massa dolorosa. A febre é usual, assim como a leucocitose.

No diagnóstico diferencial da diverticulite aguda, devemos pensar nas seguintes entidades:

- Apendicite aguda
- Doença de Crohn
- Carcinoma do cólon
- Colite isquémica
- Colite pseudomembranosa
- Úlcera péptica complicada
- Quisto, torção ou abscesso do ovário
- Gravidez ectópica.

Diagnóstico

Rx simples do tórax e abdómen

Pode facultar algumas informações úteis: pneumoperitонеu, situação cardio-pulmonar, dilatação de ansas, íleo, obstrução intestinal ou imagens sugestivas de abscesso.

Tomografia computadorizada (TC)

É actualmente considerado um exame prioritário pela informação diagnóstica que proporciona, e também pelas suas potencialidades terapêuticas (drenagem de abscesso).

Vários estudos prospectivos revelaram que a TC tem uma sensibilidade de 69-95% e uma especificidade de 75-100% no estudo da diverticulite aguda, geralmente superior aos exames de contraste. Nos doentes seriamente afectados, ou em que há dúvidas no diagnóstico, e também nos casos em que ocorreu deterioração clí-

nica, a TC é um exame prioritário. Importa acentuar, no entanto, que um exame negativo não exclui o diagnóstico de diverticulite aguda.

Clister Opaco

Continua a ser um exame útil em certas situações, complementando a informação da TC. Não deve ser realizado com bário, nem com duplo contraste (perigo de peritonite ou perfuração). Pode revelar extravasamento de contraste, fistulas, diverticulose extensa, espasmo, espessamento da mucosa, massa extraluminal comprimindo ou deslocando o cólon.

Ecografia

Não tem a eficácia da TC e é operador-dependente. É um exame de 2ª linha, útil por exemplo na mulher para exclusão de patologia pélvica/ginecológica.

Endoscopia

Geralmente é evitada como meio inicial de diagnóstico, dado o risco de perfuração. A sua utilização deve limitar-se às situações em que o diagnóstico de diverticulite não é claro, sendo igualmente útil para excluir outros diagnósticos, nomeadamente DII, carcinoma ou colite isquémica.

Tratamento

Uma das decisões iniciais na diverticulite não complicada envolve a determinação da necessidade de hospitalização. Em geral, os doentes idosos ou imunodeprimidos, os que apresentam doenças severas associadas, e os que têm febre elevada e leucocitose significativa, devem ser hospitalizados. Os doentes que evidenciam sintomas ligeiros, sem sinais peritoneais, com possibilidade de ingestão de fluidos e de suporte doméstico, podem realizar tratamento ambulatorio.

Neste último caso, deve prescrever-se uma dieta líquida e antibioterapia oral de largo espectro, com actividade contra anaeróbios e agentes Gram—negativos (particularmente *E. coli* e *B. fragilis*). Uma quinolona com metronidazole, sulfametoxazole-trimetoprim com metronidazole, ou amoxicilina + ácido clavulânico, são propostas terapêuticas recomendadas. O doente deve ser objecto de vigilância apertada. Em geral, a melhoria sintomática ocorre dentro de 2-3 dias, altura em que a dieta pode ser mais liberal. A antibioterapia deve prosseguir durante 7-10 dias.

Nos doentes que requerem hospitalização por diverticulite aguda, deve promover-se o repouso intestinal (dieta zero), e prescrever-se fluidoterapia para manter ou restaurar o volume intravascular e o balanço electrolítico. Além disso, deve iniciar-se antibioterapia endovenosa, visando sobretudo a flora anaeróbia e Gram-negativa do cólon. Para a cobertura contra anaeróbios deve utilizar-se o metronidazole ou a clindamicina. Para os agentes Gram-negativos, deve prescrever-se um aminoglicosídeo

(por ex. gentamicina ou tobramicina), ou uma cefalosporina de terceira geração (por ex. ceftazidima ou cefotaxime). Usualmente há melhoria clínica dentro de 2-4 dias, altura em que pode iniciar-se uma dieta branda. Se a melhoria consolida, pode ser dada alta ao doente, mas a antibióterápia deve ser prosseguida, por via oral, até perfazer 10 dias de tratamento. Se não ocorre melhoria com a terapêutica médica instituída, é provável que tenha surgido uma complicação, ou esteja em causa outro diagnóstico.

A maioria dos doentes hospitalizados por diverticulite aguda respondem à terapêutica médica conservadora, mas estima-se que 15-30% vão requerer intervenção cirúrgica durante o internamento, com uma apreciável taxa de mortalidade. A perfuração livre com peritonite generalizada é a complicação mais temível, exigindo intervenção cirúrgica urgente com elevada mortalidade operatória (até 35%).

Um problema clínico importante, em termos de prognóstico, envolve a probabilidade de recorrência de episódios de diverticulite e o papel da ressecção cirúrgica electiva profiláctica. O risco de recorrência de sintomas envolve cerca de um terço a um quarto dos doentes. A recidiva sintomática responde pior à terapêutica médica e tem maior mortalidade. Por isso, muitos autores defendem que a ressecção electiva está indicada após dois episódios de diverticulite aguda não complicada; no entanto, esta recomendação tem sido questionada. A análise risco/benefício de uma atitude cirúrgica electiva deve ser avaliada caso a caso. O advento da cirurgia laparoscópica tem suscitado maior interesse e afoiteza na opção pela sanção cirúrgica, sobretudo em doentes jovens (< 50 anos de idade) e em doentes imunodeprimidos. Cerca de 10% dos doentes operados, têm recorrência sintomática, por diverticulite. Em cerca de 3% deste grupo com recidiva pós-operatória, há necessidade de reoperar.

B2. DIVERTICULITE COMPLICADA

ABCESSO

Quando ocorre perfuração de um divertículo do cólon, a disseminação do processo inflamatório vai ditar a evolução clínica subsequente e o tratamento. Se esse processo é limitado, desenvolve-se um fleimão localizado. Se ocorre maior disseminação, surgem abcessos maiores ou mais distantes. A peritonite generalizada acontece raramente.

Os sinais clínicos sugestivos de formação de abscesso incluem febre persistente e/ou leucocitose, apesar de antibióterápia intravenosa, ou uma massa dolorosa no exame físico. A tomografia computadorizada é o melhor exame para efectuar um diagnóstico definitivo de abscesso e seguir a sua evolução. Além disso, constitui um excelente método para a efectivação de drenagem percutânea do abscesso.

O tratamento do abscesso diverticular deve ser individualizado. Os pequenos abscessos pericólicos (estádio I) são frequentemente tratados com antibióterapia e repouso intestinal. Quando a cirurgia é necessária, a resseção em bloco com reanastomose primária é o método mais utilizado.

Nos casos de abscessos a distância ou pericólicos grandes, está indicada a drenagem percutânea orientada pela TAC, que controla rapidamente o quadro séptico e estabiliza o doente. É uma medida prévia à cirurgia de resseção, efectuada cerca de 3-4 semanas depois. EM 20-25% dos casos a drenagem é anatomicamente inacessível ou não é bem sucedida, pelo que há necessidade de avançar desde logo para a cirurgia.

FISTULA

Quando um fleimão diverticular ou um abscesso se estende ou rompe para órgãos adjacentes, podem ocorrer fistulas. A fistula mais frequente é a colovesical (cerca de 65%). A pneumatúria e a fecalúria são sintomas comuns. A cistoscopia, a cistografia e o clister opaco são exames úteis para o diagnóstico. Em cerca de 75% dos doentes é possível realizar resseção operatória num só tempo, com encerramento da fistula. A fistula colovaginal é a segunda mais frequente (cerca de 25%). A passagem de fezes pela vagina é patognomónica. O tratamento é cirúrgico, com encerramento da fistula. Muito mais raramente podem ocorrer fistulas coloenterais, colouterinas e colorectais.

OBSTRUÇÃO

A obstrução pode ser uma complicação da DDC aguda ou crónica. Nos episódios de diverticulite aguda, pode ocorrer obstrução cólica parcial por aperto luminal ditado pela inflamação pericólica e/ou compressão por abscesso. A obstrução total é rara. Pode também ocorrer íleo do cólon ou pseudo-obstrução. Estas situações melhoram com a terapêutica médica. Se a obstrução não cede a esta terapêutica, há necessidade de ponderar a hipótese de sanção cirúrgica.

Episódios recorrentes de diverticulite, muitas vezes sub-clínicos, podem iniciar um processo de fibrose progressiva e estenose da parede cólica, na ausência de inflamação. Nesses casos, pode surgir um quadro de obstrução completa que exige reparação cirúrgica. Não é rara uma apresentação mais insidiosa, com sintomas não específicos. Frequentemente, o clister opaco evidencia uma zona estenosada, sendo difícil definir a sua natureza benigna ou maligna. Nesses casos, o exame colonoscópico com biópsia possibilita, em cerca de 70% dos casos, um diagnóstico exacto. Se há dúvidas quanto à natureza da estenose, deve avançar-se para resolução cirúrgica.

C. HEMORRAGIA

Os divertículos e as ectasias vasculares são responsáveis pela maioria dos episódios de hemorragias digestivas baixas. Em séries recentes, a hemorragia diverticular representa a etiologia identificada mais comum, compreendendo 24-42% desses episódios.

Em 3-5% dos doentes com diverticulose, a hemorragia é severa. Apesar de a maioria dos divertículos se localizarem no cólon esquerdo, nos países ocidentais, a hemorragia diverticular tende a ocorrer mais frequentemente no cólon proximal.

Dados recentes atribuem aos AINEs um papel importante na eclosão de quadros hemorrágicos diverticulares.

A hemorragia diverticular é arterial. É determinada pela rotura dos vasa recta, sendo desconhecidos os factores que a determinam. A inflamação não constitui seguramente um factor importante, uma vez que a hemorragia raramente complica um quadro de diverticulite aguda.

O início da hemorragia diverticular é usualmente abrupto e indolor. O doente pode ter dores ligeiras no abdómen inferior, seguidas de urgência na defecação, com passagem de um volume variável de sangue vermelho acastanhado, ou de coágulos. A melena é rara. A hemorragia cessa espontaneamente em 70-80% dos casos. A taxa de recorrência situa-se entre 20-38%. A hipótese de uma terceira hemorragia após um segundo episódio pode atingir os 50%, pelo que alguns autores recomendam a intervenção cirúrgica após um segundo episódio hemorrágico.

Após ressuscitação e estabilização hemodinâmica, o doente deve ser submetido a exame endoscópico (sigmoidoscopia ou colonoscopia) para identificação da natureza e do local da lesão hemorrágica. Se o estudo endoscópico falha, e se a hemorragia persiste, devem realizar-se outros exames, designadamente a angiografia e a cintigrafia nuclear.

Alguns autores têm evidenciado bons resultados na jugulação da hemorragia mediante a aplicação de terapêutica endoscópica hemostática, utilizando vários métodos (injecção de adrenalina, sonda térmica, electrocoagulação multipolar, colas de fibrina).

A cirurgia na hemorragia gastrointestinal baixa é usualmente reservada para as situações de insucesso da terapêutica médica, endoscópica ou angiográfica. A ressecção segmentar deve realizar-se quando se localizou definitivamente a fonte hemorrágica, mediante a colaboração endoscópica ou angiográfica. Nesses casos, a taxa de recidiva hemorrágica pós-cirurgia é baixa, rondando os 6%.

REFERÊNCIAS

- **Smith NA.** *Diverticular Disease of the Colon.* In: Phillips SF, Pemberton JH, Shorter RG (Eds). The Large Intestine. Raven Press 1991: 549-578.
- **Simmang CL, Tom Shires III G.** *Diverticular Disease of the Colon.* In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MN (Eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders Co. 1998: 1788-1797.
- **Matthews JB.** *Treatment of Diverticular Disease of the colon.* In: Wolfe NM (Ed). Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000: 617-628.
- **Stollman NH, Raskin JB.** *Diverticular Disease of the Colon.* J Clin Gastroenterol 1999; 29 (3): 241-252.
- **Painter NS, Burkitt DP.** *Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of western civilization.* BMJ 1971; 2: 450-4.
- **Reinus JF, Brandt LJ.** *Vascular ectasias and diverticulosis: common causes of lower intestinal bleeding.* Gastroenterolo Clin North Am 1994; 23: 1-20.
- **Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB et al.** *Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in man.* Gut 1995; 36: 276-282.
- **Shinya H.** *Colonoscopy: diagnosis and treatment of colonic diseases.* Igaku-Shoin 1982: 77-82.
- **Otte JJ, Larsen L, Anderson JR.** *Irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease – different diseases?* Am J Gastroenterol 1986; 81: 529-31.
- **Brodrick AJM.** *Treatment of symptomatic diverticular disease with a high fibre diet.* Lancet 1977; 1: 664-5.
- **Ambrosetti P, Robert JH, Witzig J et al.** *Acute left colonic diverticulitis: a prospective analysis of 226 consecutive cases.* Surgery 1994; 115: 546-50.
- **MC Kee RF, Deignan RW.** *Radiological investigation in acute diverticulitis.* Br J Surg 1993; 80: 560-5.
- **The Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons.** Practice parameters for sigmoid diverticulitis – supporting documentation. Dis Colon Rectum 1995; 38: 126-32.
- **Shrier D, Skucas J, Weiss S.** *Diverticulitis: an evaluation by computed tomography and contrast enema.* Am J Gastroenterol. 1991; 86: 1466-71.
- **Pradel JA, Adell J-F, Taourel P et al.** *Acute colonic diverticulitis: prospective comparative evaluation with US and CT.* Radiology 1997; 205: 503-12.
- **Parks TG.** *Natural history of diverticular disease of the colon: a review of 521 cases.* BMJ 1969; 4: 639-45.
- **Munson KD, Hensien MA, Jacob LN et al.** *Diverticulitis: a comprehensive follow-up.* Dis Colon Rectum 1996; 39: 318-322.
- **Franklin ME, Dorman JP, Jacobs M et al.** *Is laparoscopic surgery applicable to complicated colonic diverticular disease?* Surg Endosc 1997; 11: 1021-5.
- **Vignati PU, Welch JP, Cohen JL.** *Long-term management of diverticulitis in young patients.* Dis Colon Rectum 1995; 38: 627-9.
- **MC Guire HH.** *Bleeding colonic diverticula: a reappraisal of natural history and management.* Ann Surg 1994; 220: 653-6.
- **Wong SK, HO YH, Leong APK et al.** *Clinical behavior of complicated right-sided and left-sided diverticulosis.* Dis Colon Rectum 1997; 40: 344-8.
- **Zuccaro G.** *Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. Practice guidelines.* Am J Gastroenterol 1998; 93: 1202-8.
- **Mauldin JL.** *Therapeutic use of colonoscopy in active diverticular bleeding.* Gastroint Endosc 1985; 31: 290-1.
- **Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Bharucha AE, Tangalos EG.** *Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome, and diverticulosis in older people.* J Am Geriatr Soc. 2000 Sep;48(9):1142-50.
- **Bergamaschi R.** *Laparoscopic surgery for uncomplicated diverticulitis: advantages?* Scand J Gastroenterol. 2000 May;35(5):449-51.
- **Jouet P, Coffin B, Cuillerier E, Soule JC, Flourie B, Lemann M.** *Colonic motility in humans. Recent physiological, pathophysiological and pharmacological data.* Gastroenterol Clin Biol. 2000 Mar;24(3):284-98.
- **Wolff BG, Devine RM.** *Surgical management of diverticulitis.* Am Surg. 2000 Feb;66(2):153-6.
- **Rowling SE, Jacobs JE, Bimbaum BA.** *Thin-section CT imaging of patients suspected of having appendicitis or diverticulitis.* Acad Radiol. 2000 Jan;7(1):48-60.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XIX

PÓLIPOS E SÍNDROMES DE POLIPOSE DO CÓLON E RECTO

1. Pólipos
2. Síndromes de Pólipose

1. PÓLIPOS

A. PATOMORFOLOGIA

O termo “pólipos” é utilizado para descrever qualquer lesão circunscrita que se projecta acima da superfície da mucosa circundante. Os pólipos variam no tocante à configuração, dimensões e aspecto da superfície, podendo ser sésseis ou pediculados. Embora a aparência macroscópica de alguns pólipos seja bastante característica, só o estudo histológico é fidedigno na avaliação da sua natureza. Os vários tipos de pólipos diferem no seu significado clínico e sobretudo no potencial maligno, de forma que o diagnóstico histopatológico é essencial para o tratamento do caso individual.

Os pólipos do cólon dividem-se em dois grandes grupos: neoplásicos e não neoplásicos, conforme se discrimina no quadro seguinte:

CLASSIFICAÇÃO DOS PÓLIPOS DO CÓLON E RECTO

- **Lesões neoplásicas da mucosa**
 - Benignas (adenoma)**
 - Adenoma tubular
 - Adenoma tubulo-viloso
 - Adenoma viloso
 - Malignas (carcinoma)**
 - Carcinoma não invasivo
 - Carcinoma in situ
 - Carcinoma intramucoso
 - Carcinoma invasivo (ultrapassou a muscularis mucosae)
- **Lesões não neoplásicas da mucosa**
 - Pólipos hiperplásicos (ou metaplásicos)**
 - Epitélio normal (com configuração polipóide)**
 - Pólipos juvenis**
 - Pólipos de Peutz-Jeghers**
 - Pólipos inflamatórios**
 - DII
 - Infecções bacterianas
 - Amibíase
 - Esquistossomíase
- **Lesões da submucosa**
 - Colite quística profunda
 - Pneumatosis cystoides intestinalis
 - Pólipos linfóides (benigno ou maligno)
 - Lipoma
 - Carcinóide
 - Metástase de neoplasia

B. ADENOMAS

Os pólipos adenomatosos são tumores neoplásicos benignos da mucosa, pediculados ou sésseis. Histologicamente dividem-se em adenomas tubulares, os mais frequentes, tubulo-vilosos e vilosos, sendo estes os mais raros. De facto, os adenomas tubulares compreendem cerca de 80-86% dos adenomas, os tubulo-vilosos surgem em 8-16%, e os vilosos em 3-16%. Cerca de 70% dos pólipos removidos por polipectomia endoscópica são adenomas.

Por definição, todos os adenomas são displasias, que podem ser graduadas em três categorias: grau ligeiro, moderado ou severo. A displasia ligeira encontra-se em 70-86% dos pólipos adenomatosos, a displasia moderada em 18-20%, e a displasia severa (carcinoma in situ) em 5-10%.

Do ponto de vista prático, no tocante às dimensões os adenomas classificam-se em três grupos: <1 cm, 1-2 cm e > 2 cm. A maioria dos adenomas têm dimensões <1 cm. Há formações polipóides minúsculas (<5 mm) frequentemente detectadas no exame endoscópico. Embora 30-50% destas microformações tenham uma textura adenomatosa, vários estudos revelaram que não se revestem de especial interesse biológico ou clínico.

Existe evidência muito consistente de que a maioria dos carcinomas do cólon provêm de pólipos adenomatosos previamente benignos. As três características dos adenomas correlacionadas com o potencial maligno são a dimensão do pólipo, o seu tipo histológico e o grau de displasia. Quanto maior for o adenoma, mais vilosa a sua histologia e mais severo o grau de displasia, maior será a possibilidade de degenerescência maligna.

Existe um sub-tipo de adenomas, apelidados de adenomas planos que têm recebido especial atenção. Trata-se de adenomas totalmente planos, ou contendo uma depressão central, pelo que verdadeiramente não são pólipos. Usualmente inferiores a 1 cm, podem ser múltiplos e compreendem cerca de 10% de todos os adenomas. A história natural desta variante do adenoma não é bem conhecida. É possível que estes adenomas planos sejam precursores dos chamados carcinomas de novo, isto é, que não passaram por uma fase intermédia de pólipo adenomatoso.

A chamada cripta aberrante é actualmente considerada uma lesão pré-maligna. Pode ser identificada mediante endoscopia de ampliação complementada por coloração da mucosa com azul de metileno. Estas criptas aberrantes podem ser displásicas, sendo consideradas por vários autores precursoras de adenomas.

Relativamente à sua histogénese, pensa-se que os adenomas resultam de uma falência no processo normal de proliferação celular e de apoptose. A aberração inicial teria lugar numa única cripta do cólon, e consistiria na expansão do compartimento de pro-

liferação celular ao longo de toda a cripta. Segundo esta hipótese, o adenoma resultaria da expansão monoclonal de uma célula anormal, teoria que não é consensualmente admitida.

Como referimos, é actualmente aceite que a maioria dos carcinomas do cólon têm origem em adenomas. Há evidência epidemiológica, clinicopatológica e de genética molecular que suporta esta teoria. Esta hipótese adenoma-carcinoma será analisada mais detalhadamente no último capítulo deste livro sobre “Cancro do cólon e do recto”.

1 – EPIDEMIOLOGIA

A prevalência dos adenomas colo-rectais é afectada por dois factores major: idade do indivíduo e grau de risco de carcinoma colo-rectal na população onde se insere. Quanto maior a prevalência de cancro do intestino grosso numa dada região, maior será também a prevalência de adenomas. Por outro lado, a idade é o factor independente mais determinante na prevalência de adenomas, quer em zonas de alto risco ou de baixo risco. Quanto mais avançada for a idade, maior será a prevalência do adenoma, o seu número, a sua dimensão e a sua severidade histológica.

Dois estudos recentemente apresentados, que incluíram a realização de colonoscopias em indivíduos assintomáticos, com idade entre 50 e 82 anos, indicaram a existência de adenomas em 23% e 25%, respectivamente.

Em séries de autópsia, apurou-se uma taxa de prevalência de adenomas de 12% em populações de baixo risco para cancro do cólon. Nas populações de médio e de alto risco, essas percentagens chegaram a atingir 50-60%.

Relativamente à sua distribuição anatómica, verificou-se, em séries de autópsia, uma distribuição uniforme em todo o cólon e recto, distribuição confirmada em exames colonoscópicos de indivíduos assintomáticos. Por outro lado, apurou-se que os adenomas de maiores dimensões tendem a localizar-se na zona distal do intestino grosso.

2 – FACTORES DE RISCO

Admitem-se actualmente vários factores de risco de susceptibilidade para o adenoma:

(a) Genética.

(b) Dieta e estilo de vida:

Risco ↓: consumo de fibra, vegetais, hidratos de carbono, folato, aspirina e AINEs (?).

Risco ↑: consumo de gordura, álcool, tabaco, inactividade física, obesidade.

(c) Condições associadas com pólipos adenomatosos:

Ureterosigmoidostomia

Acromegália

Bacteriemia e endocardite pelo streptococcus bovis

Ateroesclerose (?)

Cancro da mama (?)

Colecistectomia (?)

3 – DIAGNÓSTICO

Sintomas e sinais

A maioria dos doentes com pólipos do cólon não têm sintomas, ou apresentam sintomas não específicos. A queixa clínica mais comum é a rectorragia ou a presença de sangue oculto nas fezes. Outros sintomas que têm sido atribuídos a estas lesões são a obstipação, a diarreia e a flatulência. Quadros de invaginação intermitente podem originar dor abdominal violenta.

Nos doentes com adenomas vilosos pode surgir uma síndrome de diarreia secretora com depleção hidro-electrolítica severa. Os tumores que produzem esta síndrome são usualmente grandes (>3-4 cm) e quase sempre localizados no recto ou na rectosigmoide.

Deteção dos adenomas

Usualmente os adenomas são detectados em indivíduos assintomáticos submetidos a programas de rastreio, ou são um achado fortuito em doentes submetidos a investigações por queixas intestinais ou por apresentarem anemia ferripriva. São os seguintes os métodos que podem levar à identificação de pólipos adenomatosos colorectais:

(1) Pesquisa de sangue oculto nas fezes

É difícil determinar a real frequência de hemorragia digestiva baixa por adenomas. Nas rectorragias francas, a percentagem de adenomas como causa da hemorragia não ultrapassa os 10%. Em geral, os pólipos <1 cm não sangram.

Quando se procede à pesquisa qualitativa de sangue nas fezes, utilizando um dos testes usuais (por ex. Hemocult), só 20-40% dos doentes positivos têm adenomas do cólon ou do recto. Por outro lado, é muito elevada a percentagem de fal-

soos negativos utilizando estes testes de guaiaco, podendo atingir os 75%. Por isso, a pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser complementada pelo exame endoscópico.

(2) Pansigmoidoscopia

A pansigmoidoscopia flexível substituiu gradualmente a rectoscopia rígida, não só no âmbito de planos de rastreio como na rotina clínica. Nos indivíduos assintomáticos, com idades >40 anos, a rectoscopia rígida detecta pólipos em cerca de 7% dos casos. A sigmoidoscopia flexível detecta 10-15% de pólipos neste tipo de população. Trata-se de um exame essencialmente vocacionado para rastreio.

(3) Clister opaco

Um clister opaco com duplo contraste tem uma sensibilidade de 85%-95% na detecção de pequenos pólipos. A preparação inadequada do cólon pode originar 5-10% de falsos positivos, e a presença de diverticulose ou de um cólon redundante podem induzir cerca de 10% de falsos negativos.

(4) Colonoscopia

É o exame actualmente preferido na detecção de pólipos porque apresenta maior acuidade do que o clister opaco, tendo ainda potencialidades terapêuticas. Apesar de ser considerada o “gold standard” na detecção de adenomas, a colonoscopia tem algumas limitações: (a) não atinge o cego em cerca de 10% dos casos; (b) por vezes necessita de sedação do doente; (c) é operador dependente.

4 – TRATAMENTO

Tendo em conta que a sequência adenoma-carcinoma é suportada em comprovação científica indiscutível, a maioria dos doentes com pólipos detectados por clister opaco ou pansigmoidoscopia, devem ser submetidos a colonoscopia para excisão do pólipo e pesquisa de neoplasias adicionais. A incidência de adenomas sincrónicos nos doentes com um adenoma confirmado, é de 30-50%.

A maioria dos pólipos diagnosticados durante o exame colonoscópico, podem ser totalmente removidos por técnicas de electrofulguração endoscópica. A ressecção cirúrgica só está indicada quando um endoscopista experimentado é incapaz de ressecar um adenoma avançado, ou quando um pólipo maligno requer ressecção parcial do cólon.

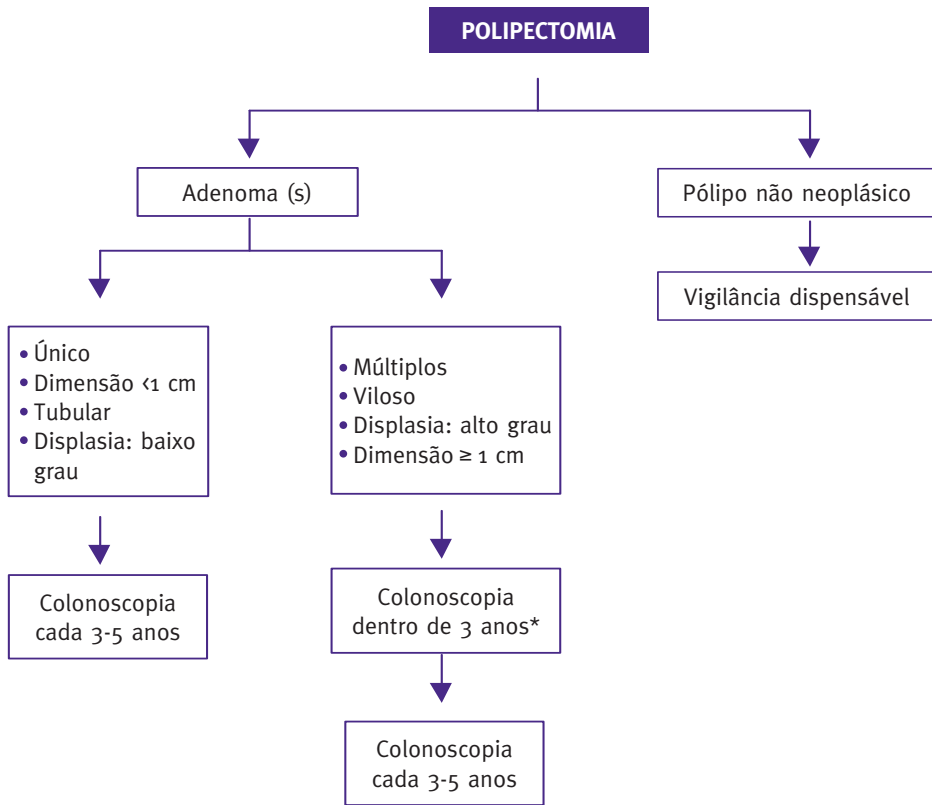
Quando a sigmoidoscopia detecta um pólipo minúsculo (<5 mm), deve realizar-se biópsia para definir a sua natureza. Se se trata de um pólipo hiperplásico, não há necessidade de vigilância ulterior.

Quanto à importância clínica do achado de um ou dois pólipos adenomatosos tubulares com dimensões <1 cm, ainda não existe consenso sobre a questão. Trabalhos recentes apontam no sentido da adopção de uma estratégia flexível e individualizada. Segundo esses estudos, a colonoscopia total não terá especial interesse nessa situação, nem para a detecção de neoplasias sincrônicas, nem para a identificação de lesões neoplásicas metacrônicas.

Os pólipos sésseis de grandes dimensões (>2 cm) devem ser objecto de especial cuidado. Nem sempre é possível a sua ressecção endoscópica numa única sessão. Devem ser vigiados até à sua exérese total. Se esse desiderato não for conseguido, deve solicitar-se apoio cirúrgico.

Outro problema especial é suscitado pelo pólipo maligno, isto é, o pólipo que contém células cancerosas que penetraram através da muscularis mucosae até à submucosa. Após a ressecção endoscópica de um pólipo maligno, a recomendação actual é não tomar outra atitude desde que estejam satisfeitos os seguintes critérios: (1) O pólipo foi totalmente excisado pelo endoscopista e enviado in toto para estudo histológico; (2) O cancro é bem diferenciado; (3) Não há envolvimento linfático ou vascular; (4) As margens do corte não estão infiltradas por tecido neoplásico.

Após a realização da polipectomia endoscópica, é fundamental estabelecer uma estratégia de vigilância, na medida em que os doentes com história de adenoma colorectal têm um risco acrescido de desenvolvimento de novos adenomas (metacrônicos) ou de carcinoma. Consoante os intervalos de vigilância, a literatura refere taxas de incidência de adenomas adicionais variando entre 12% a 60%. As dimensões dos adenomas excisados, o seu número, a sua estrutura histológica e o grau de displasia, são factores que vão determinar a melhor estratégia de vigilância, que poderá ser equacionada da seguinte forma:



Intervalo mais curto (3 - 12 meses) em caso de: pólipo maligno, adenoma séssil grande, adenomas múltiplos

C. PÓLIPOS NÃO NEOPLÁSICOS

Os *pólipos hiperplásicos*, denominados também de metaplásicos por alguns autores, são os pólipos não neoplásicos mais comuns. São usualmente pequenos (<5 mm), raramente excedendo os 10 mm. Não evidenciam potencial maligno, a não ser nas situações em que, histologicamente, coexistem características de pólipo hiperplásico e pólipo adenomatoso (adenomas serreados). Em exames colonoscópicos de indivíduos assintomáticos com idade superior a 50 anos, os pólipos hiperplásicos compreendem pelo menos 10% dos pólipos detectados. Para alguns autores, a prevalência seria bem maior (25-30%), uma vez que, na observação endoscópica convencional, é impossível distinguir entre pólipos hiperplásicos e adenomas. O tratamento destas lesões é idêntico: polipectomia endoscópica. O achado de um pólipo hiperplásico no cólon distal, não justifica a realização ulterior de uma colonoscopia total, nem a integração do doente num programa de vigilância.

Os *pólipos juvenis* são lesões aparentemente adquiridas, sendo mais frequentemente detectados entre as idades de 1 a 7 anos. Usualmente regredem espontaneamente. São habitualmente únicos, usualmente pediculados e têm dimensões entre 3 mm e 2 cm. Dado que se localizam preferentemente no recto, podem prolapsar durante a defecação. Além disso, porque são muito vascularizados, podem originar rectorragias. Por essas razões, devem ser submetidos a polipectomia endoscópica. Embora os pólipos juvenis únicos não evidenciem potencial maligno, quando são múltiplos (ver adiante “Polipose juvenil”) há risco de malignização.

O *pólipo Peutz-Jeghers* é uma lesão hamartomatosa. Quase sempre são múltiplos, sendo raramente encontrados no cólon excepto no contexto da polipose generalizada da síndrome de Peutz-Jeghers.

Os *pólipos inflamatórios* (pseudopólipos), encontram-se nas fases regenerativas e de cicatrização da inflamação. Podem ser grandes e solitários, mimetizando uma massa neoplásica. Quando são múltiplos, simulam um processo de polipose. Podem ocorrer em qualquer forma de colite severa: DII, colite amibiana, esquistossomíase, disenteria bacteriana.

São várias as lesões da submucosa que podem apresentar, no exame endoscópico, uma configuração polipóide: colite quística profunda, pneumatosis cystoides intestinalis, pólipos linfóides lipomas, carcinóides, metástases de neoplasias (especialmente o melanoma), fibromas, leiomiomas, hemangiomas, endometriose.

2. SÍNDROMES DE POLIPOSE

As síndromes de polipose são diferenciadas com base em critérios histológicos e clínicos. Há formas hereditárias e não hereditárias. Por sua vez, as formas hereditárias podem ser divididas em dois grupos: as definidas pela presença de pólipos adenomatosos, e as que exibem múltiplos pólipos hamartomatosos. As síndromes de polipose gastrointestinal são deste modo classificadas de acordo com o quadro seguinte:

SÍNDROMES DE POLIPOSE GASTROINTESTINAL

• SÍNDROMES DE POLIPOSE HEREDITÁRIA

Síndromes de polipose adenomatosa

- Polipose adenomatosa familiar
- Síndrome de Gardner
- Síndrome de Turcot
- Polipose cólica adenomatosa atenuada

Síndromes de polipose hamartomatosa

- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Polipose familiar juvenil
- Outras síndromes raras

• SÍNDROMES DE POLIPOSE NÃO HEREDITÁRIA

- Síndrome de Cronkite-Canada
- Hiperplasia nodular linfóide
- Polipose linfomatosa
- Polipose hiperplásica
- Polipose inflamatória

A. Polipose adenomatosa familiar (PAF)

1. Epidemiologia

As estimativas da frequência de PAF variam de 1 em 6850 indivíduos, a 1 em 30.000. A frequência é constante em todo o mundo. Não há diferenças na prevalência por sexo. Cerca de 0.5% dos cancros colo-rectais têm origem na PAF.

2. Etiologia

A PAF é uma doença autossómica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de mais de 100 pólipos no cólon e por várias manifestações extra-intestinais.

O local provável para a localização do gene da PAF foi descoberto em 1986, confirmando-se que se situava no braço longo do cromossoma 5. Em 1991 foi conseguida a clonagem deste gene, universalmente designado de APC (adenomatous polyposis coli).

Com a descoberta de que as mutações germinais no gene APC determinam a formação de centenas ou milhares de adenomas no cólon, alguns dos quais evoluem de pequenos tumores benignos para carcinomas, ficou evidenciado o papel deste gene na iniciação tumoral. Presume-se que as mutações no gene APC constituem o defeito genético em pelo menos 80% dos casos de PAF.

Actualmente é possível pesquisar as mutações germinais no gene APC mediante a utilização de várias técnicas: teste das proteínas truncadas (PTT), amplificação por PCR

e outras. Mais de metade das mutações localizam-se na região 5' do exão 15.

Em cerca de 20% das famílias PAF não se encontram mutações, provavelmente porque existem outros genes candidatos, cujas mutações podem originar também o fenótipo PAF. Entre eles, assume actualmente particular interesse o gene da β -catenina.

A agressividade da PAF correlaciona-se, de um modo geral, com o tipo e localização das mutações no gene APC. As proteínas mutantes de maior dimensão determinam um fenótipo mais severo.

Existe uma forma menos agressiva de PAF, denominada “polipose adenomatosa familiar atenuada” (PAFA) que se caracteriza por muito poucos pólipos, mas com risco de cancro colo-rectal. Nesta variante, as mutações situam-se essencialmente nos exões 3 e 4.

3. Clínica

A característica essencial da expressão fenotípica da PAF é a presença de 100 ou mais pólipos adenomatosos colo-rectais.

A polipose desenvolve-se usualmente na 2ª ou 3ª décadas da vida, mas pode surgir mais precocemente. É raro ocorrer após os 40 anos de idade. Cerca de 90% dos pólipos apresentam dimensões inferiores a 0.5 cm. São usualmente pólipos de estrutura tubular, indistinguíveis dos adenomas esporádicos. Por vezes observam-se microadenomas nas criptas e focos de criptas aberrantes.

A não ser que o cólon seja removido, o adenocarcinoma é a consequência inevitável da PAF. Na série do hospital londrino de St. Mark, incluindo um registo de 617 indivíduos de 300 famílias com PAF, a idade média de diagnóstico de cancro foi de 39 anos. Pelos 45 anos de idade, 87% tinham desenvolvido carcinoma do cólon, e pelos 50 anos, 93%. Em 48% dos que desenvolveram cancro, existiam carcinomas múltiplos no cólon.

Em 30-100% dos doentes com PAF existem pólipos gástricos, usualmente na zona fúndica e no corpo. Histologicamente são pólipos das glândulas fúndicas, quísticos, por vezes muito numerosos, aparentemente sem tendência para malignização. Podem surgir também adenomas, quase sempre confinados à região antral.

Em 46-93% dos doentes com PAF existem pólipos duodenais. São adenomas múltiplos, com 1-5 mm de diâmetro e usualmente assintomáticos. Por vezes são grandes, com uma estrutura vilosa. Estes pólipos duodenais têm potencial maligno.

Nos doentes com PAF, a incidência de cancro do duodeno varia entre 4-12%, 300 vezes superior ao da população geral. Cerca de 50% dos doentes com PAF evidenciam alterações adenomatosas na papila de Vater, localizando-se nesta estrutura cerca de um terço dos carcinomas do duodeno em doentes com PAF.

Trabalhos japoneses reportam adenomas do jejuno e do íleo, em percentagens que atingem os 40% e 20%, respectivamente, embora seja pouco usual a transformação maligna.

4. Rastreio e diagnóstico

Os filhos de pais afectados pela doença devem ser alvo de rastreio regular para detecção da emergência de polipose. É suficiente a realização de procto-sigmoidoscopia, que deve iniciar-se pelos 10-12 anos de idade e continuar até aos 35 anos, cada 1-2 anos. Após os 35 anos, o ritmo do exame endoscópico passa a ser de 3 em 3 anos.

Os testes genéticos devem ser realizados, sempre que possível. Estes marcadores podem diagnosticar mais de 95% de indivíduos em risco, com uma acuidade >98%. Devem ser efectuados aos 10-12 anos de idade. Se o teste é positivo, deve realizar-se vigilância sigmoidoscópica, de acordo com a estratégia acima descrita. Se o teste é negativo, deve programar-se este exame cada 3-5 anos, até aos 40 anos de idade.

Quando é definido o diagnóstico de polipose do cólon, o doente deve ser submetido a rastreio endoscópico periódico (cada 1-3 anos) do tracto digestivo alto.

5. Curso clínico e complicações

A maioria dos indivíduos com PAF permanecem assintomáticos até que ocorre a cancerização. O desenvolvimento de pólipos adenomatosos é lento e insidioso. O número e dimensão dos pólipos aumentam gradualmente ao longo dos anos. Se a doença não é tratada, surgem eventualmente sintomas inespecíficos da polipose ou de um cancro do cólon. Os sintomas mais usuais incluem rectorragias, diarreia e dor abdominal. Cerca de 70% dos doentes com sintomas já têm transformação maligna do cólon.

Os pólipos do tracto superior do tubo digestivo são usualmente assintomáticos, até que aconteça a malignização, exceptuando os pólipos da papila de Vater, que podem originar icterícia obstrutiva ou pancreatite.

A expectativa média de vida nos doentes com PAF não tratados é de cerca de 42 anos. A colectomia aumenta significativamente a sobrevida.

6. Tratamento

Na PAF, o envolvimento colo-rectal por adenomas evolui para cancro em 100% dos casos. Uma vez que não existe terapêutica médica, a única atitude profiláctica é a ressecção do cólon.

A cirurgia profiláctica não está indicada nos indivíduos portadores do gene, sem expressão fenotípica. Só está aconselhada se existirem indicadores clínicos: mais de 10-20 pólipos, pólipos >5 mm e displasia de alto grau. A idade ideal para cirurgia profiláctica é antes dos 20 anos. Se o diagnóstico é efectuado no contexto de um quadro sintomático, a cirurgia deve ser realizada com a celeridade possível.

No que respeita à técnica cirúrgica, existem presentemente duas principais opções: colectomia total com anastomose ileo-rectal, e coloproctectomia total reconstrutiva com bolsa ileo-anal.

Constituem indicações para a primeira opção:

- a. Recto com poucos pólipos
- b. Doente aderente a vigilância ulterior
- c. Doença moderadamente severa (<1000 pólipos)
- d. PAF atenuada
- e. Mutação nos exões 3 ou 4
- f. Cancro do cólon incurável
- g. Doente assintomático

Constituem indicações para a segunda opção:

- a. Recto cheio de pólipos
- b. Um ou mais pólipos rectais >2 cm
- c. Displasia severa no recto
- d. Cancro colo-rectal curável
- e. Doença severa (>1000 pólipos)
- f. Mutação no exão 15 G
- g. Doente sintomático

B. Características que distinguem as principais síndromes de polipose

No doente com polipose gastrointestinal todas as síndromes de polipose que constam do quadro classificativo apresentado, devem ser incluídos no diagnóstico diferencial. O exame histológico é indispensável para a formulação do diagnóstico. Outros parâmetros que devem ser considerados na diferenciação das várias condições de polipose incluem a distribuição dos pólipos no tracto gastrointestinal, o número de

pólipos presentes, a existência de neoplasias ou lesões extra-intestinais, a presença de malignização e a história familiar.

Nos dois quadros seguintes, apresentam-se as principais características que distinguem as síndromes de polipose maior:

SÍNDROMES DE POLIPOSE MAJOR CARACTERÍSTICAS DOS PÓLIPOS				
Síndrome	Hereditariedade	Histologia	Distribuição	Idade de %
• PAF dominante	Autossômica	Adenoma	Cólon (100) Estômago (30-100) Duodeno (46-93) Jejuno (40) Ileo (20)	16 anos (8-34 anos)
• Síndrome de Gardner	Autossômica dominante	Adenoma	Cólon (100) Estômago (30-100) Duodeno (46-93) Jejuno (40) Ileo (20)	16 anos (8-34 anos)
• Síndrome de Peutz-Jegheers	Autossômica dominante	Peutz-Jegheers	Intestino delgado (64-96) Estômago (24-49) Cólon (60)	1ª década
• Síndrome de polipose juvenil	Autossômica	Juvenil	Cólon (usual) Estômago (pode ocorrer) Intestino delgado (pode ocorrer)	1ª década

SÍNDROMES DE POLIPOSE MAJOR CARACTERÍSTICAS GERAIS

Síndrome	Início dos sintomas (idade média)	Risco de cancro do cólon	Outros cancros	Doenças associadas
• PAF	33 anos	100%	= SG	Tumores desmóides HCEPR *
• Síndrome de Gardner (SG)	33 anos	100%	Periampular e duodenal (10%) Tiróide (raro) Adrenal (raro) Hepatoblastoma (raro) SNC (raro)	Desmóide HCEPR Osteoma Tumores benignos tecidos moles Anomalias dentárias
• Síndrome de Peutz-Jegheers	23-26 anos	Levemente aumentado	Estômago e duodeno (2-13%) Mama, cervical, ovário, testículo, pâncreas	Pigmentação oro-cutânea (melanina)
• Síndrome de polipose juvenil	10 anos (5 anos na forma não familiar)	Pelo menos 9%	Gástrico ? Duodenal ? Pancreático ?	Anomalias congénitas em 20% no tipo não familiar

* HCEPR: hipertrofia congénita do epitélio pigmentado da retina

REFERÊNCIAS

- Schroy III PC. *Polyps, Adenocarcinomas and Other Intestinal Tumours*. In: Wolfe MM (Ed.) *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:645-673.
- O'Brien M. *Colorectal Polyps*. In: Cohen AM, Winawer SJ (Eds.). *Cancer of the Colon, Rectum and Anus*. McGraw-Hill 1995:127-136.
- Herrera L, Obrador A. *Hereditary Polyposis Syndromes*. In: Cohen AM, Winawer SJ (Eds.). *Cancer of the Colon, Rectum and Anus*. McGraw-Hill 1995:83-104.
- Itzkowitz SH, Kim YS. *Colonic Polyps and Polyposis Syndromes*. In: Feldman M, ScharSchmidt BF, Sleisenger MH. (Eds). In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998:1865-1905.
- Silvestre F, Soares J. *Pólipos do cólon e do recto. Sequência adenoma/carcinoma e carcinoma de novo*. In: Pinho CA, Soares J (Eds.). *Condições e lesões pré-malignas do tubo digestivo*. Permanyer Portugal 1998:83-92.
- Midos Correia J, Dias Pereira A. *Adenomas do cólon e recto*. In: Costa Mira (Ed.). *Carcinoma do cólon e recto*. Permanyer Portugal 1994:53-61.
- Lomba Viana (Ed.). *Lesão polipóide gastrointestinal*. Porto, 1996.
- Tytgat GHJ (Ed.). *Precancerous conditions and endoscopic screening*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7(1).
- Rosa A. *Pólipos colo-rectais*. In: Távarela Velodo F (Ed.). *Coloproctologia* 2000:157-170.
- Nobre Leitão C, Chaves P, Oliveira AG et al. *Adenomas do cólon e recto. Factores preditivos da progressão tumoral*. *GE J Port. Gastroent* 1995;2(1):9-15.
- Suspiro A, Fidalgo P, Almeida R et al. *Tumores desmóides intra-abdominais associados à polipose adenomatosa familiar: frequência, opções terapêuticas e prognóstico*. *GE J Port. Gastroenterol* 1996;3(3):240-248.
- Saurin JC. *Clinical follow-up and treatment of patients with familial adenomatous polyposis*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Apr;25(4 Suppl):B31-7.
- Olschwang S. *Digestive polyposes: genetic aspects*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Apr;25(4 Suppl):B26-30.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. *AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing*. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):198-213.
- Jass JR, Talbot IC. *Molecular and cellular biology of pre-malignancy in the gastrointestinal tract*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Apr;15(2):175-89.
- Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, Wong N, Yuan ZQ, MacNamara E, Chong G, Pinsky L, Lasko D. *Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families*. *Dis Colon Rectum*. 2001 Mar;44(3):437-46.
- Souza RF. *A molecular rationale for the how, when and why of colorectal cancer screening*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Apr;15(4):451-62.
- Wong N, Lasko D, Rabelo R, Pinsky L, Gordon PH, Foulkes TW. *Genetic counseling and interpretation of genetic tests in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Dis Colon Rectum*. 2001 Feb;44(2):271-9.
- Bond JH. *Colon polyps and cancer*. *Endoscopy*. 2001 Jan;33(1):46-54.
- Miller KM, Waye JD. *Approach to colon polyps in the elderly*. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1147-51.
- Kronborg O, Fenger C. *Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence*. *Eur J Cancer Prev*. 1999 Dec;8 Suppl 1:S73-86.
- McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. *Peutz-Jeghers syndrome*. *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):596-604.
- Kronborg O. *Colon polyps and cancer*. *Endoscopy*. 2000 Feb;32(2):124-30.
- Hawk E, Lubet R, Limburg P. *Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes*. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2551-63.
- Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA, Giardiello FM. *Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer*. *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11 Suppl):2540-50.
- Bochud M, Bumand B, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Gonvers JJ. *12. Appropriateness of colonoscopy: surveillance after polypectomy*. *Endoscopy*. 1999 Oct;31(8):654-63.
- Bognel C, Grandjouan S. *Adenomas and other dysplastic flat polyps of the colon*. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999 Aug-Sep;23(8-9):837-51.
- Saurin JC, Chayvialle JA, Ponchon T. *Management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis*. *Endoscopy*. 1999 Aug;31(6):472-8.
- Ballauff A, Koletzko S. *Hereditary hemorrhagic telangiectasia with juvenile polyposis—coincidence or linked autosomal dominant inheritance?* *Z Gastroenterol*. 1999 May;37(5):385-8.
- Offerhaus GJ, Entius MM, Giardiello FM. *Upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis*. *Hepatogastroenterology*. 1999 Mar-Apr;46(26):667-9.
- Macrae F. *Wheat bran fiber and development of adenomatous polyps: evidence from randomized, controlled clinical trials*. *Am J Med*. 1999 Jan 25;106(1A):38S-42S.
- Bond JH. *Colon polyps and cancer*. *Endoscopy*. 1999 Jan;31(1):60-5.
- Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. *Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines*. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Jan;34(1):4-11.

SECÇÃO III - INTESTINO

CAPÍTULO XX

CANCRO DO CÓLON E DO RECTO

1. Epidemiologia
2. Biologia
3. Factores de Risco
4. Patomorfologia
5. Clínica e Diagnóstico
6. Tratamento
7. Prognóstico
8. Vigilância Pós-Operatória
9. Prevenção do Cancro Colo-Rectal

1. EPIDEMIOLOGIA

A frequência do cancro colo-rectal varia notavelmente entre as diferentes populações. As taxas de incidência são mais elevadas em países desenvolvidos, designadamente na USA, onde actualmente ocupa a quarta posição, logo atrás da próstata, da mama e do pulmão. Representa, neste país, 9% de todos os novos casos de cancro no homem, e 11% na mulher.

O cancro colo-rectal também é muito prevalente na Europa ocidental, mais do que na Europa de leste, e bastante mais do que em África, na Ásia e na América Latina. Embora as incidências de cancro do cólon e do recto tenham geralmente um comportamento paralelo, as variações geográficas são mais pronunciadas para o primeiro do que para o segundo.

O risco de cancro colo-rectal aumenta rapidamente nas populações que migram de áreas de baixo risco para zonas de alto risco, testemunhando a influência de factores do ambiente.

Estudos sobre as variações temporais evidenciam que, em ambos os sexos, as taxas de incidência subiram nos cancros do cólon direito e da sigmóide, e diminuíram no recto.

Várias linhas de evidência sugerem que as dietas ricas em gordura total predis põem para o cancro colo-rectal, especialmente no cólon descendente e na sigmóide. Tem sido postulado que a gordura da dieta aumenta a síntese do colesterol e dos ácidos biliares. As bactérias do cólon converteriam estes compostos em ácidos biliares secundários, metabolitos de colesterol e outros produtos potencialmente tóxicos. Os ácidos biliares secundários constituem potentes promotores da carcinogénese do cólon no animal de experiência, aumentando a actividade proliferativa do epitélio.

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que a fibra da dieta protege contra o desenvolvimento de cancro do cólon. De facto, a observação epidemiológica correlacionou o elevado consumo de fibra com menor incidência deste tumor. Postula-se que o mecanismo protector da fibra resulta do seu efeito sobre o trânsito intestinal, que acelera, diminuindo o contacto de carcinogénios e de promotores da carcinogénese com a mucosa cólica. Além deste, outros mecanismos de protecção são atribuídos à fibra da dieta.

Em populações de alto risco, tem sido detectada actividade mutagénica nas fezes, relacionada com a produção de fecapentenos pelas bactérias do cólon. Por outro lado, aminas heterocíclicas de carnes e peixes grelhados com potencialidades mutagénicas, têm sido identificadas nas fezes de populações de risco.

Há a sugestão de que alimentos ricos em carotenos (vit. A) e em vit. C actuariam como antioxidantes na quimioprevenção do cancro do cólon. Outros agentes com potenciais efeitos protectores seriam os vegetais, os frutos e certos micronutrientes, designadamente o cálcio, o selénio, a vit. E e o ácido fólico.

No quadro seguinte indicam-se os factores ambientais que potencialmente influenciam a carcinogénese colo-rectal:

GRAU DE EVIDÊNCIA DE FACTORES AMBIENTAIS NA CARCINOGENÉSE DO CANCRO COLO-RECTAL

- **Relação provável**

Consumo elevado de gordura e baixo em fibra

- **Relação possível**

Fecapentenos (bactérias do cólon)

Aminas heterocíclicas (carne e peixe grelhados)

Consumo de cerveja

Dieta pobre em selénio

- **Protecção provável**

Consumo elevado de fibra

- **Protecção possível**

Vegetais / frutos

Cálcio

Vitaminas A, C e E

Aspirina e AINEs

2. BIOLOGIA

O desenvolvimento da genética molecular tem contribuído de forma notável para o esclarecimento da cancerogénese colo-rectal. Pode seguramente afirmar-se, que o cancro colo-rectal resulta da acção conjunta de factores epidemiológicos e genéticos, que intervêm de forma mais ou menos preponderante na eclosão de eventos biológicos que conduzem ao tumor maligno.

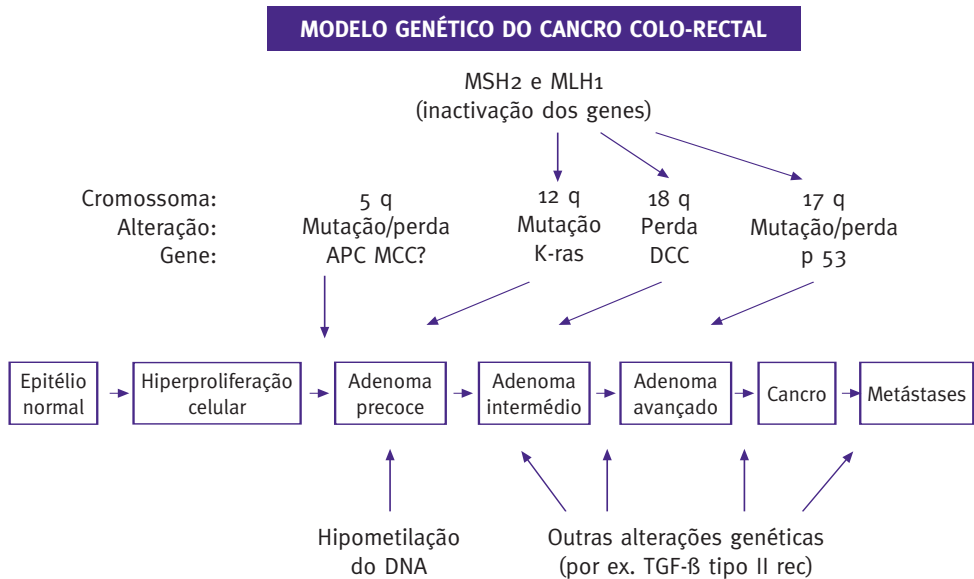
É actualmente aceite que a predisposição genética joga um papel importante numa proporção substancial de cancros colo-rectais. É clássico dividir os carcinomas do intestino grosso em hereditários (ou familiares) e não hereditários (ou esporádicos). No entanto, é mais apropriado assumir que todos os cancros têm uma componente genética, que pode ser herdada ou adquirida. Os doentes com cancro familiar, nasceram com o genoma alterado, e os factores ambientais podem contribuir com eventos genotóxicos adicionais para a expressão fenotípica final de malignização. Nos caso dos cancros esporádicos, múltiplas mutações genéticas somáticas, atribuídas a factores ambientais, contribuem para o desenvolvimento do tumor.

No quadro seguinte apontam-se as alterações genéticas que têm sido detectadas no cancro colo-rectal esporádico:

GENES ALTERADOS NO CANCRO COLO-RECTAL ESPORÁDICO				
Gene	Cromossoma	% de tumores com alterações	Classe	Função
• K-ras	12	50	Oncogene	Transdução do sinal
• APC	5q21	60	Supressor tumoral	? Adesão celular
• DCC *	18q	70	Supressor tumoral	? Adesão celular
• p 53	17p	75	Supressor tumoral	Controlo do ciclo celular
• h MSH2	2	10-15%	Gene de reparação do DNA	Replicação do DNA
• h MLH1	3	10-15%	Gene de reparação do DNA	Replicação do DNA

* DCC: "deleted in colon cancer"

Os avanços na biologia molecular e genética, e os estudos clínicos e histopatológicos, suportam a concepção de que a grande maioria dos cancros colo-rectais provêm da malignização de pólipos adenomatosos, processo que decorre ao longo de vários anos, ou mesmo de décadas. As alterações genéticas germinais ou somáticas detectadas nos vários estádios da tumorigénese colo-rectal, levaram Vogelstein et al à apresentação de um modelo genético de desenvolvimento do cancro, de que formulamos uma adaptação no gráfico seguinte:



3. FACTORES DE RISCO

O risco de desenvolvimento do cancro colo-rectal depende de vários factores já identificados ou suspeitos. No quadro que segue, apontam-se os principais factores de risco desta neoplasia:

FACTORES DE RISCO DO CANCRO COLO-RECTAL

- **Dieta rica em gordura e pobre em fibra**
- **Idade > 40 anos**
- **História pessoal de:**
 - Adenoma colo-rectal
 - Carcinoma colo-rectal
 - Cancro do endométrio, ovário ou mama
- **História familiar de:**
 - Síndromes de polipose gastrointestinal
 - Síndromes de Lynch I e II
 - Familiar do 1º grau com cancro colo-rectal
- **Doença inflamatória intestinal**
 - Colite ulcerosa
 - Doença de Crohn

COMENTÁRIOS

Relativamente aos factores dietéticos e ambientais já tecemos considerações. No tocante à idade, o risco de cancro aumenta significativamente a partir dos 40 anos. No entanto, sobretudo num contexto de doença familiar, o cancro pode surgir mais precocemente.

No que respeita à história pessoal de adenoma colo-rectal, convidamos à leitura do tema “Pólipos e Síndromes de polipose do cólon e recto”.

O doente com um cancro colo-rectal pode apresentar em 0.7-7.6% um cancro intestinal sincrónico, em 1.1-4.7% um cancro metacrónico. 50% destes carcinomas metacrónicos ocorrem dentro de 5-7 anos após a lesão index.

O risco de cancro colo-rectal num familiar em 1º grau de um doente portador desta enfermidade, é 2-3 vezes superior ao padrão normal.

As síndromes de polipose familiar foram abordadas em capítulo especial.

Também foi referido num capítulo deste livro sobre “Doença inflamatória intestinal”, que os doentes com colite ulcerosa ou doença de Crohn apresentam um risco acres-

cido de desenvolvimento de cancro do cólon, mais notório na colite ulcerosa extensa e de longa duração.

Nesta listagem de factores de risco, resta falar da síndrome de Lynch ou cancro colo-rectal hereditário sem polipose (HNPCC).

SINDROME DE LYNCH (HNPCC)

Conceito

Enquanto que a polipose adenomatosa familiar apresenta um fenótipo típico (>100 adenomas), possibilitando um diagnóstico clínico antes do aparecimento do cancro colo-rectal, na síndrome de Lynch não existe expressão fenotípica da doença. Por esse motivo, o diagnóstico desta síndrome tem sido elaborado com base em critérios múltiplos.

A síndrome de Lynch inclui dois tipos I e II, sumariados no quadro abaixo indicado:

SINDROMES DE LYNCH	
Tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Doença autossómica dominante • Início precoce do cancro do cólon (idade média 40 anos); o risco inicia-se na década dos 20 anos • Ausência de antecedentes de polipose múltipla • Cancros primários múltiplos <ul style="list-style-type: none"> • Cancros primários sincrónicos em 18% • Tumores metacrónicos adicionais → 4-5% por ano • 60-80% dos tumores proximais à flexura esplénica • Adenocarcinomas mucinosos (35-40%)
Tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as características do tipo I • Ocorrência precoce de outros adenocarcinomas: <ul style="list-style-type: none"> • Endométrio • Ovário • Urotélio • Estômago • Intestino delgado • Outras localizações

Em 1991, foram definidos os chamados critérios de Amsterdã para a identificação da síndrome de Lynch ou HNPCC:

1. Três ou mais familiares com diagnóstico de cancro colo-rectal (CCR);
2. CCR envolvendo pelo menos duas gerações, em que um é familiar em 1º grau do outro;
3. Um ou mais CCR diagnosticados antes dos 50 anos de idade.

Os critérios de Amsterdã foram submetidos, entretanto, a validação internacional, concluindo-se que enfermavam de alguns defeitos, nomeadamente porque podiam pecar por excesso ou omissão. Por isso, foram enriquecidos com os critérios de Bethesda, que incorporam nas suas premissas os avanços entretanto ocorridos na genética molecular, ao serem descobertos genes de reparação do DNA e do fenómeno da instabilidade de microsátélites (MI ou RER) no tecido tumoral dos portadores de HNPCC. São os seguintes os critérios de Bethesda:

1. Critérios de Amsterdã;
2. Doentes com tumores RER positivos e uma das seguintes características:
 - Indivíduos com carcinoma síncrono ou metacrónico colo-rectal, ou tumores da família HNPCC (estômago, endométrio, hepatobiliar, intestino delgado, urotélio);
 - Indivíduos com CCR e um familiar do 1º grau com CCR ou tumores da família HNPCC, sendo um destes carcinomas detectado antes dos 45 anos;
 - Indivíduos com CCR ou carcinoma do endométrio, detectados antes dos 45 anos;
 - Indivíduos com CCR do cólon direito e padrão cribiforme;
 - Indivíduos com CCR de padrão mucinoso (>50% do tumor);
 - Indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos de idade.

Epidemiologia

Computa-se que a frequência média do HNPCC é de 4%, embora deva ser superior à luz dos recentes critérios de Bethesda. Calcula-se que a prevalência na população geral esteja compreendida entre 1:200 e 1:1.000, pelo que se trata de uma das doenças hereditárias mais frequentes.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico do HNPCC exige a elaboração de uma história familiar exaustiva, que deve incorporar informação de todos os familiares em 1º grau, e também do 2º grau: avós, tios e tias.

É útil registar essas informações, que devem ser autenticadas ou rigorosas, num gráfico adequado (heredograma).

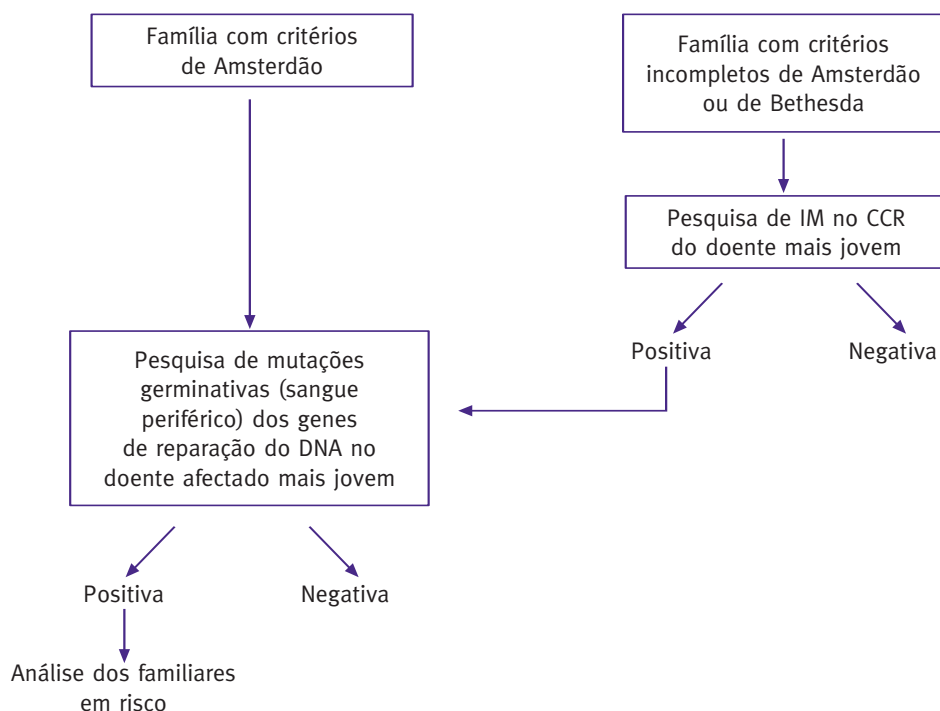
É com estes dados que se parte para um diagnóstico de presunção de HNPCC, e que se seleccionam os casos que beneficiarão de estudos de “biomarcadores” genéticos, os quais poderão contribuir para o diagnóstico diferencial com outras síndromes associadas a cancro familiar.

Nos últimos anos foram realizados progressos notáveis no esclarecimento dos eventos moleculares envolvidos na patogénese do HNPCC, em consequência de três linhas de pesquisa: (a) estudos de ligação genética; (b) estudos de perda de heterozigotia; (c) estudo dos mecanismos de reparação do DNA em organismos unicelulares.

No âmbito do HNPCC, esse tipo de investigação facultou informações preciosas, que se podem consubstanciar nos seguintes achados:

1. Existe uma forte ligação genética do HNPCC ao cromossoma 2 (região 2p16) nalgumas famílias, noutras ao cromossoma 3 (região 3p21) e, ainda noutras, a nenhum destes cromossomas.
2. Nos tumores HNPCC verificou-se que, em vez de ocorrer o desaparecimento de alelos nas regiões cromossômicas acima referidas, observou-se, pelo contrário, o aparecimento de alelos novos, não presentes nos tecidos normais desses doentes. Esses novos alelos, traduzindo a existência nas células tumorais de sequências de microsatélites com comprimento diferente do verificado nas células normais, sugeriram desde logo a existência de uma instabilidade generalizada nos processos de replicação e/ou reparação de sequências repetitivas simples ao nível do DNA. A prevalência deste fenómeno de instabilidade de microsatélites (IM) ou RER (erros de reparação do DNA), é muito elevada no HNPCC (>90%), surgindo em menos de 3% nos adenomas esporádicos, e em cerca de 15% no CCR esporádico.
3. Com base em estudos efectuados em bactérias e em leveduras, concluiu-se que o HNPCC poderia ser determinado por mutações hereditárias de genes humanos de reparação de erros de emparelhamento do DNA. Essa hipótese foi exaustivamente estudada, acabando por se identificar o gene hMSH2, localizado no braço curto do cromossoma 2, como responsável pela forma do HNPCC ligada a este cromossoma. Seguiu-se a identificação dos genes humanos LMLH1, hPMS1 e hPMS2, localizados, respectivamente, em 3p, 2q e 7p. Actualmente aceita-se que a grande maioria dos casos de HNPCC são devidos a mutações dos genes hMSH1, hMLH1 e hPMS2, genes de reparação de erros de emparelhamento do DNA no CCR. No HNPCC, é superior a 70% a percentagem de mutações germinativas destes genes, isto é, mutações presentes em todas as células do indivíduo.
4. Como seria de esperar, estes achados foram incorporados na estratégia de diag-

nóstico do HNPCC. No entanto, dado o elevado custo e a morosidade dos estudos com vista à pesquisa de mutações constitucionais dos genes de reparação de erros de emparelhamento do DNA, esta análise é reservada para casos muito seleccionados. Pelo contrário, a pesquisa do fenómeno da instabilidade de microsátélites (IM) é um método de triagem eficaz e mais acessível. No momento actual, uma proposta racional da abordagem de agregados familiares com suspeita de HNPCC, é a seguinte:



Estratégia de rastreio e vigilância

A estratégia de rastreio baseia-se na identificação das famílias em risco através dos critérios de Amsterdão, os quais, se completos, definem um risco de 50% (de portadores do gene) para os familiares em 1º grau de doentes afectados.

Em famílias com critérios incompletos, mas que apresentam critérios de Bethesda, deve fazer-se o teste de rastreio com pesquisa de IM ou RER no tecido tumoral. Se positivo, o risco dos familiares de 1º grau será também de 50%.

Como já referimos, a identificação da mutação dos genes de reparação do DNA deve pesquisar-se nos casos Amsterdão positivos e Bethesda IM positivos. A identificação

dessas mutações determinará o estudo subsequente dos familiares em risco, detectando os portadores e os não portadores do gene. Nos casos em que não se detecta a mutação no “caso index”, os familiares em risco deverão ser considerados como tendo um risco de 50% de serem portadores do gene.

Considerando que nos portadores do gene mutado, e nos indivíduos com risco de 50% de serem portadores do gene mutado (familiares de 1º grau de doentes com tumores HNPCC), podem surgir cancros noutras órgãos, além do cólon, existem recomendações do International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC), quanto à vigilância destes indivíduos, indicadas no quadro seguinte:

ESTRATÉGIA DE VIGILÂNCIA NO ÂMBITO DO HNPCC			
Orgão	Atitude	Idade de início	Frequência
• Cólon	Colonoscopia total	20-25 anos	2 anos
• Endométrio	Ecografia transvaginal	30-35 anos	1-2 anos
• Ovário	Ecografia pélvica, Ca125	30-35 anos	1-2 anos
• Estômago	Endoscopia alta	30-35 anos	1-2 anos
• Urotélio	Ecografia, exame de urinas, citologia	30-35 anos	1-2 anos

4. PATOMORFOLOGIA

Os carcinomas do intestino grosso são predominantemente adenocarcinomas, com estrutura glandular usualmente moderada ou bem diferenciada, e segregando quantidades variáveis de mucina. Alguns tumores são mal diferenciados, e outros apresentam células em anel. Em cerca de 15% dos casos os tumores são mucinóides ou colóides, contendo grande quantidade de mucina. São observados mais frequentemente nas síndromes de Lynch, na colite ulcerosa e em idades jovens.

O sistema de Dukes, proposto por este autor em 1929 para a classificação do tumor colo-rectal após exame histopatológico da peça operatória, tem sido o mais utilizado dentre os múltiplos sistemas entretanto propostos, designadamente o de Astler-Coller. Recentemente, foi proposta a classificação TNM como a mais recomendável para utilização pelos cirurgiões e oncologistas.

Nesta classificação, T refere-se à profundidade da penetração tumoral, N ao grau de envolvimento ganglionar e M à existência ou não de metástases.

No quadro seguinte indicam-se as relações entre o estadiamento e a sobrevida aos 5 anos, à luz das classificações de Dukes, Astler-Coller e TNM.

ESTADIAMENTO E SOBREVIDA AOS 5 ANOS NO CCR				
Estadio	Dukes/Astler Cooler	TNM	Descrição	Sobrevida 5 anos
0	-	Tis, No, Mo	Carcinoma in situ	100%
I	A/A ou B1	T1-2, No, Mo	Tumor limitado à muscular própria	85-100%
II	B/B2 ou B3	T3-4, No, Mo	Tumor ultrapassa a muscular própria	50-80%
III	C/C1, C2 ou C3	T1-4, N1-3, Mo	Gânglios regionais infiltrados pelo tumor	30-60%
IV	D	T1-4, No-3, M1	Metástases à distância	<5%

5. CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

CLÍNICA

Os principais quadros sintomáticos de um carcinoma colo-rectal são:

(a) Obstrução completa ou relativa do lume intestinal, originando: distensão abdominal, dor, náuseas e vômitos. A obstrução ocorre mais frequentemente no transverso, descendente e sigmóide, dado o seu menor diâmetro luminal. A obstrução sugere a presença de uma grande massa tumoral, sendo um sintoma ominoso, usualmente associado a mau prognóstico.

(b) À medida que o tumor se expande para o lume intestinal, tende a sangrar. A hemorragia costuma ser de baixo débito (<6 ml de sangue por dia). Habitualmente o sangue vem misturado com fezes, podendo não ser visível. Os tumores do cólon proximal podem originar um quadro de anemia ferripriva. Os tumores da sigmóide e do recto originam com mais frequência hematoquézia, ou evidenciam-se por sangue oculto nas fezes.

(c) Quando o tumor invade a parede intestinal e estruturas adjacentes, podem surgir outros sintomas. Além da dor e de alterações dos hábitos intestinais, a invasão do recto origina tenesmo; a penetração da bexiga produz sintomas urinários (por ex. pneumatúria); a invasão de órgãos pélvicos origina o aparecimento de sintomas adicionais inespecíficos; e a perfuração do cólon determina o aparecimento de um quadro de ventre agudo. Com a disseminação do processo, outros órgãos à distância podem ser atingidos, acrescentando novos sintomas aos já existentes.

(d) Finalmente, alguns tumores provocam um quadro de caquexia, caracterizado por anorexia intensa, perda de peso e de forças. É uma complexa desordem do metabolismo motivada pelo factor de necrose tumoral.

Na sua fase precoce de desenvolvimento, os cancros colo-rectais são usualmente

assintomáticos. Os sintomas costumam aparecer em fases já avançadas, tornando o prognóstico sombrio.

No exame físico, podemos detectar alguns sinais de interesse diagnóstico: anemia, emagrecimento, distensão abdominal, dor à palpação, massa palpável, hepatomegália, adenopatias, ascite e lesão sanguinolenta no toque rectal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Várias enfermidades podem originar sintomas confundíveis com os do cancro colo-rectal. Estas situações clínicas estão indicadas no quadro seguinte:

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CANCRO COLO-RECTAL	
Massa lesional	Dor abdominal
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores benignos (mucosa e submucosa) • Diverticulose • Massas inflamatórias <ul style="list-style-type: none"> Diverticulite DII Isquémia Infecções (tuberculose, amibíase) 	<ul style="list-style-type: none"> • Isquémia • Diverticulite • DII • Cólon irritável
Estenoses	Alterações nos hábitos intestinais
<ul style="list-style-type: none"> • Colite de Crohn • Isquémia • Colite rádica 	<ul style="list-style-type: none"> • DII • Diarreia infecciosa • Fármacos (diarreia ou obstipação) • Cólon irritável
Rectorragias	
<ul style="list-style-type: none"> • Diverticulose • DII • Colite infecciosa • Colite isquémica • Úlcera solitária do recto • Doença hemorroidária 	

DIAGNÓSTICO

São vários os meios de diagnóstico utilizados na detecção do cancro colo-rectal:

(1) Inspeção anal e toque rectal

Permite a detecção de tumores da zona anal e de lesões nos 10 cm distais do recto.

(2) Anuscopia e proctoscopia rígida

Trata-se de um exame ainda útil em determinadas situações, possibilitando a visualização do canal anal e do recto, eventualmente complementado com actos terapêuticos.

(3) Pansigmoidoscopia flexível

É um método de realização fácil, não requer sedação, a preparação para o exame é simples, visualizando-se, com um fibrosigmoidoscópio de 65 cm, o recto, a sigmóide e parte do descendente, zonas onde é mais elevada a frequência de tumores.

(4) Colonoscopia

O fibrocolonoscópio ou mais recentemente o videocolonoscópio, são instrumentos de grande mérito no diagnóstico dos tumores do cólon, ultrapassando, em fiabilidade, o clister opaco. Em pelo menos 90-95% dos casos é possível visualizar todo o cólon, e obter múltiplas biópsias ou realizar polipectomias endoscópicas. Tem uma incidência de complicações muito baixa. Constitui presentemente o método “gold standard” no diagnóstico dos tumores colo-rectais.

(5) Clister opaco

O clister opaco com duplo contraste continua a ser um exame de elevado merecimento na detecção de tumores do cólon. Há situações que limitam a sua acuidade como sejam a diverticulose e ansas redundantes, e há zonas de mais difícil exploração (flexuras, recto). Tal como a colonoscopia, exige um operador perito.

Após a detecção do tumor colo-rectal e da colheita de biópsias, é importante proceder ao seu estadiamento para definição da estratégia terapêutica. Com essa finalidade, o doente deve ser submetido aos seguintes estudos:

(1) Colonoscopia total

Deve ser efectuada em todos os casos em que o diagnóstico de tumor foi obtido por outros métodos. É importante frisar que 2-7% dos doentes têm cancros sincrónicos no cólon, e que 30-50% evidenciam a presença de adenomas sincrónicos.

(2) Rx do tórax

Para detecção de eventuais metástases.

(3) Tomografia computadorizada com contraste

É sobretudo útil para detectar metástases hepáticas (sensibilidade de 73% e especificidade de 99%). Sublinhe-se que 10-25% dos doentes têm metástases hepáticas no diagnóstico inicial, pelo que a TC facilita a estratégia operatória. Em confronto com a ressonância magnética, a TC é superior na detecção de manifestações

extra-hepáticas.

(4) Ultrassonografia intra-operatória

É uma técnica utilizada em vários centros, sendo considerada mais valiosa do que a ecografia convencional ou a TC.

(5) Ultrassonografia endorectal

É uma técnica crescentemente utilizada para definição da invasão da parede do recto, com vista designadamente à terapêutica adjuvante com radioterápia.

6. TRATAMENTO

A. CANCRO DO CÓLON

A1. Cirurgia

A ressecção curativa do cancro do colon exige uma ampla excisão do tumor primário e a remoção en bloc de gânglios linfáticos, linfáticos e estruturas contíguas. A extensão da ressecção depende da localização anatómica e da rede vascular. Uma ressecção adequada deve incluir pelo menos uma margem de 5 cm indemne de infiltração tumoral. Ressecções mais extensas podem ser necessárias em doentes com tumores sincrónicos ou adenomas não ressecáveis por terapêutica endoscópica. Também são pertinentes ressecções mais amplas em casos de PAF, HNPCC e colite ulcerosa, dado o maior risco de desenvolvimento de tumores metacrónicos. Doentes com obstrução completa podem exigir uma colostomia temporária, antes da ressecção. A cirurgia laparoscópica, que tem ganho alguma popularidade nos últimos anos, não evidenciou, até agora, qualquer benefício a longo termo no tratamento do cancro do cólon.

A2. Terapêutica adjuvante

Existe evidência relativamente ao benefício da quimioterapia adjuvante no cancro do cólon no estadio III. Essa terapêutica adjuvante deve iniciar-se dentro de 8 semanas após cirurgia curativa.

O papel da terapêutica adjuvante nos cancros do cólon no estadio II é ainda controverso. Provavelmente estará recomendada nos casos de prognóstico mais sombrio: tumores mal diferenciados, com deleção do anti-oncogene DCC e mutação do p53.

As combinações actualmente mais utilizadas na quimioterapia do cancro do cólon são: 5-FU + levamisole ou 5-FU + leucoverin.

B. CANCRO DO RECTO

B1. Cirurgia

Têm sido advogadas várias abordagens no tratamento cirúrgico do cancro do recto, dependentes do tipo de tumor, estadiamento e comorbilidade no paciente. A maioria dos adenomas rectais e cerca de 5% dos cancros distais podem ser tratados por excisão local. Os tumores T1 e T2 com características patológicas adversas, e todas as lesões T3, devem ser tratadas agressivamente com excisão total do mesorecto e ressecção anterior ou ressecção abdominoperitoneal. Nos doentes de alto risco operatório, podem ser tratados, em alternativa, com excisão local seguida de quimiorradioterapia.

B2. TERAPÊUTICA ADJUVANTE

Existe evidência convincente relativamente ao benefício da quimiorradioterapia no tratamento adjuvante do cancro do recto. Estudos relativamente recentes recomendam essa terapêutica de forma sistemática nos cancros do recto dos estadios II ou III. Os agentes recomendados em quimioterapia, são os mesmos utilizados no cancro do cólon. A radioterapia pós-operatória, envolve uma dose total de 45-50 Gy. Estudos em curso pretendem analisar se a radioterapia pré-operatória tem mais benefícios do que a pós-operatória + quimioterapia. Aguardam-se os resultados desses ensaios.

C. TRATAMENTO DO CANCRO COLO-RECTAL AVANÇADO

1. Cirurgia

Nos doentes com cancro colo-rectal, a possibilidade de encontrar metástases no diagnóstico inicial chega a atingir, em várias séries, os 25%. Além disso, 30-40% dos doentes tratados com cirurgia potencialmente curativa, apresentam recidiva local ou a distância num período mais ou menos longo. Embora a maioria dos doentes com metástases tenham envolvimento multifocal, alguns apresentam metástases isoladas ou recidiva local que justificam uma abordagem cirúrgica. A ressecção hepática das metástases associa-se a uma sobrevida média aos 5 anos entre 25-50%. A mortalidade operatória é baixa em mãos experientes. A criocirurgia é uma alternativa à cirurgia convencional, ainda em fase experimental. Metástases isoladas noutros órgãos, designadamente no pulmão, podem também beneficiar da intervenção cirúrgica. Finalmente, a cirurgia tem sido empregue como terapêutica paliativa em situações de obstrução ou de hemorragia.

2. Quimioterapia

Apesar da sua limitada eficácia, a quimioterapia continua a ser a atitude terapêutica mais utilizada no cancro colo-rectal avançado. O 5-FU é o agente activo mais utilizado, com taxas de resposta na casa dos 20%, por via oral ou endovenosa. A resposta é usualmente de curta duração, sendo raro o benefício a longo prazo. Uma meta-análise recente revelou que a associação 5-FU + leucovorin é superior à administração isolada de 5-FU, embora sem efeito significativo no alongamento da sobrevida. A infusão selectiva de agentes citostáticos na artéria hepática tem sido ensaiada, com resultados ainda não evidentes. Além disso, aguardam-se os resultados de ensaios terapêuticos utilizando novos agentes citostáticos: fluoropirimidinas orais, UFT, capecitabina, eniluracil e oxaliplatina.

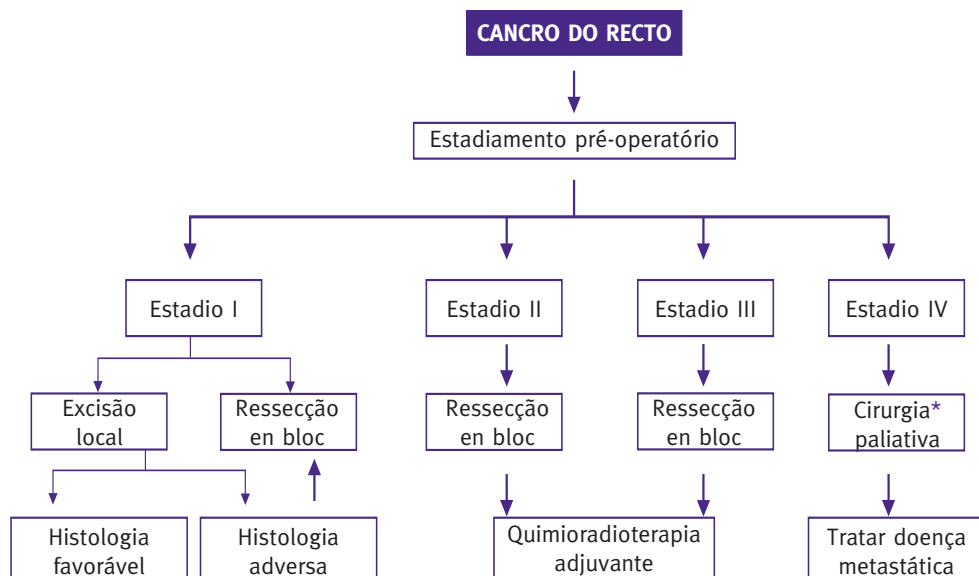
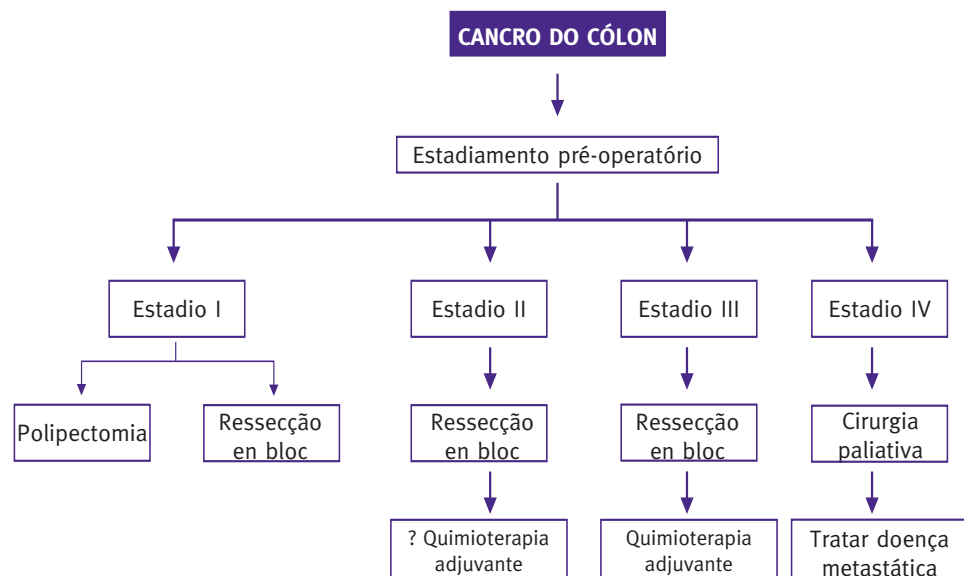
3. Radioterapia

Tem um importante papel no tratamento de doentes com cancro do recto inoperável ou recorrente. Por vezes, após radioterapia local, é possível avançar para terapêutica cirúrgica. Além disso a radioterapia pode controlar satisfatoriamente a dor e a hemorragia em doentes inoperáveis.

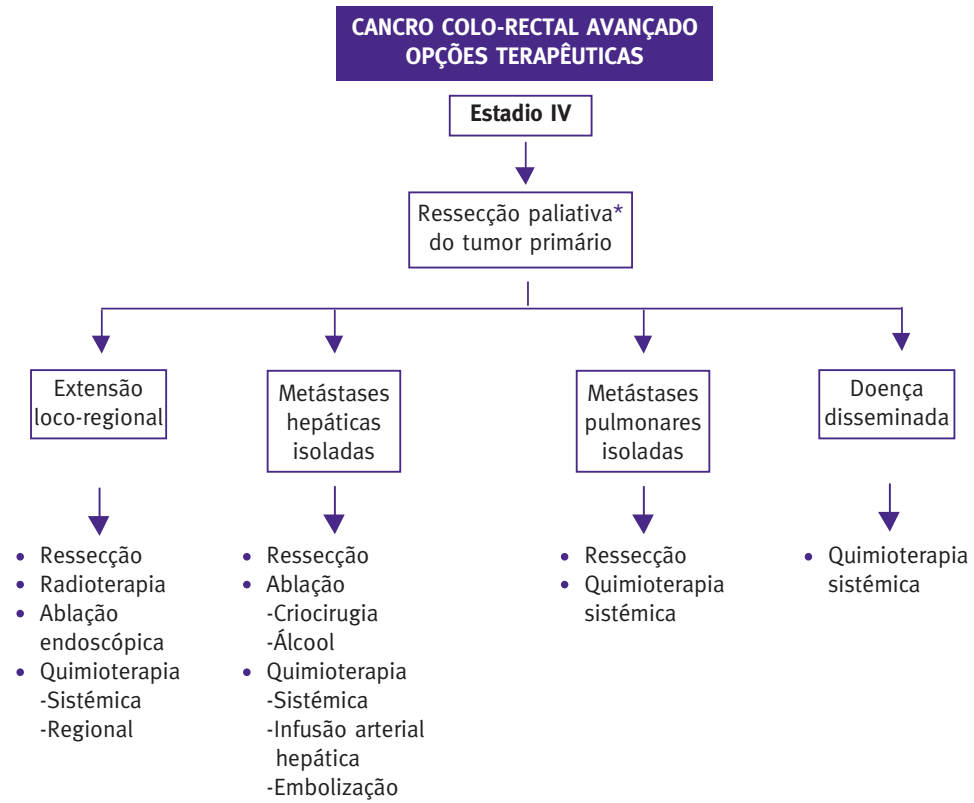
4. Endoscopia

Várias técnicas endoscópicas têm sido utilizadas na terapêutica paliativa de carcinomas rectais em doentes com comorbilidade significativa. O laser Nd:YAG, o Argon plasma, a electrocoagulação multipolar, a terapêutica fotodinâmica e a prótese metálica auto-expansível são técnicas endoscópicas paliativas, que visam obter a hemostase ou a desobstrução do lume intestinal.

Nos três quadros seguintes, apresentam-se, em esquema, as estratégias de abordagem terapêutica do cancro do cólon e do recto, e também do cancro colo-rectal avançado:



Em alternativa: tratamento endoscópico ou radioterápia



Em alternativa: tratamento endoscópico ou radioterapia

7. PROGNÓSTICO

A sobrevida aos 5 anos nos doentes com cancro colo-rectal sem gânglios invadidos e submetidos a cirurgia de ressecção curativa completa, é de 80-90%. Nos carcinomas com afectação dos gânglios, essa taxa baixa para 40-50%. Como já referimos, nos cancros colo-rectais no estadio IV, a percentagem de sobrevida é inferior a 5%.

Além da invasão ganglionar, existem outros parâmetros morfológicos e clínicos que podem afectar o prognóstico do cancro colo-rectal (CCR) e que indicamos no quadro seguinte:

PARÂMETROS MORFOLÓGICOS E CLÍNICOS QUE PODEM AFECTAR O PROGNÓSTICO EM DOENTES COM CCR

Parâmetro	Efeito no prognóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Patomorfológico <ul style="list-style-type: none"> Estadiamento <ul style="list-style-type: none"> Profundidade de penetração Nº de gânglios envolvidos Histologia do tumor <ul style="list-style-type: none"> Grau de diferenciação Mucinoso ou em anel Cirroso Invasão venosa Invasão linfática Invasão perineural Reacção imunológica local Dimensão do tumor Morfologia do tumor Conteúdo em DNA • Clínico <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico em doente assintomático Duração dos sintomas Rectorragia como apresentação inicial Obstrução intestinal Perfuração intestinal Localização do tumor Idade < 30 anos CEA pré-operatório Delecção no cromossoma 18q (gene DCC) ou 17p (p53) Metástases a distância 	<p> Maior penetração = pior prognóstico 1-4 gânglios melhor > 4 gânglios </p> <p> Bem diferenciado = melhor prognóstico Pior prognóstico Pior prognóstico Pior prognóstico Pior prognóstico Melhor prognóstico Sem efeito no prognóstico Polipóide/exofítico melhor Aneuploidia = pior prognóstico </p> <p> Melhora prognóstico ? Sem efeito no prognóstico Melhor prognóstico Pior prognóstico Pior prognóstico Cólon melhor que recto ? Cólon esquerdo melhor que cólon direito ? Pior prognóstico CEA elevado = pior prognóstico Pior prognóstico </p> <p>Muito pior prognóstico</p>

8. VIGILÂNCIA PÓS-OPERATÓRIA

Os doentes submetidos a ressecção cirúrgica curativa estão em risco de doença recorrente ou metacrónica e por isso requerem uma vigilância pós-operatória apertada.

A colonoscopia deve ser realizada dentro de 1 ano após a intervenção (preferentemente entre 3-6 meses), se não foi possível realizá-la com sucesso (isto é, totalmente) antes da intervenção cirúrgica, por razões técnicas ou pela existência de obstrução. Nos doentes em que a colonoscopia pré-operatória foi bem sucedida, a vigilância ao cabo de 1 ano é opcional, mas deve ser considerada nos doentes com margens de ressecção < 5 cm, dado o maior risco de recorrência na zona da anastomose.

A utilidade de outras estratégias de vigilância permanece controversa. A avaliação serial da do CEA, cada 2-4 meses, pode ser útil na monitorização de doentes com valores pré-operatórios elevados, mas só se o doente e o cirurgião concordarem na realização de uma “second-look” cirurgia, se ocorrer uma elevação substancial do CEA. Esta segunda intervenção pode ter utilidade em doentes com metástases hepáticas ressecáveis.

Os estudos imagiológicos seriados com TAC ou RM também não têm evidenciado benefício no âmbito de uma estratégia de vigilância de rotina. Serão úteis na avaliação de doentes sintomáticos ou em doentes com sinais físicos ou testes laboratoriais anormais. Podem também ser úteis em doentes com risco elevado de recidiva local ou sistémica, dado que a detecção precoce antes do início de sintomas favorece o prognóstico.

9. PREVENÇÃO DO CANCRO COLO-RECTAL

A. PREVENÇÃO PRIMÁRIA

Modificações no estilo de vida, particularmente no que respeita à dieta, têm sido desde há vários anos recomendadas como estratégia importante, ainda que não comprovada, na redução do risco do cancro colo-rectal.

Em consonância com dados de pesquisa epidemiológica, a dieta pobre em calorias totais, pobre em gorduras e rica em fibra, seria benéfica. As gorduras não deveriam ultrapassar 30% das calorias diárias, e a fibra deveria ser consumida em doses de 25-30 gr/dia. Cerca de metade da fibra recomendada seria na forma de frutos frescos e vegetais, e a restante integraria produtos cereais. Os dados epidemiológicos também sugerem a manutenção de um peso corporal ideal, a cessação do tabaco, o consumo moderado de álcool e o exercício físico regular como factores que atenuariam o risco de cancro.

Além das alterações no estilo de vida, o progresso na compreensão da epidemiologia e biologia do cancro colo-rectal, facilitou a identificação de vários nutrientes da dieta e compostos farmacológicos capazes de inibirem ou reverterem a carcinogénese colo-rectal. Os agentes de quimioprevenção que têm evidenciado efeitos promissores em estudos pré-clínicos, podem ser classificados em três principais categorias: (a) agentes “bloqueantes” que previnem a interacção de carcinogénios com alvos celulares críticos (por ex. AINEs); (b) agentes “supressores” que selectivamente inibem a proliferação celular (por ex: cálcio, AINEs, difluorometilornitina), alteram a expressão de genes (por ex. ácido fólico) ou induzem diferenciação celular (por ex retinóides); e antioxidantes que limpam o oxigénio e radicais livres orgânicos e limitam a peroxida-

ção lipídica (por ex. b-caroteno e Vit. E). Tem sido estudada a eficácia de muitos destes agentes, assim como a de um novo composto, recentemente introduzido no mercado, que inibe selectivamente a ciclooxigenase 2 (COX-2). Ainda não existe, no momento actual, evidência suficiente para a utilização destes múltiplos agentes na prevenção primária do cancro colo-rectal. As únicas excepções serão o sulindac (200-400 mgr/dia no tratamento de doentes seleccionados com PAF após colectomia com conservação do recto, e o suplemento de folato (0.4 a 1 mgr/dia) em doentes com colite ulcerosa de longa evolução.

B. PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Embora tenha ocorrido melhoria nas taxas de sobrevida aos 5 anos no âmbito do cancro colo-rectal, a mortalidade por esta doença continua a ser elevada, porque uma fracção muito grande destes doentes apresentam lesões avançadas e incuráveis no momento do diagnóstico. Dado que o prognóstico do cancro colo-rectal está intimamente relacionado com o estadio da doença no momento do diagnóstico inicial, a melhoria das taxas de sobrevida passa pelo diagnóstico precoce da lesão tumoral ou do seu precursor, o adenoma. Por isso tem sido advogada a prevenção secundária, traduzida em programas de rastreio e de vigilância, tendo em vista a detecção do cancro numa fase pré-sintomática e a remoção de lesões pré-malignas (adenomas).

A implementação de programas de rastreio e de vigilância têm sustentação consistente, designadamente em Portugal, pelas razões seguintes: (1) O cancro colo-rectal é uma doença frequente, com sérias consequências; (2) Vários testes de rastreio evidenciaram exequibilidade na rotina clínica, aceitação pelo doente e acuidade suficiente na detecção do cancro precoce; (3) Existe evidência suficiente no sentido de indicar que o rastreio pode reduzir a incidência do cancro colo-rectal, mediante a identificação e remoção de adenomas pré-malignos, e reduzir também a mortalidade ao detectar tumores em fase inicial; (4) Estudos de análises de decisão demonstraram claramente raios de custo-benefício favoráveis, qualquer que seja a modalidade de rastreio utilizada; (5) A estimativa do desenvolvimento biológico do pólio adenomatoso sugere que a fase pré-clínica da doença potencialmente detectável é suficientemente longa para justificar o rastreio.

Entende-se por rastreio o processo de identificação de indivíduos assintomáticos onde a probabilidade de detecção de adenomas ou cancros colo-rectais é maior do que em indivíduos assintomáticos da população geral.

A vigilância, por outro lado, supõe a monitorização periódica de doentes com risco acrescido de cancro colo-rectal devido a doença colo-rectal prévia, por exemplo, doentes com história de cancro colo-rectal, adenomas ou doença inflamatória intestinal. Doentes em que a idade (>50 anos) é o único factor de risco, consideram-se de risco intermédio, enquanto que indivíduos com outros factores de risco, identificados num capítulo anterior, são rotulados de alto risco.

1. RASTREIO EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS DE RISCO INTERMÉDIO

A pesquisa de sangue oculto nas fezes, a fibrosigmoidoscopia, a colonoscopia e o clister opaco com duplo contraste têm sido advogados como testes apropriados para rastreio de indivíduos assintomáticos com mais de 50 anos de idade.

Tendo em conta as vantagens e limitações de cada um destes testes, várias têm sido as propostas de recomendação avançadas por credenciadas Instituições internacionais. O painel norte-americano “GI Consortium” que integra várias sociedades científicas de gastroenterologistas e cirurgiões, concluiu que existem várias opções de rastreio, indicadas no quadro seguinte:

RASTREIO DO CANCRO COLO-RECTAL – OPÇÕES PARA INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS COM MAIS DE 50 ANOS E DE RISCO INTERMÉDIO

- Pesquisa anual de sangue oculto nas fezes
- Fibrosigmoidoscopia cada 5 anos
- Pesquisa anual de sangue oculto nas fezes + fibrosigmoidoscopia cada 5 anos
- Clister opaco com duplo contraste cada 5-10 anos + fibrosigmoidoscopia cada 5 anos
- Colonoscopia cada 10 anos

COMENTÁRIOS

Todas as opções propugnadas pelo GI Consortium foram consideradas favoráveis, em termos de custo-benefício.

A associação de pesquisa anual de sangue oculto + fibrosigmoidoscopia cada 5 anos oferece melhores resultados do que cada opção individual.

A “colonoscopia virtual”, uma nova técnica que combina a tomografia computadorizada helicoidal com imagens tridimensionais, não foi recomendada em face dos dados insuficientes no tocante à performance, eficácia, complicações e aceitação pelo doente.

2. RASTREIO E VIGILÂNCIA EM INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO

Atinge quase 25% a percentagem de casos de cancro colo-rectal que ocorrem em indivíduos com factores predisponentes, além da idade.

Esses factores de risco foram descritos num capítulo deste tema sobre cancro colo-rectal, e também parcialmente abordados na exposição sobre “Pólipos e polipose do cólon e recto”.

As estratégias de rastreio e de vigilância envolvendo essas situações de risco foram já abordadas, exceptuando o caso da doença inflamatória intestinal.

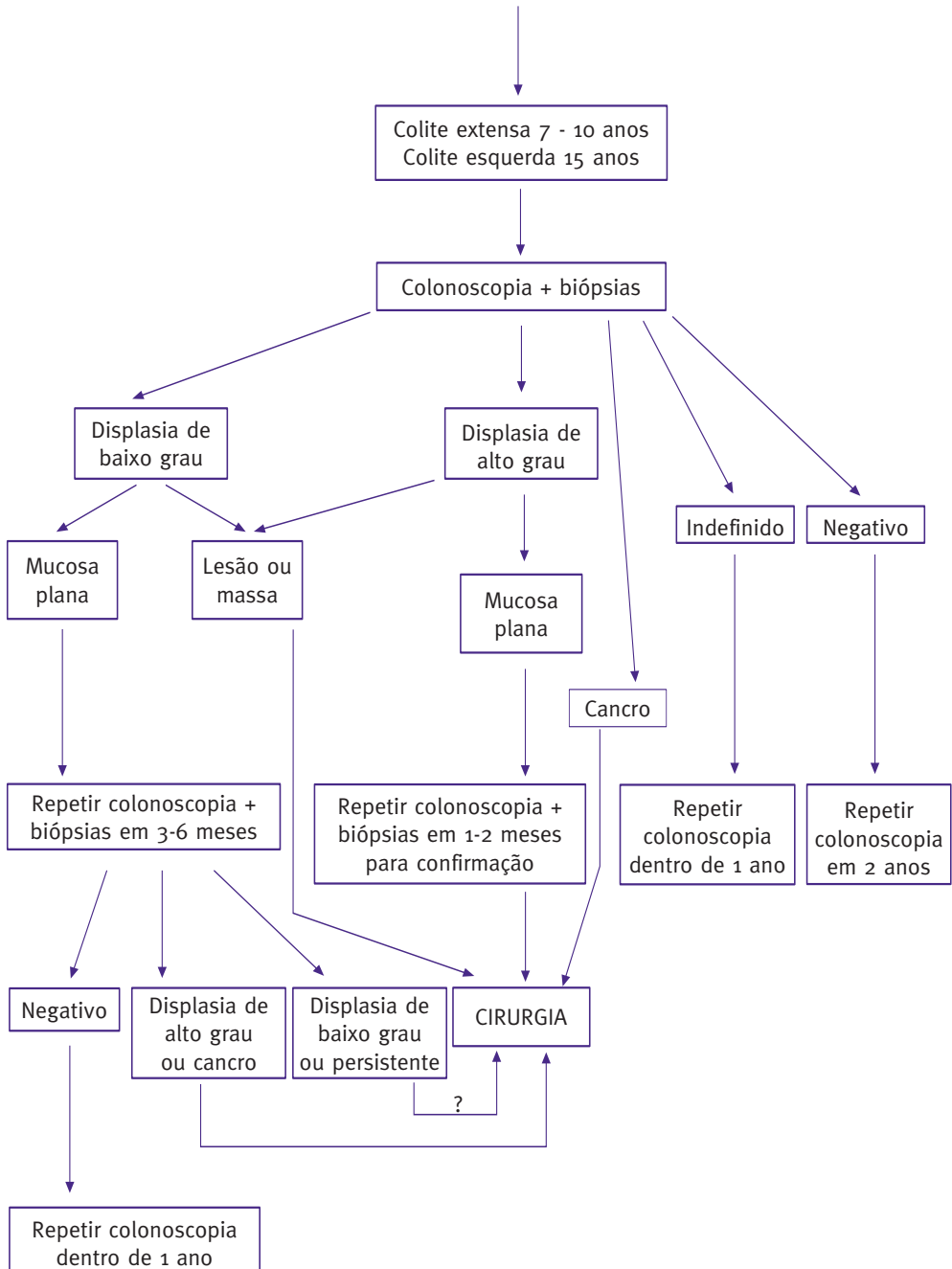
A estratégia de vigilância da doença inflamatória intestinal, com vista à detecção de lesões neoplásicas, tem suscitado controvérsia. Há quem defenda protocolos rígidos de vigilância em determinadas situações clínicas, há quem entenda que essa vigilância é aleatória, e há quem defenda uma utilização mais frequente da colectomia profiláctica.

É indiscutível que a vigilância mediante a utilização de colonoscopias com biópsia tem limitações: (1) Só uma minúscula fracção da mucosa é colhida para detecção da displasia; (2) Não existe uma abordagem standard quanto ao número de biópsias, dimensão da pinça de biópsia e número de locais a biopsar; (3) Falta de informação quanto ao significado da displasia; (4) Impraticabilidade logística de biopsar todos os aparentes pseudo-pólipos; (5) Os valores preditivos positivos e negativos de displasia são imperfeitos; (6) A variabilidade inter-observador entre peritos em anatomia patológica pode atingir os 50%.

Como marcadores de risco, além da displasia, têm sido recentemente estudados: a aneuploidia, o antigénio Sialil-Tn, a instabilidade de microsatélites, a mutação p53, a Beta-catenina e o Ki-67 (marcador de proliferação celular). Não existem ainda dados consistentes sobre o valor destes marcadores.

Apesar das limitações acima apresentadas, a colonoscopia com biópsias continua a ser defendida em muitos sectores. Um algoritmo de vigilância bastante recomendada, é o sugerido por D.J.Ahnen:

ALGORITMO DE VIGILÂNCIA COLONOSCÓPICA NA COLITE ULCEROSA



REFERÊNCIAS

- Cohen AM, Winawer SJ, Friedman MA, Gunderson LL (Eds.). *Cancer of the colon, rectum and anus*. McGraw-Hill 1995.
- Rustgi AK (Ed.). *Gastrointestinal cancers. Section V. Colorectal cancer*. Lippincott-Raven 1995;353-478.
- Bresalier RS, Kim YS. Malignant neoplasms of the large intestine. In: Feldman M, ScharSchmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998;1906-1942.
- Luk GD (Ed.). *Colorectal cancer*. Gastrointestinal Clin North Am. 1988;17(4).
- Bevers T, Levin B. *Colorectal cancer population screening and surveillance*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B. Evidence based Gastroenterology and Hepatology. BMJ Books 1999;230-240.
- Lashner BA, Watson AJM. *Colorectal cancer in ulcerative colitis: surveillance*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B. Evidence based Gastroenterology and Hepatology. BMJ Books 1999;221-229.
- Young GP, Rozen P, Levin B (Eds.). Prevention and early detection of colorectal cancer. W.B. Saunders Co. 1996.
- Costa Mira F (Ed.). *Carcinoma do cólon e recto*. Permanyer Portugal, 1994.
- Pinho C, Soares J (Eds.). *Condições e lesões pré-malignas do tubo digestivo*. Permanyer Portugal, 1998.
- Wilmink ABM. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:483-493.
- Dove-Edwin I, Thomas HJW. Review article: the prevention of colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:323-336.
- AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology 2001;121:198-213.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642.
- Boland CR, Sinićrope FA, Brenner DE et al. Colorectal cancer prevention and treatment. Gastroenterology 2000;118(2, suppl. 1):S115-S128.
- Nobre Leitão C. Carcinogênese do cólon e recto. Contribuição clínica e experimental. Tese de doutoramento. Lisboa 1993.
- Fidalgo P. Quando a genética bate à porta do clínico! GE J Port Gastroenterol 2000;7(2):105-109.
- Cravo ML, Fidalgo P, Lage P et al. Validation and simplification of Bethesda guidelines for identifying apparently sporadic forms of colorectal carcinoma with microsatellite instability. Cancer 1999;85:79-85.
- Pinto A, Chaves P, Claro I et al. Rastreo do carcinoma do cólon e recto. Importância da sigmoidoscopia flexível. GE J Port Gastroenterol 1997;4(2):77-83.
- Soares J. Cancro colorectal. Impacto da genética molecular no seu manejo. GE J Port Gastroenterol 1996;3(4), Supl.:35-38.
- Suspiro A, Cravo M, Fidalgo P et al. Diagnóstico genético da síndrome de Lynch: detecção de mutações nos genes de reparação hMSH2 e HMLH1. GE J Port Gastroenterol 1998;5(2):83-88.
- Goulão MH, Freitas D, Donato A et al. Rastreo do cancro do cólon. Coimbra Médica 1988;9:251-257.
- Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia. Dis Colon Rectum. 2001 Jul;44(7):1016-33.
- Lowry AC, Simmang CL, Boulos P, Farmer KC, et al. Consensus statement of definitions for anorectal physiology and rectal cancer: report of the Tripartite Consensus Conference on Definitions for Anorectal Physiology and Rectal Cancer. Washington, D.C., May 1, 1999. Dis Colon Rectum. 2001 Jul;44(7):915-9.
- Ishibe N, Freedman AN. Understanding the interaction between environmental exposures and molecular events in colorectal carcinogenesis. Cancer Invest. 2001;19(5):524-39.
- Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta Oncol. 2001;40(2-3):282-308.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology. 2001 Jul;121(1):198-213.
- Gryfe R, Gallinger S. Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and colorectal cancer. Surgery. 2001 Jul;130(1):17-20.
- Clapper ML, Chang WC, Meropol NJ. Chemoprevention of colorectal cancer. Curr Opin Oncol. 2001 Jul;13(4):307-13.
- Kachnic LA, Willett CG. Radiation therapy in the management of rectal cancer. Curr Opin Oncol. 2001 Jul;13(4):300-6.
- Ilson DH. Adjuvant therapy for noncolorectal cancers. Curr Opin Oncol. 2001 Jul;13(4):287-90.
- Grothey A, Schmoll HJ. New chemotherapy approaches in colorectal cancer. Curr Opin Oncol. 2001 Jul;13(4):275-86.
- Frascio F, Giacosa A. Role of endoscopy in staging colorectal cancer. Semin Surg Oncol. 2001 Mar;20(2):82-5.
- de Zwart IM, Griffioen G, Shaw MP, Lamers CB, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants. Clin Radiol. 2001 May;56(5):401-9.
- Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. Hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):359-67.
- Levi F, Giacchetti S, Zidani R, Brezault-Bonnet C, Tigua JM, Goldwasser F, Misset JL. Chronotherapy of colorectal cancer metastases. Hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):320-2.
- Fiorentini G, Poddie DB, Cantore M, et al. Locoregional therapy for liver metastases from colorectal cancer: the possibilities of intraarterial chemotherapy, and new hepatic-directed modalities. Hepatogastroenterology. 2001 Mar-Apr;48(38):305-12.
- Rembacken B, Fujii T, Kondo H. The recognition and endoscopic treatment of early gastric and colonic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):317-36.
- Kronborg O. Colonic screening and surveillance. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):301-16.
- Jass JR, Talbot IC. Molecular and cellular biology of pre-malignancy in the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):175-89.
- Lingenfelser T, Ell C. Lower intestinal bleeding. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Feb;15(1):135-53.
- Rex DK, Bond JH, Feld AD. Medical-legal risks of incident cancers after clearing colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):952-7.
- Stone C, Weber HC. Endoscopic removal of colonic lipomas. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1295-7.
- Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. Endoscopy. 2001 Apr;33(4):367-73.
- Norat T, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. Nutr Rev. 2001 Feb;59(2):37-47.
- Lynch PM. COX-2 inhibition in clinical cancer prevention. Oncology (Huntingt). 2001 Mar;15(3 Suppl 5):21-6.
- Diaslo RB. Current status of oral chemotherapy for colorectal cancer. Oncology (Huntingt). 2001 Mar;15(3 Suppl 5):16-20.
- Haller DG. Update on chemotherapy for advanced colorectal cancer. Oncology (Huntingt). 2001 Mar;15(3 Suppl 5):11-5.
- Shim CS. Endoscopic mucosal resection: an overview of the value of different techniques. Endoscopy. 2001 Mar;33(3):271-5.
- Rabelo R, Foulkes W, Gordon PH, Wong N, Yuan ZQ, MacNamara E, Chong G, Pinsky L, Lasko D. Role of molecular diagnostic testing in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. Dis Colon Rectum. 2001 Mar;44(3):437-46.
- Souza RF. A molecular rationale for the how, when and why of colorectal cancer screening. Aliment Pharmacol Ther. 2001 Apr;15(4):451-62.
- Safa MM, Foon KA. Adjuvant immunotherapy for melanoma and colorectal cancers. Semin Oncol. 2001 Feb;28(1):68-92.
- Macdonald JS, Astrow AB. Adjuvant therapy of colon cancer. Semin Oncol. 2001 Feb;28(1):30-40.
- Pricolo VE, Potenti FM. Modern management of rectal cancer. Dig Surg. 2001;18(1):1-20.
- Murty M, Enker WE, Martz J. Current status of total mesorectal excision and autonomic nerve preservation in rectal cancer. Semin Surg Oncol. 2000 Dec;19(4):321.
- Bus PJ, Verspaget HW, Lamers CB, Griffioen G. Chemoprevention of colorectal cancer by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol Suppl. 2000;(232):101-4.
- Matczak E. Human papillomavirus infection: an emerging problem in anal and other squamous cell cancers. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):1046-8.
- Ponz de Leon M, Percesepe A. Pathogenesis of colorectal cancer. Dig Liver Dis. 2000 Dec;32(9):807-21.
- Bond JH. Colon polyps and cancer. Endoscopy. 2001 Jan;33(1):46-54.

SECÇÃO IV

FÍGADO

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXI

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA

1. Conceito
2. Etiologia
3. Histopatologia
4. Mecanismo de Agressão
5. Clínica
6. Prognóstico
7. Terapêutica

1. CONCEITO

A insuficiência hepática aguda (IHA) descreve uma constelação de sintomas clínicos associados a colapso da função hepática normal. Dois pontos cruciais na sua definição são o desenvolvimento de um quadro de encefalopatia hepática e o aparecimento de uma coagulopatia com subsequente icterícia. Em muitos casos, surge associadamente edema cerebral, insuficiência renal e falência multiorgânica. Descrita inicialmente como atrofia amarela aguda, a IHA continua a desafiar o clínico, na medida em que, apesar de muitos avanços científicos e técnicos, comporta ainda uma significativa mortalidade.

A nomenclatura desta síndrome tem sido controversa. Em 1970, propôs-se a designação de hepatite aguda fulminante para descrever o aparecimento de encefalopatia dentro de 8 semanas após o início da doença, sem evidência de afecção hepática prévia. Em meados da década de oitenta, autores franceses dividiram esta entidade em dois tipos: forma fulminante caracterizada pelo aparecimento de encefalopatia dentro de duas semanas, e forma subfulminante, com encefalopatia entre duas a doze semanas. Mais recentemente, autores ingleses propuseram uma nova classificação: forma hiperaguda (encefalopatia dentro de uma semana), forma aguda (encefalopatia dentro de uma a quatro semanas) e forma subaguda (encefalopatia dentro de cinco a vinte e seis semanas).

2. ETIOLOGIA

Diferenças geográficas induzem variações na etiologia desta síndrome. Múltiplas são as causas de IHA:

Hepatite viral.

É uma das causas mais frequentes. No entanto, a incidência de hepatite aguda fulminante é baixa, considerando o amplo grupo de doentes com hepatite viral (0.35% para a hepatite A e até 1% para a hepatite B). A hepatite A é uma causa rara, com melhor prognóstico. A hepatite B é a causa mais comum em todo o mundo, identificando-se alguns factores virais como especialmente determinantes: estirpes mutantes, coinfeção ou sobreinfecção por hepatite D, e reactivação da infecção B, espontânea ou relacionada com quimioterapia. Quanto à hepatite C, a maioria dos estudos indicam que este vírus não induz um curso fulminante. No entanto, na hepatite fulminante B pode ocorrer coinfeção por vírus C em percentagens que podem atingir os 50%. No tocante ao vírus E, tem escassa relevância nos países ocidentais; na Índia, porém, é causa frequente de hepatite fulminante na mulher grávida.

Em todas as séries de hepatite fulminante, reportam-se taxas de hepatite não – A,

não – B, não – C, não – D, não – E, (não A-E), de 10% a 45%. Postula-se que agentes infecciosos ainda não identificados são causa da síndrome (parvovirus B 19 ? Togavirus ?). Na população imunodeprimida, podem surgir quadros de hepatite fulminante associados a infecção por outros vírus: herpes simplex, Coxsackie B, Epstein Barr e citomegálico.

Ingestão de Acetaminofeno.

É causa frequente de hepatite fulminante no mundo ocidental, habitualmente com propósitos suicidas. No entanto, têm sido registados casos com doses consideradas não tóxicas (< 4 gr no adulto e < 80 mgr/kg na criança), nomeadamente em adultos alcoólicos ou em crianças após períodos variáveis de jejum.

Reações idiosincráticas a drogas.

É o caso da administração de isoniazida, sobretudo em coadministração com rifampicina. O halotano, o ketoconazole, a difenilhidantoina e o valproato de sódio podem induzir hepatotoxicidade severa.

A apresentação aguda de uma doença hepática crónica, embora não seja de englobar na definição de uma hepatite fulminante, pode confundir-se clinicamente com esta. É o caso de uma reactivação da hepatite B, da doença de Wilson e da hepatite auto-imune.

Causas mais raras:

esteatose hepática aguda da gravidez (mais no 3º trimestre), infiltração hepática por linfoma, intoxicação por cogumelos (*amanita phalloides*), isquémia hepática, síndrome de Budd Chiari, intoxicação por tetracloreto de carbono ou pelo fósforo.

3. HISTOPATOLOGIA

A maioria das causas de insuficiência hepática aguda origina necrose hepática severa e generalizada. O fígado na autópsia pesa menos de 1 kg, e o exame microscópico revela uma necrose maciça e por vezes total dos hepatócitos, com escassa regeneração parenquimatosa e acentuada proliferação dos ductos biliares. Biópsias hepáticas realizadas no início do processo, apesar das anomalias na hemostase, evidenciaram a existência de severa necrose hepatocitária já nesse estágio inicial, e revelaram ainda que a extensão da necrose está relacionada com o prognóstico. Os hepatócitos constituem normalmente 85% do volume hepático total; nenhum doente conseguiu sobreviver, segundo os estudos efectuados, quando essa percentagem se situou abaixo de 35%, ao passo que nos doentes que recuperaram a consciência, o volume dos hepatócitos atingia 45% ou mais.

Algumas causas raras de insuficiência hepática aguda originam uma intensa esteatose hepática, como pode suceder na gravidez, no síndrome de Reye e na intoxicação por tetraciclinas e pelo álcool. A insuficiência cardíaca e o choque provocam congestão hepática e necrose.

4. MECANISMO DE AGRESSÃO

Múltiplos mecanismos são invocados na determinação e desenvolvimento da IHA:

Linfócitos T citotóxicos (hepatite por vírus).

Libertação de citocinas, sobretudo o TNF- α e o óxido nítrico (hepatite por vírus).

Citotoxicidade directa (vírus do herpes simplex e drogas)

Mecanismo imunoalérgico (drogas).

Isquémia e endotoxínemia.

5. CLÍNICA

SINAIS FÍSICOS:

O caso típico é o de um indivíduo previamente saudável que apresenta sintomas não específicos de mal-estar e náuseas, desenvolvendo posteriormente, num período variável, icterícia e encefalopatia. Nalgumas etiologias de IHA a icterícia não é proeminente (casos da intoxicação por acetaminofeno e da hepatite do herpes simplex). Geralmente estão ausentes os sinais físicos da doença hepática crónica, exceptuando a hepatomegalia da infiltração por linfoma e os estigmas de cirrose na doença de Wilson fulminante. Na maioria dos doentes o fígado não é palpável, nem se detecta esplenomegalia. Nas formas de evolução subaguda, a encefalopatia pode não ser detectada.

ANOMALIAS LABORATORIAIS:

Os testes laboratoriais são essenciais para a formulação do diagnóstico e da etiologia.

Relativamente aos testes laboratoriais hepáticos, as alterações mais sugestivas são:

Tempo de protrombina muito alongado.

Elevação das transaminases (geralmente > 1000 UI/ml); valores extremos (20000 a 30000 UI/ml) sugerem intoxicação pelo acetaminofeno). As transaminases podem

baixar com a destruição maciça do parênquima hepático. A elevação ligeira a moderada das transaminases, com icterícia marcada, pode indicar uma doença de Wilson fulminante.

Hiperbilirrubinemia. No entanto, nalgumas etiologias os valores são inferiores a 10 mgr/dl.

Fosfatase alcalina normal ou levemente aumentada.

Desidrogenase láctica muito aumentada na infiltração hepática por linfoma.

No âmbito da pesquisa dos agentes virais é importante sublinhar que:

A destruição hepática maciça pode determinar a não detecção do AgHbs, pelo que a exclusão da hepatite B impõe a determinação da IgM anti-HBc.

Na suspeita de hepatite C, é fundamental pesquisar o ARN do vírus C.

FALÊNCIA MULTIORGÂNICA:

A IHA determina repercussões graves em múltiplos órgãos e sistemas, que podemos sistematizar do seguinte modo:

Insuficiência hepática

As duas maiores complicações do rápido início da insuficiência hepática são a hipoglicemia e os distúrbios da coagulação.

A hipoglicemia pode ser extrema (<30 mg/dl), originando taquicardia, sudoração e distúrbios da consciência.

A coagulação da insuficiência hepática fulminante é complexa. A necrose maciça induz uma falência completa na síntese da maioria dos factores de coagulação e de fibrinólise. Usualmente verifica-se:

Falência na síntese dos factores II, VII, IX e X, com prolongamento do tempo de protrombina;

Falência na síntese do factor V (independente da vit.K e com um tempo de semi-vida de 12 a 16 horas). A sua actividade tem sido utilizada na definição do prognóstico desta síndrome;

Aumento na produção dos factores VIII e de von Willebrand;

Diminuição na síntese dos inibidores da coagulação (por ex. antitrombina III, proteína C e proteína S).

Diminuição na síntese do fibrinogénio, com aumento da sua destruição periférica; Diminuição dos níveis do plasminogénio e da a2-antiplasmina, componentes do sistema fibrinolítico sintetizados no fígado;

Trombocitopenia. A taxa de plaquetas é menor nos doentes que não sobrevivem. A sua adesividade aumenta, ao passo que a agregação plaquetar diminui (aumen-

to do tempo de sangria).

Sistema hemodinâmico

Os doentes com IHA exibem um padrão circulatório hiperdinâmico, caracterizado por diminuição da resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e diminuição da pressão arterial média. Este fenômeno circulatório, de causa ainda não cabalmente elucidada, pode determinar consequências clínicas muito severas:

Formação de shunts arteriovenosos na microcirculação, com diminuição da oxigenação dos tecidos → acidose láctica, sinal de mau prognóstico.

A vasodilatação arterial anômala está na base da insuficiência renal da falência hepática fulminante, uma anomalia funcional causada por excessiva vasoconstricção arteriolar renal. Mais de 50% dos doentes com IHA desenvolvem um quadro de insuficiência renal, que pode progredir para necrose tubular aguda.

Infecção

É muito frequente a infecção na IHF, podendo atingir os 80%. Mecanismos responsáveis:

Deficiente actuação dos leucócitos polimorfonucleares;

Diminuição da função do sistema reticuloendotelial hepático;

Diminuição da síntese hepática do complemento;

Translocação de bactérias intestinais;

Endotoxemia e libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6).

O diagnóstico clínico de infecção pode ser difícil de estabelecer. Em cerca de 30% dos doentes não há febre nem leucocitose. A infecção mais comum é a pneumonia, seguindo-se as infecções do tracto urinário, a bacteriemia e a infecção dos catéteres venosos. Os microorganismos predominantes são o *Staphylococcus aureus*, o *Escherichia coli* e estirpes estafilocócicas coagulase-negativas. As infecções fúngicas colocam problemas especiais de diagnóstico, podendo ser detectadas em percentagens que atingem os 30%. Deve suspeitar-se da sua presença quando os quadros clínico e laboratorial se degradam após um período de recuperação. Tendem a surgir na 2ª semana da evolução da IHA. A leucocitose pode ser severa (> 20.000 gb/mm³), e pode surgir insuficiência renal. A *Candida albicans* é o agente mais frequentemente isolado.

Encefalopatia hepática

A presença de distúrbios no estado mental define a síndrome de IHA. A encefalopatia hepática é provavelmente induzida por múltiplos factores:

Hiperamoniemia, com penetração da amônia no cérebro, onde induz uma cascata de eventos neuroquímicos que culminam em falência na neurotransmissão (glutamato, GABA, serotonina, dopamina).

Benzodiazepinas “endógenas”, aumentadas na IHA, que ligando-se a receptores do GABA induzem neuroinibição.

Hipoxemia, hipocaliemia e hipoglicemia.

Os primeiros sintomas da encefalopatia podem incluir excitação e mania, por vezes erroneamente tratados com sedativos no ambulatório. O doente pode progredir rapidamente dos estádios I (confusão) e II (letargia) para os estádios III (estupor) e IV (coma). Em estudos mais avançados, podem ocorrer convulsões mioclônicas e descebreção.

Edema Cerebral

Esta complicação singular da IHA observa-se em doentes com quadros encefalopáticos de grau III ou IV, desconhecendo-se ainda o mecanismo da sua indução. Postula-se a ocorrência de um evento traduzido na acumulação de glutamina nos astrócitos, que actuaria como factor osmótico atraindo água ao tecido cerebral. A entrada de água seria facilitada pela hiperémia cerebral.

A maioria dos sinais clínicos de edema cerebral resulta da elevação da pressão intracraniana, com deslocação das estruturas cerebrais que induziriam anomalias pupilares, alterações nos reflexos e descerebração.

Outros distúrbios

Alterações respiratórias. É comum a ocorrência de hipoxémia, consequência, de shunts arteriovenosos pulmonares, por sua vez resultantes do estado hiperdinâmico circulatório. Pode ocorrer edema pulmonar, por efracção de capilares e também por influência da hipertensão intracraniana.

Hemorragia gastrointestinal, usualmente resultante de erosões gástricas superficiais. Em muitos doentes ocorre hipertensão portal, raramente com complicações.

Pancreatite aguda, de etiologia obscura, ocorrendo em cerca de 5% dos casos. Quando presente, pode contraindicar a realização de transplantação hepática.

6. PROGNÓSTICO

Tradicionalmente associada a elevadas taxas de mortalidade, que atingiam os 90% em várias séries, a IHA tem vindo a melhorar no prognóstico graças à conjugação dos seguintes factores:

- Concentração dos doentes em unidades especializadas;

- Melhoria nos cuidados intensivos;

- Mais precoce reconhecimento e abordagem das múltiplas complicações da IHA.

Apesar disso, é ainda considerável a percentagem de doentes que sucumbem, variando a sobrevida espontânea entre 20 a 50%. O melhor prognóstico é o da IHA motivada pela intoxicação por acetaminofeno e pela hepatite A.

A possibilidade de transplantação hepática nestes doentes determinou a análise de múltiplos indicadores tendo em vista a elaboração de critérios de prognóstico:

**Indicadores de mau prognóstico na IHA
(King's College Hospital, Londres)**

Doentes com intoxicação por Acetaminofeno

- pH < 7.30 (seja qual for o grau de encefalopatia)
ou
- Tempo de protrombina > 100 seg. e creatinémia > 300 mmol/L em doentes com grau III ou IV de encefalopatia.

Doentes sem intoxicação por Acetaminofeno

- Tempo de protrombina > 100 seg. (seja qual for o grau de encefalopatia) ou três dos seguintes factores:
- Idade < 10 ou > 40 anos
- Etiologia: hepatite não-A, não-B, reacção a drogas.
- Intervalo icterícia – encefalopatia > 7 dias
- Tempo de protrombina > 50 segundos
- Bilirrubinémia > 17 mgr/dl.

Estes critérios foram testados em vários centros, apurando-se que apresentam um valor de predição positivo muito aceitável (80%) em prognosticar a morte.

OUTROS CRITÉRIOS DE PROGNÓSTICO

Em Clichy, França, defende-se que a combinação de deficiência em factor V (< 20% em doentes com menos de 30 anos de idade; < 30%, em doentes com mais de 30 anos), e qualquer grau de encefalopatia, associa-se a mau prognóstico, seja qual for a etiologia da IHA.

O papel da biópsia hepática na determinação do número de hepatócitos viáveis, é controverso.

A mensuração do volume hepático por TAC, a quantidade de plasma fresco utilizado na correcção da coagulopatia e a determinação dos potenciais somatosensoriais, são putativos indicadores de prognóstico que aguardam confirmação.

7. TERAPÊUTICA

Há quatro aspectos essenciais a considerar na abordagem terapêutica da IHA:

IDENTIFICAÇÃO DA CAUSA

Há uma necessidade urgente em reconhecer a etiologia do processo, uma vez que dispomos de medidas específicas para certas situações. A história clínica e o exame físico podem fornecer pistas importantes, uma vez que os testes laboratoriais específicos só estarão disponíveis dentro de 24 a 48 horas. Estes testes incluem análises bioquímicas de rotina, provas funcionais hepáticas, serologia dos vírus, marcadores imunológicos e estudos relacionados com o cobre. O estudo ecográfico pode facultar informação preciosa relativamente à existência de doença hepática crónica e de patência das veias hepáticas. Importa sublinhar, por outro lado, que a intoxicação pelo acetaminofeno ou por cogumelos pode ser combatida por antídotos administrados em fase precoce.

TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

A sobrevivência dos doentes está relacionada, em muitos casos, com a qualidade de cuidados prestados na unidade de cuidados intensivos. A vigilância permanente do estado clínico, a precaução em evitar infecções nosocomiais e a rápida detecção de alterações no estado mental, são pontos críticos neste âmbito de tratamento.

a – Distúrbios metabólicos

Terapêutica i.v. com glicose, dado que não existe neoglicogénese hepática.

Controlo da glicémia de 2 em 2 horas. Se ocorrem alterações do estado mental, deve excluir-se a hipoglicémia.

Correcção da hipofosfatémia (agravada com a infusão de glicose).

Monitorização do potássio e do magnésio, mormente em situações de insuficiência renal.

Correcção da hiponatremia, especialmente em doentes propostos para transplantação de emergência, no sentido de evitar complicações neurológicas adicionais.

A acidose metabólica pode traduzir distúrbios na microcirculação periférica, sendo de difícil tratamento.

Em situações de insuficiência renal, ponderar o recurso à diálise.

b – Coagulopatia

O tempo de protrombina e o factor V são parâmetros de prognóstico na admissão hospitalar. A evolução destes indicadores pode ser especialmente útil na evidência de melhoria do quadro laboratorial.

A administração de plasma fresco (2 a 4 unidades cada 6 horas) pode ser necessária se ocorre hemorragia. É controversa a sua utilização em situações não hemorrágicas, pois não está demonstrado o seu efeito profilático. É problemática a sua utilização em casos de insuficiência renal, podendo contribuir para a retenção de fluidos. Alguns grupos advogam, nestas circunstâncias, a plasmaferese, medida que possibilita a realização de testes invasivos, designadamente a colocação de monitores de pressão intra-craniana.

A baixa de plaquetas pode predispor a hemorragias no tracto digestivo. Recomenda-se a transfusão de plaquetas quando estas atingem valores inferiores a 30.000.

Na profilaxia da hemorragia digestiva, utiliza-se usualmente um inibidor da bomba de prótons.

c – Problemas hemodinâmicos e renais

A vasodilatação periférica que estes doentes apresentam, suscita dificuldades na terapêutica com fluidos. A monitorização da pressão venosa central facilita o tratamento.

Quando estão presentes sinais hiperdinâmicos, com elevação do débito cardíaco e diminuição da resistência periférica, devemos eliminar a hipótese de sepsis, que pode surgir num contexto de circulação hiperdinâmica e origina queda tensional.

A utilização de agentes pressores pode adversamente afectar a oxigenação e a microcirculação tissular.

É desejável a utilização de fármacos que potenciam as trocas de oxigénio na periferia. A utilização de N-acetilcisteína teria esse efeito benéfico, além de ser um antídoto consagrado na intoxicação pelo acetaminofeno.

Uma elevação da pressão arterial com bradicardia, pode indicar a ocorrência de hipertensão intracraniana.

A insuficiência renal funcional requiere a administração adequada de fluidos e a exclusão de sepsis, um factor agravante comum. É questionável a eficácia de baixas doses de dopamina (2-4 µg/kg/hr).

Quando a insuficiência renal é progressiva, ou se existe necrose tubular aguda, há que recorrer à diálise.

A hemodiálise pode ser problemática em doentes com encefalopatia, podendo agravar os desequilíbrios osmóticos entre o plasma e o cérebro. São preferíveis métodos mais lentos, como a hemofiltração venovenosa contínua.

d – Infecções

O predomínio de bactérias gram-positivas, sobretudo o *S.aureus*, indica que a pele é a porta de entrada dos micro-organismos.

Evitar a contaminação das agulhas de infusão i.v. é um desiderato fundamental.

A vigilância microbiana é realizada em muitos centros diariamente, porque os indicadores clínicos de infecção são frequentemente inaparentes.

É questionável a utilização profiláctica de antibióticos. No entanto, se o doente é candidato a transplantação, deve iniciar-se antibioterapia para o *S. aureus*, *E. coli* e agentes fúngicos (fluconazole, anfotericina B).

e - Encefalopatia hepática e Edema cerebral

Restrição proteica (40gr/dia).

A infecção, a hemorragia digestiva, a insuficiência renal, a hipoglicémia, a hipoxémia e as alterações electrolíticas podem contribuir para o desenvolvimento de encefalopatia hepática, ou agravar o estado mental do doente.

Evitar fármacos com potenciais efeitos neuroactivos.

Nos estados de excitação, utilizar benzodiazepinas i.v. ou propofol.

Administrar lactulose por via nasogástrica.

A abordagem do edema cerebral é difícil, porque podem não ser aparentes os sinais de hipertensão intracraniana.

A TAC pode ser útil para excluir outras condições neurológicas, como a hemorragia intracerebral, mas raramente tem utilidade no diagnóstico de edema cerebral.

A monitorização da pressão intracraniana deve reservar-se para doentes aguardando transplantação hepática. Pode também ser muito importante durante este acto operatório.

Na suspeita de edema cerebral, administrar manitol i.v., na dose de 0.5 gr/kg, em bolus durante 30 minutos. Em doentes com insuficiência renal, a repetição desse bolus exige diálise para evitar hiperosmolaridade.

SUPORTE HEPÁTICO

A corticoterapia é ineficaz na IHA.

Não foi demonstrada eficácia, em termos de regeneração hepática, utilizando as prostaglandinas E e as infusões de insulina/glucagina.

A exsanguinotransusão e a plasmaferese não forneceram indicações vantajosas.

Os sistemas bioartificiais – “fígados artificiais” – estão ainda em fase de desenvolvimento e ensaio experimental.

TRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA

O custo e a acessibilidade condicionam a transplantação hepática como medida terapêutica da IHA.

Os critérios correntemente utilizados na selecção dos doentes com IHA para transplantação não são infalíveis, presumindo-se que uma pequena percentagem de doentes transplantados sobreviveriam sem essa intervenção.

A sobrevivência dos doentes com IHA após transplantação situa-se entre 60% a 65% ao fim de 1 ano, percentagem inferior à taxa de sucesso da transplantação noutras doenças hepáticas.

REFERÊNCIAS

- Donovan JP, Sorrell MF. : Fulminant hepatic failure. In: Wolfe MM, ed. Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000: 405-411.
- Areias J (Ed) *Insuficiência hepática fulminante e subfulminante*. Porto: Litomédica, 199.
- Boudjema K, Ideme A, Lutun P et al. Hépatite fulminante et subfulminante. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 412-422.
- Bernuau J, Durand F. L'insufisance hépatique fulminante et subfulminante, urgence de prévention. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 387-390.
- Dhawan PS, Desai HG. Editorial: subacute hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26 (2): 98-100.
- Fingerote RJ, Bain VG. Fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1000-1010.
- Rosser GB, Gores GJ. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology* 1995; 108: 252-275.
- Sergi C, Jundt K, Selph S et al. The distribution of HBV, HCV and HGV among livers with fulminant hepatic failure of different aetiology. *J. of Hepatology* 1998; 29: 861-71.
- Rahman TM, Hodgson HJF. Review article: Liver support system in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1255-1272.
- Williams R. Treatment of fulminant hepatitis. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Viral hepatitis (2ª Ed). Churchill Livingstone. 1998: 477-488.
- Lee WM, Williams R (Eds). *Acute liver failure*. Cambridge University Press, 1997.
- Figueiredo P, Romãozinho JM, Gregório C, Camacho E, Ferreira M, Freitas D. Falência hepática fulminante. *Experiência de uma Unidade de Cuidados Intensivos*. *GE J Port Gastroenterol* 1994; 1 (1): 11-16.
- Murphy N, Wendon J. Fulminant hepatic failure: treatment. In: Mc Donald J. Burroughs A, Feagan B (Eds). Evidence based Gastroenterology and Hepatology. BMJ Books 1999: 468-490.
- Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Sep;33(3):191-8.
- Sechser A, Osorio J, Freise C, Osorio RW. Artificial liver support devices for fulminant liver failure. *Clin Liver Dis*. 2001 May;5(2):415-30.
- Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1217-23.
- Rolando N, Clapperton M, Wade J, Wendon J. Administering granulocyte colony stimulating factor to acute liver failure patients corrects neutrophil defects. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Dec;12(12):1323-8.
- Bal C, Longkumer T, Patel C, Gupta SD, Acharya SK. Renal function and structure in subacute hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Nov;15(11):1318-24.
- Horslen SP, Hammel JM, Fristoe LW, Kangas JA, Collier DS, Sudan DL, Langnas
- AN, Dixon RS, Prentice ED, Shaw BW Jr, Fox IJ. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure. *Transplantation*. 2000 Nov 27;70(10):1472-8.
- Williams R, Riordan SM. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Oct;15 Suppl:G17-25.
- Ben-Ari Z, Yakinin H, Tur-Kaspa R. N-acetylcysteine in acute hepatic failure (non-paracetamol-induced). *Hepatogastroenterology*. 2000 May-Jun;47(33):786-9.
- Guha C, Chowdhury NR, Chowdhury JR. Reversibly immortalized human hepatocytes: an eternal fountain of liver support? *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):440-
- Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):480-8.
- Acharya SK, Panda SK, Saxena A, Gupta SD. Acute hepatic failure in India: a perspective from the East. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):473-9.
- Bowen DG, Shackel NA, McCaughan GW. East meets West: acute liver failure in the global village. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):467-9.
- Riordan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl*. 2000 Mar;6(2):170-3.
- Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl*. 2000 Mar;6(2):163-9.
- Shakil AO, Jones BC, Lee RG, Federle MP, Fung JJ, Rakela J. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2000 Feb;45(2):334-9.
- Conn HO. Hyperammonemia and intracranial hypertension: lying in wait for patients with hepatic disorders? *Am J Gastroenterol*. 2000 Mar;95(3):814-6.
- Conn HO. Hyperammonia and cerebral herniation: is an abnormality of ammonia metabolism responsible? *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3646-9.
- Rahman TM, Hodgson HJ. Review article: liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Oct;13(10):1255-72.
- Dowling DJ, Mutimer DJ. Artificial liver support in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):991-6.
- Fischer L, Sterneck M, Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):985-90.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure; clinical features and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):977-84.
- Moore K. Renal failure in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):967-75..
- Simpson KJ. Cytokines, for better or worse? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):957-66. .
- Thomson RK, Arthur MJ. Mechanisms of liver cell damage and repair. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):949-55..
- Smithson JE, Neuberger JM. Acute liver failure. Overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):943-7.
- Riordan SM, Williams R. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Aug;14(8):757-70.
- Tandon BN, Bernuau J, O'Grady J, Gupta SD, Kirsch RE, Liaw YF, Okuda K, Acharya SK. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 May;14(5):403-4.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXII

HEPATITE VIRAL AGUDA

1. Agentes da Hepatite Viral
2. Epidemiologia e Factores de Risco
3. Patofisiologia
4. Quadro Clínico
5. Avaliação Laboratorial
6. Histopatologia
7. Diagnóstico
8. História Natural
9. Tratamento
10. Prevenção

A hepatite viral aguda é a causa mais frequente de doença hepática no mundo. Muitos episódios de hepatite são anictéricos, inaparentes ou subclínicos. Globalmente, a hepatite viral é a maior causa de virêmia persistente. Com as suas sequelas, a hepatite viral é responsável por 1-2 milhões de mortos anualmente.

1. AGENTES DA HEPATITE VIRAL

Podem ser classificados genericamente em dois grupos: agentes de transmissão enteral ou sanguínea.

A – AGENTES TRANSMITIDOS POR VIA ENTERAL (FECAL-ORAL)

Compreendem o vírus da hepatite A (VHA), o vírus da hepatite E (VHE) e possivelmente um terceiro agente (?VHF). São vírus sem envólucro, sobrevivem quando expostos à bile, são eliminados nas fezes, não induzem hepatopatia crônica, e não induzem o estado de portador crônico.

a) Vírus da hepatite A (VHA)

Classificado como um picornavírus com 27-28 nm de diâmetro.

O genoma compreende uma molécula de ARN com 7500 nucleótidos.

Um serótipo no homem, e três ou mais genótipos.

Replicação no citoplasma dos hepatócitos infectados. Não há evidência de replicação no intestino.

Propagação em primatas não humanos e em linhas celulares humanas.

Pode ser inativado pela radiação ultravioleta, autoclave, hipoclorito de sódio e fervura (5 minutos).

b) Vírus da hepatite E (VHE)

É um vírus ARN, com 27-34 nm de diâmetro.

Só um serótipo identificado no homem.

Replicação in vivo limitada aos hepatócitos.

Não está associado a viremia prolongada, nem é frequente a excreção mantida do vírus nas fezes.

B – AGENTES TRANSMITIDOS POR VIA SANGÜÍNEA

Compreendem o vírus da hepatite B (VHB), o vírus da hepatite D (VHD) o vírus da hepatite C (VHC) e o vírus da hepatite G (VHG). São vírus com envólucro, destruído quando exposto à bile ou detergentes, não eliminado nas fezes, associados a doença hepática crônica, com provável exceção do VHG, e associados a viremia persistente.

te.

a) Vírus da hepatite B (VHB)

Vírus hepatotrópico contendo ADN, da família hepadnavírus.

Partícula vírica, ou virião, esférica, com 42 nm de diâmetro, compreendendo uma estrutura interna, ou “core”, e um envólucro externo lipoproteico.

O “core” do VHB contém um ADN circular e parcialmente de dupla cadeia, integrando o antígeno do “core” da hepatite B, AgHBc, que é uma proteína estrutural, e ainda o enzima DNA polimerase/transcriptase reverse e o antígeno “e” (AgHBe), uma proteína não estrutural que se relaciona com a replicação viral.

O envólucro externo integra o antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs), e compreende três componentes moleculares, pre-S1, pre-S2 e pequeno “s”, a forma predominante.

Existe um serótipo major e muitos subtipos baseados na diversidade proteica do AgHBs.

Existem mutantes do VHB com significado clínico. O mais importante é o mutante negativo para o AgHBe ou mutante do “pre-core”, frequente nos países mediterrânicos e em Portugal. Outros mutantes do VHB associam-se a defeitos no AgHBs e podem ser induzidos pela vacina da hepatite B (raros) ou por tratamento com doses elevadas de imunoglobulina anti-HBs (em doentes submetidos a transplante).

O fígado é o mais importante local de replicação do vírus B.

b) Vírus da hepatite D (VHD)

Vírus ARN hepatotrópico requerendo a presença do vírus B para a sua expressão e patogenicidade, mas não para a sua replicação.

Partícula esférica, de 35-37 nm, com um envólucro hipoproteico que corresponde ao AgHBs, e um antígeno nuclear fosfoproteico (o antígeno delta). Este antígeno liga-se a um NA circular de cadeia simples, e apresenta duas isoformas: a mais pequena, com 195 aminoácidos, que transporta o ARN e é essencial para a replicação do VHD; e a maior, com 214 aminoácidos, que inibe a replicação do VHD-NA.

Este agente tem um serótipo reconhecido, e três genótipos.

A sua replicação acontece exclusivamente no fígado.

c) Vírus da hepatite C (VHC)

É um vírus com envólucro e com um genoma constituído por um RN de cadeia simples. Pertence à família dos Flaviridae.

O virião ainda não se encontra definitivamente caracterizado. Julga-se que é uma partícula esférica com 55 nm de diâmetro.

O genoma do vírus C compreende cerca de 9.400 nucleótidos, e codifica uma grande poliproteína com cerca de 3000 aminoácidos:

Um terço desta poliproteína compreende uma série de proteínas estruturais (core, envelope 1 e envelope 2);

Os restantes dois terços da poliproteína consistem em proteínas não estruturais (NS2,

NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) envolvidas na replicação do VHC.

Só se identificou um serotipo do VHC, mas existem múltiplos genótipos, com distribuição variável nas diferentes zonas do globo. Em Portugal predominam os genótipos 1, 2 e 3.

d) Vírus da hepatite G (VHG)

É um vírus ARN com 9392 nucleótidos, codificando uma poliproteína de 2873 aminoácidos.

É um novo membro dos Flavaviridae, muito parecido, senão idêntico, a um agente conhecido como vírus GB tipo C (GBV-C), mas distinto do vírus C.

O VHG é mais prevalente que o VHC, mas raramente causa hepatite aguda e provavelmente não é causa de doença hepática crónica.

2 – EPIDEMIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

A – HEPATITE VIRAL A

Período de incubação: 15-50 dias (média de 30 dias).

Distribuição universal, altamente endémico nos países em desenvolvimento.

Excreção nas fezes de indivíduos infectados durante 1-2 semanas antes do início da doença, e pelo menos durante 1 semana após o início da doença.

O período de viremia é curto (não há portadores crónicos).

Excreção fecal prolongada (meses) no recém-nascido infectado.

Transmissão entérica (fecal-oral) predominantemente de pessoa para pessoa, ou através de alimentos contaminados e água.

Não existe evidência de transmissão materno-neonatal.

É muito rara a transmissão percutânea.

São factores de risco reconhecidos: o contágio no agregado familiar, a homossexualidade masculina, a viagem a países de alta endemicidade, o contágio nos infantários e a toxicodependência.

Em Portugal tem ocorrido uma diminuição da prevalência e da incidência da infecção pelo HVA, como decorre do número de casos notificados nos últimos 5 anos.

B – HEPATITE VIRAL E

Período de incubação: cerca de 40 dias.

Formas epidémicas e endémicas amplamente distribuídos.

Durante a fase aguda encontra-se o ARN-VHE no soro e nas fezes.

A forma mais comum de hepatite esporádica regista-se do adulto jovem dos países

em desenvolvimento.

Doença epidémica preponderantemente transmitida pela água.

Pouco frequentes os casos secundários intrafamiliares.

Documentada a transmissão materno-neonatal.

Não usual a virémia ou a eliminação fecal prolongada.

C – HEPATITE VIRAL B

Período de incubação: 15-180 dias (média 60-90 dias).

Após a infecção aguda, a viremia do VHB prolonga-se por semanas ou meses.

1-5% dos adultos, 90% dos recém-nascidos infectados e 50% das crianças desenvolvem infecção crónica e viremia persistente.

A infecção persistente pode originar hepatite crónica, cirrose ou carcinoma hepatocelular.

A percentagem do portador crónico é <1% nos Estados Unidos da América e >15% na Ásia. A endemicidade em Portugal é intermédia, situando-se na faixa entre 1%-5%.

O VHB pode detectar-se no sangue, no sêmen, nas secreções cervicovaginais, na saliva e noutros fluidos orgânicos.

A transmissão processa-se por via parentérica (recipientes de produtos derivados do sangue, uso de agulhas contaminadas em toxicodependentes, doentes em hemodiálise, pessoal (de saúde), por via sexual, por penetração de tecidos ou transferência permucosa (acidentes com agulhas, patilha de lâminas de barba, tatuagem, acupuntura) e ainda por via materno-neonatal (vertical). Não existe evidência de transmissão fecal-oral.

D – HEPATITE VIRAL D (Delta)

Estima-se que o período de incubação é de 4-7 semanas.

Doença endémica na bacia mediterrânica, no leste da Europa, em zonas de África, no Médio Oriente e na bacia Amazónica.

Viremia curta (infecção curta) ou prolongada (infecção crónica).

A infecção pelo vírus delta ocorre somente no contexto de uma infecção pelo VHB, na forma de co-infecção, ou como superinfecção delta em portadores do AgHBs

Nos países desenvolvidos a hepatite delta está praticamente confinada aos toxicodependentes e aos hemofílicos multitransfundidos.

Vias de transmissão: parentérica, sexual e materno-neonatal.

E – HEPATITE VIRAL C

Período de incubação: 15 a 160 dias (maior pico pelos 50 dias).

É comum a viremia prolongada e a infecção persistente.

A infecção persistente está associada à hepatite crónica, à cirrose e ao carcinoma hepatocelular.

Calcula-se que cerca de 1,0-1,5% da população mundial esteja infectada com o VHC. A probabilidade do indivíduo infectado evoluir para a cronicidade é >80%. Cerca de 20-50% dos doentes com infecção crónica desenvolvem cirrose e destes, 20 a 30% vão progredir para o carcinoma hepatocelular ou para insuficiência hepática, reque-rendo transplantação.

O VHC transmite-se preponderantemente por via parentérica (toxicodependência de uso endovenoso e recipientes de sangue ou derivados). A transmissão sexual é de baixa frequência e de baixa eficiência, o mesmo podendo afirmar-se da transmissão materno-neonatal. Não há evidência de transmissão fecal-oral.

Em Portugal existem cerca de 100.000 indivíduos infectados pelo VHC, admitindo-se que dos portadores crónicos deste vírus, 20.000 a 50.000 venham a desenvolver cirrose hepática nos próximos 10-20 anos.

F- HEPATITE VIRAL G

Período de incubação indefinido.

É comum a viremia prolongada e a infecção persistente.

O ARN do VHG foi detectado em 1.5-1.7% dos doadores de sangue nos Estados Unidos. Prevalência do ARN do VHG em 10-20% de doentes com hepatite crónica, hepatite crónica B, hepatite crónica C e cirrose criptogénica.

Transmissão preponderante: parentérica.

3 – PATOFISIOLOGIA

Mecanismos de imunidade celular estão na base da agressão hepatocitária pelo vírus A e B. É ainda incerta a intervenção desses mecanismos na hepatite C.

Ainda que não exista evidência inequívoca, postula-se que os vírus C e D têm um efeito citopático directo.

As informações quanto aos vírus E e G são ainda limitadas.

4 – QUADRO CLÍNICO

A – DOENÇA AUTO-LIMITADA

O espectro clínico da severidade da hepatite viral é muito amplo, desde formas clínicas assintomáticas e inoperantes, até fulminantes.

Os síndromas clínicos são similares para todos os agentes virais, iniciando-se com sintomas prodrômicos constitucionais e gastro-intestinais:

Mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos, astenia;

Sintomas de faringite, tosse, fotofobia, cefaleias e mialgias.

O início dos sintomas é usualmente abrupto para as hepatites A e E; nas restantes o início costuma ser insidioso.

A febre é rara, excepto na hepatite A.

Os sintomas prodrômicos atenuam-se ou desaparecem com o início da icterícia, embora persistam a anorexia, o mal-estar e a astenia.

A colúria precede a icterícia. Pode ocorrer prurido, usualmente ligeiro e transitório, à medida que a icterícia se acentua.

O exame físico revela hepatomegália ligeira e hipersensibilidade na área hepática.

Em 15-20% dos doentes detecta-se leve esplenomegália, e palpam-se adenopatias cervicais posteriores.

B – DOENÇA FULMINANTE (Insuficiência hepática aguda)

Alterações no estado mental (encefalopatia)

Letargia, sonolência, coma

Alterações da personalidade

Perturbações no ritmo do sono

Edema cerebral (usualmente sem edema papilar)

Coagulopatia

Falência multiorgânica:

Síndrome de insuficiência respiratória do adulto

Arritmia cardíaca

Síndrome hepatorenal

Sepsis

Hemorragia gastrointestinal

Hipotensão arterial

Desenvolvimento de ascite, anasarca.

Mortalidade média: 60%.

C – HEPATITE COLESTÁTICA

Icterícia predominante, persistindo durante vários meses até resolução completa.

O prurido costuma ser intenso.

Nalguns doentes, persistência de anorexia e diarreia.

Prognóstico excelente quando há resolução completa.

Mais comumente observada na hepatite por vírus A.

D – HEPATITE RECIDIVANTE

Recorrência dos sintomas e das anomalias laboratoriais hepáticas semanas ou meses após aparente recuperação.

Mais frequentemente observada na hepatite viral A.

Podem observar-se quadros de artrite, vasculite e crioglobulinemia.

O prognóstico é excelente após resolução completa, mesmo com várias recorrências (particularmente comuns em crianças).

5 – AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A – DOENÇA AUTO-LIMITADA

Achado bioquímico mais predominante: elevação marcada das transaminases.

Pico das aminotransferases (transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e transaminases oxalacética (TGO): varia entre 500 a 5000 U/L.

Taxa de bilirrubinemia usualmente abaixo ao 10 mgr/l, excepto na hepatite colestática.

Fosfatase alcalina sérica normal ou levemente aumentada.

Tempo de protrombinemia normal ou aumentado de 1-3 segundos.

Albuminemia normal ou levemente diminuída.

Hemograma: normal ou ligeira leucopenia com ou sem linfocitose.

B – HEPATITE FULMINANTE

Sinais laboratoriais de grave coagulopatia.

Leucocitose, hiponatremia e hipocalcemia.

Hipoglicemia.

Marcada elevação da bilirrubinemia e das aminotransferases. No entanto, estas podem baixar com a progressão da doença.

C – HEPATITE COLESTÁTICA

Os valores da bilirrubinemia podem exceder os 20 mgr/dl.

Os níveis das transaminases podem declinar até à normalidade, apesar da colestase.

D – HEPATITE RECIDIVANTE

Após a aparente normalização das transaminases e da bilirrubinemia durante a fase de convalescença, assiste-se a uma nova elevação desses parâmetros laboratoriais.

Os picos dessa reactivação podem exceder os detectados no episódio inicial.

6 – HISTOPATOLOGIA

A – HEPATITE AUTO-LIMITADA

Nesta forma de hepatite viral, a biópsia é raramente realizada. O padrão histológico é caracterizado por:

Lesão hepatocitária, com necrose focal, eplecção de hepatócitos, balonização e corpos de Councilman (hepatócitos necrosados, hialinizados e mumificados).

Endoflebite, afectando as veias centrais.

Infiltração difusa de células mononucleares.

B – HEPATITE FULMINANE

A coagulopatia compromete habitualmente a biópsia hepática.

Necrose hepatocitária extensa e confluenta.

Colapso da malha de reticulina.

Inflamação lobular.

Colestase de grau variável.

C – HEPATITE COLESTÁTICA

Degenerescência hepatocitária e inflamação como na hepatite auto-limitada.

Rolhos biliares proeminentes nos canálculos hepatocitários dilatados.

Ransformação pseudoglandular, com formação de estruturas ductulares formadas por hepatócitos.

7 – DIAGNÓSTICO

A – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hepatite tóxica e medicamentosa
Hepatite isquémica
Hepatite auto-imune
Hepatite alcoólica
Obstrução aguda do tracto biliar

B – DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

a) Hepatite Viral A

O IgM anti-VHA detecta-se durante a fase aguda, podendo manter-se positivo durante alguns meses.

Na fase de convalescença, desenvolvimento do IgG anti-VHA e desaparecimento do IgM anti-VHA.

A positividade do anti-VHA sem IgM anti-VHA indica infecção no passado.

b) Hepatite Viral E

Na fase aguda, positividade do IgM anti-VHE e/ou do ARN-VHE (nas fezes). O IgG anti-VHE pode estar presente nesta fase.

A fase de convalescença, perda do ARN-VHE e do IgM anti-VHE, e desenvolvimento do IgG anti-VHE.

O IgM anti-VHE pode persistir durante pelo menos seis semanas após o pico da doença.

O IgG anti-VHE pode continuar detectável durante um longo período (até 20 meses).

c) Hepatite Viral B

O diagnóstico serológico é estabelecido pela presença do AgHBs e do IgM anti-HBc (anticorpo contra o antígeno “core” do vírus B). São ambos usualmente positivos no início da hepatite B.

O AgHBs é o primeiro marcador da infecção a aparecer, podendo desaparecer usualmente dentro de várias semanas ou meses, antes do desaparecimento do IgM anti-HBc.

Numa segunda linha de diagnóstico deverão ser pedidos os restantes marcadores: AgHBe, anti-Hbe, anti-HBs e anti-HBc total.

A positividade do AgHBe significa, com grande probabilidade, replicação activa do vírus B e portanto perigo de contágio. A Hbe indica, com algumas excepções, o início da evolução para a cura.

Em mais de 95% dos casos, a evolução é para a cura, desaparecendo o AgHBs e o AgHBe, e surgindo os três anticorpos, anti-HBc, anti-Hbe e anti-HBs. Estes, em conjunto, significam infecção no passado.

Em cerca de 5% dos casos,, o AgHBs permanece positivo por mais de seis meses após a sua detecção. Esta situação define o estado de portador crónico do AgHBs ou portador crónico do vírus da hepatite B.

Nalgumas situações, o AgHBs poderá ser negativo na fase inicial. Nalguns casos, o doente não é referenciado precocemente, podendo á ter negativado o AgHBs. Noutros casos, se ocorrer infecção simultânea com outros vírus, estes poderão inibir a replicação do vírus da hepatite B e negativar o AgHBs. É o caso, por exemplo, da co-infecção pelos vírus C ou delta.

d) Hepatite Viral D (delta)

Indivíduos AgHBs positivos e com anticorpos anti-delta (anti-VHD). A demonstração do AgD no tecido hepático é o método mais específico de diagnostico.

Co-infecção VHB/VHD = positividade para o AgHBs, presença do IgM anti-HBc e detecção do anti-VHD e/ou do ARN do VHD.

Superinfecção HVD em portador do VHB = positividade para o AgHBs, presença do IgG anti-HBs, e positividade para o anti-VHD e/ou para o ARN do VHD.

e) Hepatite Viral C

Detecção de anticorpos anti-VHC num imunoensaio ELISA de segunda ou terceira geração.

O anti-VHC detecta-se em cerca de 60% dos doentes durante a fase aguda da doença; em cerca de 35% dos doentes com hepatite aguda C, é positivo mais tardiamente (semanas ou meses).

<5% dos indivíduos infectados não desenvolvem anti-VHC.

Em populações de baixa prevalência da infecção C, os estes ELISA podem dar falsos positivos. Para obviar a este inconveniente, existem actualmente dois outros tipos de testes: o ensaio do radioimunoblot (RIBA-2) e a reacção em cadeia da polimerase-transcrição reversa (PCR-RT) para o ARN-VHC. Estes testes devem realizar-se em indivíduos assintomáticos, que pertencem a populações de baixo risco e que são positivos no teste ELISA.

Nas populações de elevada seroprevalência (como toxicodependentes e doentes com transaminases elevadas), o valor predizente positivo do rastreio com o teste ELISA é de cerca de 90%.

f) Hepatite Viral G

Ainda não existem testes serológicos disponíveis.

8 – HISTÓRIA NATURAL

A – HEPATITE AGUDAS A e E

Remissão clínica, histológica e bioquímica completa dentro de 3-6 meses. Situações ocasionais de hepatite fulminante. Risco aumentado no adulto com mais de 40 anos (hepatite A), na mulher grávida (hepatite E). Não ocorre evolução para a doença hepática crônica, nem existem portadores crônicos destes vírus.

B – HEPATITE AGUDA B

O risco de infecção persistente depende da idade, declinando progressivamente com o aumento desta: 90% dos recém-nascidos infectados tornam-se portadores crônicos, e só 1-5% dos pacientes adultos desenvolvem uma infecção crônica pelo vírus B. Em menos de 1% das infecções agudas ocorre num quadro de hepatite fulminante. A infecção persistente pode determinar um estado de portador crônico do vírus B, assintomático e sem alterações histológicas hepáticas; ou conduzir a processos de hepatite crônica cirrose hepática e hepatocarcinoma. A infecção persistente pode associar-se também a quadros de glomerulonefrite membranosa, poliarterite nodosa e crioglobulinemia (?).

C – HEPATITE AGUDA D

As co-infecções HVB/HVD são usualmente auto-limitadas e resolvem sem sequelas. A hepatite fulminante D acontece mais frequentemente no contexto da superinfecção do que no da co-infecção. A superinfecção por vírus delta em indivíduos infectados por vírus B pode conduzir ao desenvolvimento de um processo severo de hepatite crônica e cirrose hepática.

D – HEPATITE AGUDA C

A evolução mais comum ($\geq 85\%$) é para a persistência da infecção, com viremia prolongada e elevação das transaminases. A persistência da infecção pelo VHC conduz a uma doença hepática progressiva, de evolução usualmente lenta, culminando em quadros de hepatite crônica, cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular. A infecção crônica C pode associar-se a crioglobulinemia mista, vasculite cutânea, glo-

merulonefrite membranosa proliferativa e porfíria cutânea tarda.
A associação com a hepatite fulminante é rara.

E – HEPATITE AGUDA G

Indefinição no tocante à associação com hepatite fulminante, e à frequência de quadros auto-limitados.

Está documentada a ocorrência de infecção persistente pelo VHG.
Provavelmente não é causa de doença hepática crônica.

9 – TRATAMENTO

A – INFECÇÃO AUTO-LIMITADA

Tratamento ambulatorio excepto em situações de vômitos persistentes e anorexia severa.

Ingestão calórica e fluida adequada.

Não há recomendações dietéticas específicas.

Proibição do álcool durante a fase aguda.

Evitar actividade física vigorosa e prolongada.

Em caso de fadiga e mal-estar, limitação das actividades diárias e períodos de repouso.

Não há tratamento farmacológico específico.

Eliminar todos os fármacos não essenciais.

B – HEPATITE AGUDA FULMINANTE (ver capítulo respectivo)

C – HEPATITE COLESTÁTICA

A evolução pode ser encurtada mediante a prescrição de prednisolona ou ácido urso-desoxicólico.

O prurido pode ser controlado com colestiramina.

10. PREVENÇÃO

A – HEPATITE AGUDA A

1 – *Imunoprofilaxia pré-exposição*

Vacinas inactivadas com formol obtidas a partir de estirpes atenuadas do VHA: muito eficazes, altamente imunogénicas, induzem anticorpos protectores em duas semanas, seguras e bem toleradas.

Esquema de vacinação: administração de duas doses de vacina, com a segunda dose 6-12 meses após a primeira.

Indicações da vacina: viajantes para zonas de elevada endemicidade, pessoal dos infantários, residentes em instituições para deficientes, toxicodependentes, homossexuais, trabalhadores que manipulam alimentos, doentes com hepatopatias crónicas.

Como uma proporção muito importante da hepatite A ocorre em crianças, o objectivo eventual será a integração da hepatite A nos programas nacionais de vacinação.

2 – *Imunoprofilaxia pós-exposição*

Não está estabelecida a eficácia da vacina neste contexto.

Pelo contrário, está comprovada a eficácia dos preparados comerciais de gamaglobulinémia humana contendo anticorpos anti-VH.

Recomenda-se a administração i.m. (deltíde) desta imunoglobulina, na dose de 0,02 ml/kg de peso, aos contactos de casos de hepatite A até duas semanas depois do contágio.

B – HEPATITE AGUDA B

1 – *Imunoprofilaxia pré-exposição*

Vacinas recombinantes derivadas da levedura: contém o AgHBs como antígeno, muito imunogénica, eficaz em 85% - 95% dos vacinados.

Esquema de vacinação: injeção i.m. (deltóide) de uma dose de 10 ou 20 µg de AgHBs no adulto; a criança recebe uma dose de 2,5, 5 ou 10 µg. Repetir a injeção inicial 1 a 6 meses mais tarde. O reforço não é recomendado nos primeiros 10 anos depois da imunização inicial.

A OMS recomenda que a vacina seja incluída nos programas nacionais de imunização. Para o controlo da hepatite B é importante imunizar os recém-nascidos e os adolescentes (11-12 anos), os grupos de risco e rastrear todas as grávidas para o AgHBs.

2 - *Imunoprofilaxia pós-exposição*

A imunoprofilaxia da hepatite B em casos de contágio faz-se com globulina imune da

hepatite B (IGHB), um preparado de globulina imune contendo títulos elevados de anti-HBs, associado à vacina da hepatite B.

Indicações desta imunoprofilaxia. Contactos sexuais susceptíveis de indivíduos com hepatite aguda B, e recém-nascidos de mães AgHBs positivas identificadas durante a gravidez.

Esquema de vacinação: para a primeira destas indicações, administração i.m. de 0.04-0.07 ml/kg de IGHb o mais cedo possível pós contágio. Primeira dose da vacina no mesmo momento, e noutro local, ou dentro de dias. Segunda e terceira dose da vacina administradas 1 a 6 meses mais tarde. Relativamente à segunda das indicações referidas: administração i.m. De 0.5ml de IGHb até 12 horas após o parto.

Vacina da hepatite B, em doses de 5-10 ug, nas primeiras 12 horas do nascimento, repetida 1 e 6 meses depois.

C - HEPATITE AGUDA D

Não existem vacinas nem imunoglobulinas específicas disponíveis.

A imunoprofilaxia está dependente da prevenção da hepatite B, mediante a respectiva vacina.

D - HEPATITE AGUDA C

Ainda não estão disponíveis métodos de imunoprofilaxia.

O rastreio do anti-VHC nos dadores de sangue reduziu drásticamente a hepatite C associada a transfusões.

Recomendam-se medidas cautelares na prática sexual com indivíduos infectados pelo VHC.

E - HEPATITE AGUDA G

Não é disponível qualquer informação sobre imunoprofilaxia nesta infecção.

REFERÊNCIAS

- Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral hepatitis*. Churchill Livingstone, 1997.
- Seeff LB. Acute viral hepatitis. In: Kaplowitz N, ed. *Liver and Biliary Diseases*. William & Wilkins; 1992: 252-278.
- Davis GL. Prophylaxis and treatment of viral hepatitis. In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders*. W.B.Saunders Co.; 2000: 289-306.
- André FE. Epidemiology and prevention of hepatitis A. In: Arroyo V, Bosch J, Rodés J, eds. *Treatments in Hepatology*. Masson SA; 1995: 215-217.
- Bruguera M, Salleras L. Epidemiology of hepatitis B virus infection in countries with intermediate prevalence. Immunization in teenagers. In: Arroyo V, Bosch J, Rodés J, eds. *Treatments in Hepatology*. Masson SA; 1995: 211-214.
- Gonzalez A, Esteban JI. Prevention of transfusion-associated hepatitis C. In: Arroyo V, Bosch J, Rodés J, eds. *Treatments in Hepatology*. Masson SA; 1995: 219-223.
- Carneiro de Moura M, ed. *Hepatites víricas*. Permanyer Portugal; 1997.
- Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*; 1993, 104: 955-963.
- Payan C, Lunel F. Le virus TT : un nouveau virus des hépatites? *Gastroenterol Clin Biol*; 1999, 23: 1207-1209.
- Roudot-Thoraval F, Bastie A, Dhumeaux D. Epidémiologie des infections liées au virus de l'hépatite C: évolution récente, perspectives. *Hepato-Gastro*; 1999, 6(2): 101-106.
- Deloince R, Leveque F, Crance JM, et al. Epidémiologie de l'hépatite virale A. *Gastroenterol Clin Biol*; 1994, 18: 354-361.
- Asselah T, Martinot M, Boyer N, et al. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol*; 2000, 24: 175-184.
- Touzet S, Kraemer L, Collin C, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. *European J Gastroenterol & Hepatology*; 2000, 12: 667-678.
- Peña LR, Naud S, Van Thiel. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative disorders. *Dig Dis Sci*; 2000, 45(9): 1854-1860.
- Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*; 1999, 23: 730-735.
- Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute Hepatitis C. *Hepatology*; 2000, 33(2): 321-327.
- Hépatite B. *Hepato-Gastro*; 2000, vol.7 - Numéro spécial.
- Davis GL, ed. *Hepatitis C*. Clinics in Liver Disease; 1997, 1(3): 493-705.
- Hadziyannis SJ. Viral hepatitis: clinical features. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone; 2000: 79-97.
- Areias J, ed. *Hepatites víricas*. Porto, Medisa; 1996.
- Ramalho F, Raimundo M, Glória H, et al. História natural da Hepatite Crônica C. *Revista do Interno*; 1993, 4 (supl.A): A47-A53.
- Porto A, Carvalho A. Hepatitis B virus infection: revision of studies on some risk groups performed in the central region of Portugal. *Arq Medicina*; 1991, 4: 157-162.
- Tomé Ribeiro A. Epidemiologia da infecção pelos vírus da hepatite C. *Arq Hepato-Gastroenterol Port*; 1992, 1: 80-87.
- Carneiro de Moura M. Carcinoma hepatocelular e os vírus da hepatite B e C. *J Port gastroenterol*; 1995, 2: 38-41.
- Leitão S, Santos RM, Santos JC, et al. Hepatitis A prevalence in rural and urban Portuguese populations. *Eur J Int Med*; 1996, 7: 119-121.
- Chu CM, Lin DY, Yeh CT, Sheen IS, Liaw YF. Epidemiological characteristics, risk factors, and clinical manifestations of acute non-A-E hepatitis. *J Med Virol*. 2001 Oct;65(2):296-300.
- Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1592-600.
- Mochida S, Fujiwara K. Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. 2. Recent advances in acute and fulminant hepatitis in Japan. *Intern Med*. 2001 Feb;40(2):175-7.
- Teo EK, Ostapowicz G, Hussain M, Lee WM, Fontana RJ, Lok AS. Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology*. 2001 Apr;33(4):972-6.
- Whalley SA, Murray JM, Brown D, Webster GJ, Emery VC, Dusheiko GM, Perelson AS. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J Exp Med*. 2001 Apr 2;193(7):847-54.
- Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Wang YJ, Lu RH, Lai CR, Tsay SH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Comparison of clinical, virologic and pathologic features in patients with acute hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Feb;16(2):209-14.
- Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, Seeff LB. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 16;134(2):120-4.
- Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):321-7.
- Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. *BMJ*. 2001 Jan 20;322(7279):151-3.
- Gursoy M, Gur G, Arslan H, Ozdemir N, Boyacioglu S. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat*. 2001 Jan;8(1):70-7.
- Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barre syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol*. 2000 Dec;95(12):3667-8.
- McLaughlin K, Rizkalla KS, Adams PC, Grant DR, Wall WJ, Jevnikar AM, Marotta PJ. Hepatitis C infection is not associated with an increased risk of acute liver allograft rejection. *Transplant Proc*. 2000 Dec;32(8):2814-6.
- Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, Santonastasi F, Marzolini A, Coccozi M, Moiraghi A. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):980-5.
- Sobao Y, Tomiyama H, Nakamura S, Sekihara H, Tanaka K, Takiguchi M. Visual demonstration of hepatitis C virus-specific memory CD8(+) T-cell expansion in patients with acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):287-94.
- Williams R, Riordan SM. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Oct;15 Suppl:G17-25.
- Pina S, Buti M, Cotrina M, Piella J, Girones R. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *J Hepatol*. 2000 Nov;33(5):826-33.
- Kwon OS, Byun KS, Yeon JE, Park SH, Kim JS, Kim JH, Bak YT, Kim JH, Lee CH. Detection of hepatitis A viral RNA in sera of patients with acute hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Sep;15(9):1043-7.
- Curry MP, Koziel M. The dynamics of the immune response in acute hepatitis B: new lessons using new techniques. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):1177-9.
- Webster GJ, Reignt S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, Brown D, Amlot PL, Williams R, Vergani D, Dusheiko GM, Bertoletti A. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):1117-24.
- Reshef R, Sbeit W, Tur-Kaspa R. Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12;343(15):1123-4.
- Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet*. 2000 Sep 23;356(9235):1081-2.
- Lechner F, Gruener NH, Urbani S, Uggeli J, Santantonio T, Kammer AR, Cerny A, Phillips R, Ferrari C, Pape GR, Klennerman P. CD8+ T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. *Eur J Immunol*. 2000 Sep;30(9):2479-87.

- Tokushige K, Yamaguchi N, Ikeda I, Hashimoto E, Yamauchi K, Hayashi N. Significance of soluble TNF receptor-I in acute-type fulminant hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2040-6.
- Tanaka E, Kiyosawa K. Natural history of acute hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15 Suppl:E97-104.
- Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):480-8.
- Acharya SK, Panda SK, Saxena A, Gupta SD. Acute hepatic failure in India: a perspective from the East. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):473-9.
- Bowen DG, Shackel NA, McCaughan GW. East meets West: acute liver failure in the global village. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;15(5):467-9.
- Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, Strazzera A, Chien DY, Munoz SJ, Balestrieri A, Purcell RH, Alter HJ. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. 2000 Apr 14;288(5464):339-44.
- Mele A, Tosti ME, Marzolini A, Moiraghi A, Ragni P, Gallo G, Balocchi E, Santonastasi F, Stroffolini T. Prevention of hepatitis C in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. SEIEVA collaborating Group. *J Viral Hepat*. 2000 Jan;7(1):30-5.
- Blackberg J, Braconier JH, Widell A, Kidd-Ljunggren K. Long-term outcome of acute hepatitis B and C in an outbreak of hepatitis in 1969-72. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Jan;19(1):21-6.
- Johnston DE. All patients with acute hepatitis must be observed until the acute liver injury resolves. *West J Med*. 2000 Jan;172(1):32-3.
- Gronbaek K, Krarup HB, Moller H, Krogsgaard K, Franzmann M, Sonne J, Ring-Larsen H, Dietrichson O. Natural history and etiology of liver disease in patients with previous community-acquired acute non-A, non-B hepatitis. A follow-up study of 178 Danish patients consecutively enrolled in The Copenhagen Hepatitis Acute Programme in the period 1969-1987. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):800-7.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure; clinical features and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Sep;11(9):977-84.
- Fabris P, Tositti G, Mazzella G, Zanetti AR, Nicolini R, Pellizzer G, Benedetti P, de Lalla F. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Sep;13(9):1187-93.
- Parana R, Vitvitski L, Andrade Z, Trepo C, Cotrim H, Bertillon P, Silva F, Silva L, de Oliveira IR, Lyra L. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in Northeastern Brazil: etiology and natural history. *Hepatology*. 1999 Jul;30(1):289-93.
- Chitkara YK, Fontes MD. Guidelines for serological testing in the diagnosis of acute hepatitis A and B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999 Apr;33(4):241-5.
- Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):908-14.
- Oketani M, Higashi T, Yamasaki N, Shimmyozu K, Osame M, Arima T. Complete response to twice-a-day interferon-beta with standard interferon-alpha therapy in acute hepatitis C after a needle-stick. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Jan;28(1):49-51.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXIII

HEPATITE VIRAL CRÓNICA

1. Hepatite Crónica B
2. Hepatite Crónica D
3. Hepatite Crónica C

A hepatite viral crônica é definida pela persistência de inflamação hepática durante um período igual ou superior a seis meses após a exposição inicial e/ou a detecção inicial da doença hepática.

No momento actual, está comprovado que os vírus B, C e D podem causar um quadro de hepatite crônica. Desconhece-se ainda o papel do vírus G na génese deste processo.

As complicações da hepatite crônica são a cirrose e o carcinoma hepatocelular.

1. HEPATITE CRÓNICA B

A – EPIDEMIOLOGIA

Cerca de 5% da população mundial é portadora crônica do vírus da hepatite B (VHB). Existem grandes variações geográficas na prevalência deste vírus. No Médio Oriente, Ásia e África, a prevalência é elevada (8-15%). Na Europa ocidental e nos E.U.A., a taxa de prevalência é mais baixa (0.2 – 1%).

São factores de risco de transmissão: vários parceiros sexuais, homossexualidade, toxicodependência (injectáveis), hemodiálise, domicílio ou nascimento em zonas de elevada endemicidade, profissionais de saúde.

Há quatro subtipos antigénicos do VHB (adw, ayw, adr, ayr), com variações geográficas na sua distribuição, não existindo diferenciações significativas entre elas no tocante à expressão clínica.

B – CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL

A infecção aguda é usualmente pouco severa. O risco de cronicidade depende da idade (recém-nascido 90%, infância 50%, adulto <5%) e da capacidade imunitária do doente (adulto imunodeprimido >50%).

O espectro clínico da hepatite crônica B é variegado: infecções assintomáticas, queixas não específicas (fadiga, dor no hipocôndrio direito, artralgias), ou, na doença avançada, complicações da cirrose (hemorragia digestiva, encefalopatia, ascite, infecção e carcinoma hepatocelular).

Podem ocorrer manifestações clínicas extra-hepáticas: artralgias (comuns), glomerulonefrite (rara), poliarterite nodosa (rara), vasculite (rara), crioglobulinemia mista essencial (rara), pericardite (rara) e pancreatite (rara).

Cerca de 50% dos portadores crônicos do VHB evidenciam replicação viral (positividade do AgHBe e/ou do ADN-VHB).

Em estudos de controlo longitudinais, a perda espontânea do AgHBe é de 7-20% por ano.

A perda espontânea do AgHBs ocorre menos frequentemente (1-2% por ano).

15-20% dos portadores crónicos desenvolvem cirrose hepática dentro de 5 anos após o início da doença, com sobrevida a médio prazo significativamente encurtada (cerca de 55% aos 5 anos).

O risco de carcinoma hepatocelular aumenta mais de 10 vezes em doentes com hepatite crónica B. Nas zonas onde o VHB é endémico, este tipo de carcinomas é a primeira causa de morte por cancro.

C – TESTES SEROLÓGICOS E VIROLÓGICOS

Na infecção persistente ou crónica, os marcadores da infecção por vírus B permanecem positivos durante seis meses ou mais, subsistindo também elevação das transaminases (50 a 200 U/L) em muitos casos.

Embora seja tipicamente observado na infecção aguda, o IgM anti-HBc pode ocasionalmente detectar-se na reactivação da infecção crónica.

A replicação viral activa é definida pela presença do AgHBe e/ou do ADN-VHB.

É importante sublinhar que nalgumas situações de hepatite crónica B, o anti-HBe é positivo (mutante), equivalendo a uma mutação da região pre-core do genoma vírico. Estes doentes devem ser avaliados, no tocante à replicação viral, através da determinação do ADN-VHB.

Os doentes com hepatite crónica B, AgHBe ou anti-Hbe positivos, têm indicação para terapêutica antivírica.

MARCADORES SEROLÓGICOS E VIROLÓGICOS DO VHB	
MARCADOR	ESTADO DA DOENÇA / INTERPRETAÇÃO
<ul style="list-style-type: none">• AgHBs• IgM anti-HBc• IgG anti-HBc + anti-HBs• IgG anti-HBc isolado• AgHBe• Anti-HBe• DNA-VHB• DNA-VHB, sem presença de AgHBe	<ul style="list-style-type: none">• Infecção persistente• Infecção recente ou reactivação de infecção crónica• Infecção no passado• Infecção no passado, infecção leve ou falso-positivo• Replicação viral activa• Baixa replicação e infecciosidade• Doença activa, com replicação viral activa• Mutação no pre-core do genoma do vírus. Associado a hepatite fulminante ou doença hepática agressiva

D – PATOGENIA / HISTOPATOLOGIA

O vírus da hepatite B é fortemente hepatotrópico, mas pode detectar-se igualmente noutros locais (gânglios linfáticos, células mononucleares do sangue periférico).

A agressão hepática pelo VHB resulta essencialmente de uma resposta imunológica do hospedeiro. Essa resposta, mediada por linfócitos T citotóxicos, é dirigida contra o AgHBc induzindo a lise imunológica dos hepatócitos infectados, de que resultam fenómenos de hepatite ou a eliminação do vírus. Várias citocinas teriam um papel importante nesta “clearance” viral.

Uma resposta hiperactiva do hospedeiro pode conduzir a um quadro de hepatite fulminante. Uma resposta mais atenuada aumentaria o risco de infecção crónica.

Na biópsia hepática, salienta-se um infiltrado linfocitário de predomínio portal e um aspecto em vidro despolido dos hepatócitos, reflectindo a produção do AgHBs. O AgHBe pode ser evidenciado no núcleo, no citoplasma ou na membrana celular dos hepatócitos.

Batts e Ludwig (1995) desenvolveram uma escala standardizada para a interpretação da histologia da hepatite crónica, quer no tocante ao processo necro-inflamatório, quer no respeitante ao grau de fibrose:

GRADUAÇÃO DA ACTIVIDADE DA HEPATITE CRÓNICA			
Grau	Descrição	“Piecemeal” Necrose	Inflamação Lobular e Necrose
0	Inflamação portal	–	–
1	Mínima	Mínima	Mínima
2	Leve	Leve	Leve
3	Moderada	Moderada	Moderada
4	Severa	Severa	Severa

GRADUAÇÃO DA ACTIVIDADE DA HEPATITE CRÓNICA		
Grau	Descrição	Critério
0	Sem fibrose	Tecido conectivo normal
1	Fibrose portal	Fibrose portal em expansão
2	Fibrose periportal	Septos periportais; raros septos porta-portais
3	Fibrose septal	Septos fibróticos com distorsão arquitectural
4	Cirrose	Cirrose

E – TERAPÊUTICA

1 – Objectivos do tratamento:

- Prevenção de complicações
- Redução da mortalidade
- Melhoria sintomática
- Eliminação do ADN-VHB
- Seroconversão do AgHBe positivo em anti-AgHBe positivo
- Normalização das transaminases
- Redução do processo inflamatório hepático (aferido por biópsia)

2 – Fármacos

a) Interferão

Determina a eliminação do AgHBe e do DNA-VHB em cerca de um terço dos doentes tratados.

Factores associados a melhor resposta:

- Níveis elevados de transaminases
- Níveis baixos do DNA-VHB (<200 pg/ml)
- Curta duração da infecção
- Quadro histológico de hepatite activa

Dentre as diferentes classes de interferão, α , β e gama, só o interferão- α evidenciou, de forma consistente, eficácia no tratamento da hepatite crónica viral.

O regime mais eficaz parece ser a administração, durante 16 semanas, de interferão alfa-2b, numa dose diária de 5 milhões de unidades, por via subcutânea. Em alternativa, aconselha-se a dose de 10 milhões de unidades, três vezes por semana, embora com mais efeitos secundários.

Só 2-10% dos doentes necessitam interromper o tratamento, por efeitos secundários. Em 10-20% dos doentes há necessidade de redução da dose, ou de interrupção temporária, por reacções secundárias.

Usualmente os efeitos secundários do fármaco são confinados a febrícula, arrepios, mialgias, artralgias e cefaleias. É importante monitorizar os doentes semanalmente durante o primeiro mês, e depois mensalmente, para detectar eventuais complicações de leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia.

O interferão não deve ser utilizado, ou deve ser administrado com grande prudência, na cirrose descompensada, em situações de citopenia, na depressão ou outras condi-

ções psiquiátricas, na insuficiência cardíaca, na diabetes mal controlada, nas doenças convulsivas e nas doenças auto-imunes.

b) Lamivudina

Forma galênica oral disponível.

Inibidor da transcriptase reversa viral (proteína P), essencial na replicação viral.

Fármaco bem tolerado, induz inibição mantida da replicação em 30% dos doentes.

Presentemente a lamivudina está sendo ensaiada em várias doses, isolada ou em combinação com o interferão. A dose mais usualmente aconselhada é de 100 mg por dia, não estando ainda determinada a duração óptima de tratamento. Um problema emergente é o aparecimento de mutantes resistentes à lamivudina.

3 – Transplantação hepática

Terapêutica de eleição em doentes com hepatopatia crônica avançada

Sem precauções específicas, a recorrência da infecção pelo VHB é sistemática e reduz a sobrevida pós-transplante.

A imunoglobulina da hepatite B (IGHB) administrada durante e após a intervenção, reduz a recorrência e aumenta a sobrevida. Este tratamento é caro e tem de ser ministrado indefinidamente.

Têm sido obtidos resultados promissores, neste contexto de transplantação hepática, mediante a utilização de análogos de nucleósidos (lamivudina) e da vacina da hepatite B.

2 – HEPATITE CRÔNICA D

A – CLÍNICA E HISTÓRIA NATURAL

Sintomas não específicos. Deve suspeitar-se de infecção pelo VHD nas situações de: infecção fulminante pelo VHB, hepatite aguda B que recupera mas subsequentemente recidiva, hepatopatia crônica progressiva por VHB, na ausência de replicação viral B.

A co-infecção VHB + VHD induz uma hepatite aguda mais severa e associa-se a aumento de risco de falência hepática fulminante.

A taxa de cronicidade após co-infecção B + D é similar à da infecção isolada pelo vírus B.

A superinfecção por VHD no doente com infecção crônica por vírus B acelera a história natural da hepatite crônica B.

B – TESTES SEROLÓGICOS E VIROLÓGICOS

O diagnóstico da infecção delta faz-se pela presença do AgHBs e de anticorpos anti-delta.

A persistência do IgM anti-VHD e/ou de títulos muito elevados de IgG anti-VHD, é sugestiva de perpetuação da infecção pelo VHD.

A evidenciação do AgD no tecido hepático, onde se detecta no núcleo dos hepatócitos infectados, é o método de diagnóstico mais específico.

C – TRATAMENTO

O tratamento da hepatite crónica delta é, de momento, o interferão alfa mas os resultados não são bons. Com a dose recomendada, de 9 MU, 3 vezes por semana, durante 1 ano, observa-se uma resposta inicial em cerca de 50% dos doentes. No entanto, os resultados virológicos raramente são mantidos.

A transplantação da cirrose delta tem melhores resultados que a cirrose B e o risco de recorrências é bastante menor, provavelmente pelos efeitos inibitórios do VHD na replicação do vírus B.

3 – HEPATITE CRÓNICA C

A – CLÍNICA / HISTÓRIA NATURAL

A maioria das infecções agudas são assintomáticas, embora possa ocorrer icterícia.

A astenia é a queixa mais frequente na infecção crónica. Outros sintomas incluem depressão, náuseas, anorexia, desconforto abdominal e dificuldades na concentração.

Na doença hepática avançada podem surgir a ascite, a encefalopatia e a hemorragia gastrointestinal por hipertensão portal.

A infecção, uma vez estabelecida, persiste na maioria dos casos (>80%).

A progressão da doença é usualmente silenciosa, sendo a infecção pelo vírus C frequentemente diagnosticada no contexto de um estudo bioquímico de rotina ou por ocasião de uma dádiva de sangue.

O carcinoma hepatocelular ocorre em cerca de 15% dos doentes com cirrose C.

Estudos prospectivos têm indicado que são necessários 20-30 anos de infecção para que se desenvolvam lesões hepáticas significativas.

Podem ocorrer manifestações extra-hepáticas da infecção crónica C, por deposição de imunocomplexos associados com o vírus ou partículas virais:

Glomerulonefrite proliferativa

Crioglobulinémia mista

Porfíria cutânea tardia

Vasculite e fibrose pulmonar

B – TESTES SEROLÓGICOS E VIROLÓGICOS

O diagnóstico assenta na detecção de anticorpos anti-VHC. Existem correntemente testes serológicos que utilizam antígenos recombinantes derivados do VHC: ELISA-1 e ELISA-2, com sensibilidades de 89% e 100%, respectivamente, e especificidades de 92% e 68%; além destes testes de imunoensaio enzimático, utilizam-se também ensaios de radioimunoblot, RIBA-1 e RIBA-2, o primeiro com uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 97%, e o segundo com uma especificidade de cerca de 100%. A sensibilidade e a especificidade destes testes depende, no entanto, da prevalência da infecção na população em estudo.

Além destes testes de diagnóstico, pode ainda detectar-se o ARN-VHC por técnicas de PCR ou de hibridização, designadamente antes de iniciar terapêutica da infecção, e para a monitorização dessa terapêutica.

C – PATOGENIA E HISTOPATOLOGIA

Foram propostos três mecanismos na patogénese da agressão hepática pelo VHC:

Efeito citopático directo

Inflamação e destruição hepatocitária por mecanismos de imunidade celular

Auto-imunidade induzida pelo vírus

D – TERAPÊUTICA

1 – Fármacos

a) Interferão

É actualmente o tratamento indicado no tratamento da infecção crónica C.

A sua eficácia a longo prazo, avaliada numa resposta sustentada (normalização das transaminases séricas e eliminação do ARN-VHC sérico seis meses após a conclusão do tratamento), não ultrapassa os 20-30%.

A dose padrão do interferão alfa é de 3 MU, 3 vezes por semana, durante 6 meses. Aumentando a duração da terapêutica (para 12-18 meses), aumenta em cerca de 10% a taxa de resposta sustentada, à custa, no entanto, de um agravamento apreciável no custo do tratamento. O aumento das doses semanais induz um incremento nos efeitos secundários do fármaco.

A resposta ao interferão é mais favorável nos seguintes casos: baixa carga viral antes do início do tratamento, genótipo não 1, ausência de cirrose, G-GT normal, baixo teor em ferro na biópsia hepática, ausência de lesão biliar, mutações na região NS5b, tratamento durante 12-18 meses.

A combinação do interferão com outros agentes (ribavirina, timosina ou ácido ursodesoxicólico) pode melhorar os índices de resposta.

b) Ribavirina

É um agente antiviral com actividade contra vírus ADN e ARN, incluindo os Flaviviridae. O seu mecanismo de acção não está ainda esclarecido, mas parece actuar pela inibição das citocinas pró-inflamatórias induzidas pela infecção vírica.

Trabalhos recentes evidenciam que a associação de interferão + ribavirina induz maior benefício terapêutico do que o interferão isolado, constituindo actualmente o padrão internacional de tratamento da hepatite crónica C em doentes não submetidos a tratamento prévio, ou nos doentes que apresentam recidiva com patologia hepática compensada.

Um avanço relevante obtido mais recentemente residiu na preguilação do interferão alfa-2b. Esta modificação, que liga o polietilenoglicol (PEG) à molécula de interferão alfa-2b, melhorou consideravelmente as suas propriedades farmacológicas. De facto o interferão preguilado tem menor depuração renal, aumentando a sua semi-vida plasmática de cerca de 4 horas para 40 horas. Consequentemente, a actividade antiviral máxima mantém-se por período mais prolongado. A semi-vida aumentada e o perfil farmacocinético resultante são compatíveis com a aplicação do produto 1 x semana.

O interferão peguilado, na dose de 1.5 mg/kg 1 x semana + Ribavirina, na dose de 800 mgr/dia, constitui presentemente a associação medicamentosa com melhor resposta virológica sustentada

2 – Transplantação hepática

A hepatite crónica C representa actualmente, à escala mundial, a indicação mais frequente para transplantação hepática.

A recorrência pós-transplantação é um evento sistemático.

Existe evidência histológica de lesão hepática em cerca de 50% dos casos, ao fim de um ano, percentagem que vai aumentando com o tempo.

Neste contexto, os testes virológicos são mais fidedignos do que os testes serológicos para a detecção da infecção.

A sobrevida a curto prazo é similar à dos doentes transplantados por doenças não virais.

O tratamento com interferão deve ser usado com precaução nestas situações, na medida em que pode aumentar o risco de rejeição do enxerto.

3 – Outras medidas

Os doentes com hepatite C devem ser vacinados para a hepatite A e B, porque a superinfecção pode determinar maior morbidade e mortalidade.

Os doentes com cirrose hepática por VHC devem ser submetidos periodicamente a rastreio do hepatocarcinoma. Uma das recomendações propostas é a determinação semestral ou anual da alfafetoproteína associada à realização de um estudo ecográfico do fígado.

REFERÊNCIAS

- Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. *Viral hepatitis*. Churchill Livingstone, 1997.
- Davis GL, ed. *Hepatitis C*. Clinics in Liver Diseases; 1997, 1(3): 493-705.
- Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Management of chronic viral hepatitis. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone; 2000: 98-106.
- Di Bisceglie AM, ed. *Treatment advances in chronic hepatitis C*. Semin in Liver Disease; 1999, 19 (suppl 1): 1-112.
- Pons JA. Role of liver transplantation in viral hepatitis. J Hepatology; 1995, 22 (suppl 1): 146-153.
- Rosenberg PM, Dienstag JL. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection. Clin in Liver Dis; 1999, 3(2): 349-361.
- Chien R-N, Liaw Y-F, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Hepatology; 1999, 30: 770-774.
- Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha-interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. Gut; 2000, 46: 562-568.
- Serejo F, Glória H, Marinho R, et al. Hepatite C e fenómenos de autoimunidade. Implicações na terapêutica com interferão. GE J Port Gastroenterol; 1995, 2: 114-120.
- Schalm SW, Welland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. Gastroenterology; 1999, 117: 408-413.
- Carvalho ASP. Hepatite Crônica C. Tese de Doutorado. Coimbra; 1996.
- Conferência de consenso sobre hepatite C. GE J Port Gastroenterol; 1999, 6(4) - Suplemento.
- Carneiro de Moura M. Interferões peguados na Hepatite C: outro passo em frente. GE J Port Gastroenterol; 2001, 8(2): 102-104.
- Serejo F, Raimundo M, Marinho R, et al. Genótipos e ARN do vírus da hepatite C na resposta a longo prazo da hepatite C crônica ao interferão. GE J Port Gastroenterol; 1997, 4(4): 213-220.
- Ramalho F, Serejo F, Raimundo M, et al. Genótipos do vírus da hepatite C – sua importância na forma de transmissão e na gravidade da doença hepática. GE J Port Gastroenterol; 1997, 4(2): 70-76.
- Ramalho F, Raimundo M, Serejo F, et al. Hepatite crônica não-A, não-B, não-C, identificada pela técnica da PCR: implicações clínicas e diagnósticas. GE J Port Gastroenterol; 1998, 5(2): 89-93.
- Ramalho F, Raimundo M, Gouveia A, et al. Interferão alfa-2b na hepatite crônica C: análise dos factores clínicos predizentes da resposta ao tratamento. GE J Port Gastroenterol; 1996, 3(4): 278-283.
- Carneiro de Moura M. O vírus da hepatite G/VGB-C. GE J Port Gastroenterol; 1996, 3(4): 312-317.
- Valente AI, Ramalho F, Gouveia A, et al. Cirrose hepática associada à infecção pelo vírus da hepatite C. Factor predizente da resposta ao alfa-interferão? GE J Port Gastroenterol; 1997, 4(1): 1-5.
- Marinho R, Gíria J, Ferrinho P, Carneiro de Moura M. Aspectos epidemiológicos da hepatite C em Portugal. GE J Port Gastroenterol; 2000, 7(2): 72-79.
- Camacho R. Diagnóstico e monitorização laboratorial da infecção pelo vírus da hepatite C. GE J Port Gastroenterol; 2000, 7(2): 101-104.
- Almasio P, Cammà C, Giunta M. Hepatitis B: prognosis and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, eds. Evidence Based Gastroenterology & Hepatology. BMJ Books; 1999: 305-321.
- Marcellin P. Hepatitis C: diagnosis and treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, eds. Evidence Based Gastroenterology & Hepatology. BMJ Books; 1999: 294-304.
- Torresi J, Locamini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. Gastroenterology; 2000, 118(2), suppl 1: 83-103.
- Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology; 2000, 118(2), suppl.1: 104-114.
- Velosa J. Infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Tese de Doutorado. Lisboa, 1992.
- Ramalho F, Carvalho G, Bonino F, et al. Clinical and epidemiological significance of hepatitis Delta virus infection in chronic HBV in Portugal. Progress in Clinical and Biological Research; 1987, 234: 409-417.
- Shad JA, McHutchinson JG. Current and future therapies of hepatitis C. Clinics in Liver Disease; 2001, 5(2): 335-360.
- Kozłowski A, Charles SA, Harris JM. Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. BioDrugs; 2001;15(7):419-29.
- Walsh K, Alexander GJ. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J. 2001 Aug;77(910):498-505.
- Davis GL. Combination treatment with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. Clin Liver Dis. 1999 Nov;3(4):811-26.
- Ahmed A, Keefe EB. Overview of interferon therapy for chronic hepatitis C. Clin Liver Dis. 1999 Nov;3(4):757-73.
- Anand BS, Velez M. Influence of chronic alcohol abuse on hepatitis C virus replication. Dig Dis. 2000;18(3):168-71.
- Michel ML, Pol S, Brechot C, Tiollais P. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine: from present to future. Vaccine. 2001 Mar 21;19(17-19):2395-9.
- Nguyen HA, Ho SB. Natural history of chronic hepatitis C: identifying a window of opportunity for intervention. J Lab Clin Med. 2001 Mar;137(3):146-54.
- Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):1009-22.
- Chitturi S, George J. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. Ann Med. 2000 Dec;32(9):588-91.
- Ferenci P. Therapy of chronic hepatitis C. Wien Med Wochenschr. 2000;150(23-24):481-5.
- Cummings KJ, Lee SM, West ES, Cid-Ruzaa F, Fein SG, Aoki Y, Sulkowski MS, Goodman SN. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001 Jan 10;285(2):193-9.
- Lin OS, Keefe EB. Current treatment strategies for chronic hepatitis B and C. Annu Rev Med. 2001;52:29-49.
- Ryder SD, Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Chronic viral hepatitis. BMJ. 2001 Jan 27;322(7280):219-21.
- Koff RS. Combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: more value for the money. J Hepatol. 2000 Oct;33(4):664-6.
- Heathcote J. Antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C. Semin Liver Dis. 2000;20(2):185-99.
- Leung N. Nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol. 2000 May;15 Suppl:E53-60.
- Lok AS. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? Gastroenterology. 2000 Jul;119(1):263-6.
- Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2000 Feb;118(2 Suppl 1):S104-14.
- Kasahara A. Treatment strategies for chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol. 2000;35(6):411-23.
- Camma C, Craxi A. Chronic hepatitis C: retreatment of relapsers. An evidence-based approach. Semin Gastrointest Dis. 2000 Apr;11(2):115-21.
- Killenberg PG. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Semin Gastrointest Dis. 2000 Apr;11(2):62-8.
- Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. Ann Intern Med. 2000 May 2;132(9):723-31.

- Thio CL, Thomas DL, Carrington M. Chronic viral hepatitis and the human genome. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):819-27.
- Gordon SC. Antiviral therapy for chronic hepatitis B and C. Which patients are likely to benefit from which agents? *Postgrad Med*. 2000 Feb;107(2):135-8, 141-4.
- Koff RS. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:255-8.
- Bames E, Webster G, Jacobs R, Dusheiko G. Long-term efficacy of treatment of chronic hepatitis C with alpha interferon or alpha interferon and ribavirin. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:244-9.
- Civeira MP, Prieto J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:237-43.
- Lindsay KL. Treatment of chronic hepatitis C: comparative virologic response rates among the different interferons. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:232-6.
- Davis GL. New schedules of interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:227-31.
- Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, Brechot C. Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:205-9.
- Bonino F, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Mura D, Realdi G, Brunetto MR. Treatment of patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:197-200.
- Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:193-6.
- Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC, van Rossum TG. New treatment strategies in non-responder patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:184-8.
- Poynard T, Moussali J, Ratzliff V, Regimbeau C, Opolon P. Effects of interferon therapy in "non responder" patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:178-83.
- Buti M, Esteban R. Retreatment of interferon relapse patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:174-7.
- Welland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:168-73.
- Craxi A, Camma C, Giunta M. Definition of response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:160-7.
- Thomas HC, Torok ME, Forton DM, Taylor-Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:152-9.
- Haggmeyer KO, Pan YY. Role of lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacother*. 1999 Oct;33(10):1104-12.
- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology*. 1999 Sep;30(3):595-601.
- Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs*. 1999 Jul;58(1):101-41.
- Imperial JC. Natural history of chronic hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 May;14 Suppl:S1-5.
- Davis GL. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin as retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:49-55.
- Gish RG. Standards of treatment in chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:35-47.
- Shiffman ML. Use of high-dose interferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:25-33.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXIV

DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

1. Epidemiologia
2. Factores de Risco
3. Patofisiologia
4. Histopatologia
5. Diagnóstico
6. Terapêutica e Prognóstico

1. EPIDEMIOLOGIA

É conhecida, desde há séculos, a associação entre o consumo excessivo de álcool e o desenvolvimento de doença hepática crónica (DHA). Apesar disso, o consumo de álcool continua a ser um problema de saúde pública, designadamente em Portugal, sendo a droga de que se abusa mais em todo o mundo.

Nos E.U.A. estima-se que há pelo menos 10 milhões de alcoólicos, representando cerca de 6% a 7% da população adulta. Em Portugal, essa percentagem provavelmente já foi ultrapassada. Os custos sociais decorrentes são enormes, 10% dos quais são custos directos médicos associados ao alcoolismo. A maioria dos custos clínicos são atribuídos ao desenvolvimento da cirrose hepática e suas complicações.

Continua a ser um mistério a razão porque só uma fracção dos seres humanos padece de alcoolismo. É provável que factores genéticos, sociais e psicológicos desempenhem um papel potencial e cumulativo.

Também é ainda desconhecido o motivo porque só 10-15% dos alcoólicos crónicos desenvolvem quadros de cirrose hepática, e porque não se evidencia lesão hepática clinicamente aparente em cerca de um terço dos alcoólicos.

Existe uma relação entre o consumo total de etanol e a doença hepática alcoólica. Os indivíduos do sexo masculino que desenvolvem quadros avançados de lesão hepática, exibem um padrão de consumo alcoólico caracterizado tipicamente pela ingestão diária de 80 gr ou mais de etanol, durante 10 ou mais anos. Na mulher, esse limiar é menor, estimando-se em cerca de 40 gr ou mais, diariamente.

É difícil determinar qual a quantidade de consumo diário de etanol considerada segura. Muitos autores sugerem um consumo inferior a 80 gr no homem, e de 40 gr na mulher. Outros são mais restritivos, designadamente o grupo do King's College, em Londres, que sugere que não devem ser excedidos os limites de 21 U/semana no homem, e de 14 U/semana na mulher, considerando 1 U = 10 gr de etanol puro

2. FACTORES DE RISCO DA DHA

Álcool.

A quantidade de etanol consumido é o mais importante factor de risco no desenvolvimento da DHA. Existe uma correlação significativa entre o consumo per capita e a prevalência da cirrose hepática. Dados epidemiológicos evidenciaram uma marcada diminuição de prevalência da DHA em períodos de racionamento (guerra), de proibição no consumo de álcool e de aumento do seu custo.

Sexo.

A mulher desenvolve formas mais severas e mais precoces de DHA, relativamente ao homem, com consumos diários menores. Desconhece-se a razão desta maior susceptibilidade no sexo feminino: diferenças na composição do organismo? Menor peso corporal? Maior propensão para mecanismos de auto-imunidade na mulher? Diferenças de sexo no tocante ao metabolismo do álcool? Menor produção de desidrogenase alcoólica na mucosa gástrica da mulher?

Má nutrição.

Os hábitos dietéticos e o estado nutricional podem também constituir importantes factores de risco. A obesidade e o elevado consumo de gorduras seriam mais importantes do que a ingestão calórica de proteínas.

Genética.

Desempenha um papel no alcoolismo e no consumo de álcool. Além disso, há evidência de uma predisposição genética no desenvolvimento da DHA. A maioria dos estudos, neste campo, tem sido focado nos principais sistemas enzimáticos hepáticos envolvidos no metabolismo do álcool: desidrogenase alcoólica (ADH), desidrogenase do acetaldeído (ALDH) e citocromo P-450. Alguns estudos suportam um incremento na frequência do gene ADH 321 que codifica a isoenzima gama-1ADH em doentes com cirrose alcoólica, anomalia que, combinada com alterações do apelo ALDH 2-2, induziria a diminuição da capacidade de metabolização do acetaldeído. Outros trabalhos, oriundos do Japão, evidenciam uma maior incidência de ADH 2-1, e maior frequência de ALDH 2-1 em doentes alcoólicos, em comparação com um grupo controlo. Ainda outras investigações indicaram anomalias e polimorfismos no P4502E1 em doentes com DHA.

Infecção viral.

Existe uma forte associação entre a doença hepática alcoólica e a hepatite por vírus C. ao contrário da infecção por vírus B, a infecção por VHC parece estar envolvida no desenvolvimento da DHA avançada. A prevalência do VHC em doentes com DHA é de 25-65% pelo métodos ELISA, de 14-79% pelos ensaios imunoblot, e de 10-40% utilizando a detecção do ARN-VHC. Comparando os doentes com DHA sem infecção C, com os doentes DHA infectados, verifica-se que estes apresentam quadros histológicos mais severos, desenvolvem a doença em fase mais precoce e apresentam uma sobre-

vida mais reduzida. Além disso, a presença de VHC é o factor de maior risco no desenvolvimento do hepatocarcinoma, em doentes com doença hepática alcoólica.

3. PATOFISIOLOGIA

A patofisiologia da doença hepática alcoólica (DHA) é desconhecida os potenciais mecanismos de hepatotoxicidade incluem a má nutrição, a agressão tóxica directa pelo álcool, o desenvolvimento de um estado hipermetabólico e a imuno-reactividade.

Má nutrição.

É um dos mecanismos há mais tempo sugeridos. No entanto, a cirrose alcoólica pode desenvolver-se na ausência de má nutrição, e alcoólicos com lesões hepáticas discretas evidenciam muitas vezes graus severos de desnutrição. É de sublinhar, como já foi acentuado, que a obesidade e o elevado consumo de gordura constituem importante factor de risco. A ingestão prolongada de etanol associa-se a um balanço azotado negativo, e a um aumento das necessidades diárias de colina, tiamina, folato e outros nutrientes. A deficiência em vitamina A também tem sido implicada na patofisiologia da DH.

Toxicidade directa do álcool.

Três sistemas enzimáticos contribuem para o metabolismo hepático do etanol: a desidrogenase do álcool no citosol, o sistema microsómico hepático no retículo endoplasmático e a catalase nos peroxisomas. A oxidação do álcool processa-se sobretudo mediante a intervenção do primeiro sistema, com formação de acetaldeído, molécula altamente reactiva com múltiplos efeitos in vivo: hiperlactacidémia, hiperuricémia, hiperlipidémia e peroxidação lipídica. Pela acção da desidrogenase do aldeído, este é secundariamente metabolizado em acetato. Estas reacções enzimáticas, ao reduzirem o NAD em NADH, diminuem a oxidação dos ácidos gordos, aumentam a formação de triglicéridos e favorecem o desenvolvimento de esteatose. Propõem alguns autores a existência de polimorfismos das desidrogenases referidas, que determinariam um incremento na formação do acetaldeído ou reduzida “clearance” desta molécula, com consequências delatórias para o tecido hepático.

O sistema microsómico hepático actuaria sobretudo em indivíduos com consumo exagerado e sustentado de etanol, ou na vigência de taxas elevadas de alcoolémia. Esse sistema, cuja enzima chave é o citocromo P-450_{2E1} (CYP 2E1), oxida o etanol em acetaldeído e água, e é um potente gerador de radicais livres de oxigénio. Este último evento, associado a uma redução da síntese do glutatião pelo efeito do álcool, induz

a inactivação de enzimas e a preoxidação lipídica, considerada por alguns grupos a etapa inicial nas lesões hepáticas da DHA. Por outro lado, tem sido recentemente reportado que o acetaldeído ode ligar-se a fracções proteicas, com formação de aductos de proteína-acetaldeído, que interfeririam com actividades enzimáticas específicas, com processos intracelulares e com a integridade das membranas dos hepatócitos.

Estado hipermetabólico.

A ingestão crónica de etanol induz o consumo aumentado de oxigénio pelo fígado. Esta situação hipermetabólica pode conduzir a hipròxia absoluta ou relativa devido a diminuição do gradiente de oxigénio ao longo dos capilares sinusoidais. Dado que a região centrolobular (zona 3), onde é preponderantemente metabolizado o etanol, é relativamente hipròxica em comparação com as áreas periportais, com declínio na disponibilidade de oxigénio pode determinar lesões na zona 3 nos indivíduos alcoólicos.

Mecanismo imunitário.

Tem sido proposto este mecanismo na patofisiologia da HÁ por vários motivos: progressão da doença inicial apesar da abstenção alcoólica, ocorrência de um quadro histológico semelhante ao da hepatite crónica, associação a hipergamaglobulinémia, detecção de imunocomplexos circulantes e de auto-anticorpos anti-DNA, não específicos do órgão. No entanto, admite-se como mais provável a ocorrência de imunidade celular, e menos a imunidade humoral, designadamente pela detecção de reactividade dos linfócitos periféricos ao tecido hepático antólogo, pela presença de hialina alcoólica, e da interleucinas em circulação nos doentes com hepatite alcoólica.

Não está esclarecido se os mecanismos imunológicos iniciam a agressão hepática, ou resultam da lesão hepatocitária. Seja como for, pensa-se que desempenham um papel nas manifestações e sequelas da hepatite alcoólica e da cirrose. Metabolitos do leucotrieno B₄ e o factor quimiotáctil podem aumentar a infiltração leucocitária nas zonas centrolobulares. A secreção da interleucina G pode incrementar a produção de gama-globulina. O factor de necrose tumoral (TNF- α) pode induzir febre, e a redução de secreção da interleucina 2 ode amortecera imunidade celular na cirrose hepática.

4. HISTOPATOLOGIA

O espectro histopatológico da doença hepática alcoólica inclui o fígado gordo (esteatose hepatocelular), a hepatite alcoólica (esteatonecrose alcoólica) e a cirrose. Adicionalmente, podem ser detectadas na DHA outras lesões: hipogranulomas, fibrose perivenular, colestase, hepatite crônica, doença veno-oclusiva e carcinoma hepatocelular.

Esteatose hepática.

A alteração histopatológica mais comum na DHA é a acumulação macrovesicular de gordura, usualmente dentro dos hepatócitos. A esteatose pode desenvolver-se poucos dias após a ingestão de etanol, envolvendo tipicamente as zonas acinares 2 e 3, embora nalguns casos se observe uma infiltração gorda difusa. Os hepatócitos estão aumentados pelas gotas adiposas, e os núcleos encontram-se deslocados. Estas alterações de esteatose podem ser observadas em doenças não alcoólicas, designadamente na obesidade, na desnutrição e na diabetes mellitus. A esteatose microvesicular dos hepatócitos é tipicamente centrolobular (perivesicular), e associa-se a colestase e fibrose peri-venular. Pode coexistir com esteatose macrovesicular. Estas alterações esteatóticas motivadas pelo álcool são reversíveis com a abstinência.

Hepatite alcoólica.

Em 15-20% dos alcoólicos crônicos pode desenvolver-se um quadro histopatológico de hepatite alcoólica, considerada a lesão precursora mais comum da cirrose hepática. É caracterizada por necrose hepatocitária, infiltração por polimorfonucleares e frequentemente presença de hialina alcoólica (corpos de Mallory) na zona acinar 3 (centrolobular). Outras características histopatológicas podem ser identificadas: balonização dos hepatócitos, corpos apoptóticos, oncocitos (hepatócitos carregados de mitocôndrias), fibrose perivenular e pericelular, proliferação das células de Kupffer, inflamação portal e megamitocôndrias. Podem ainda ocorrer fenómenos de colangiolite e colestase centrolobular.

Embora a hialina de Mallory (material fibrilar eosinofílico resultante da formação de adutos de acetaldeído-tubulina) se encontre frequentemente presente, também pode ser detectada noutras hepatopatias, designadamente na colangite esclerosante, na doença de Wilson, na hepatite auto-imune, na cirrose biliar primária e no carcinoma hepatocelular. Existem três tipos ultraestruturais de hialina de Mallory. O tipo II é o mais frequentemente observado na hepatite alcoólica. A fibrose perivenular e a oclusão das vénulas hepáticas terminais podem acompanhar a hepatite alcoólica e induzir hipertensão portal na ausência de cirrose. Também pode ocorrer fibrose pericelular, com

transformação das células estreladas quiescentes (células de ITO, lipócitos) em miofibroblastos produtores de colagénio. Cerca de 50% dos doentes com hepatite alcoólica têm cirrose na apresentação clínica.

Cirrose alcoólica.

A lesão de cirrose desenvolve-se em cerca de 20% dos alcoólicos crónicos. É caracterizada pela progressão de septos fibrosos de zonas perivenulares para áreas periporais, em associação com um processo regenerativo que culmina na formação de pequenos nódulos de hepatócitos circundados por tecido fibroso. Esta cirrose micronodular apresenta tipicamente nódulos com 1-3 mm de diâmetro. Com a abstinência alcoólica, podem desenvolver-se macronódulos, surgindo uma cirrose nodular mista, ou eventualmente francamente macronodular.

A ingestão continuada de álcool impede a regeneração e pode induzir inflamação persistente e esteatose hepatocitária. Pode ainda detectar-se acumulação de cobre e ferro nos hepatócitos, assim como glóbulos de α -1-antitripsina. A coexistência de infecção por vírus C pode também induzir sobrecarga de ferro.

O carcinoma hepatocelular desenvolve-se em 5-10% dos doentes abstinentes com cirrose alcoólica. Parece correlacionar-se com a transformação das formas micronodulares para as formas macronodulares de cirrose, e desenvolve-se, em média, 4-5 anos após o diagnóstico de cirrose.

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença hepática alcoólica (DHA) é efectuado frequentemente no contexto de uma história de ingestão significativa de álcool, sinais físicos de doença hepática e exames laboratoriais de suporte. É elevada a percentagem dos que negam abuso de bebidas alcoólicas. Por outro lado, os sinais físicos e a evidência laboratorial de DHA podem não existir ou são inespecíficos, sobretudo em doentes com DHA discreta ou cirrose inicial. Por isso, o clínico pode ter necessidade de se socorrer de evidências indirectas de abuso de álcool – por ex. questionários, informação de membros da família, testes laboratoriais não hepáticos -, para sustentar um diagnóstico preventivo de DHA.

A – CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE DEPENDÊNCIA OU ABUSO DE ÁLCOOL

Dependência (três dos seguintes itens são requeridos):

Bebidas alcoólicas ingeridas frequentemente em consumos elevados ou durante um período superior ao pretendido.

Desejo persistente de ingestão de álcool ou uma ou mais tentativas de desintoxicação não sucedidas.

Largos períodos de tempo dispendidos na obtenção de álcool, na sua ingestão ou na recuperação dos efeitos.

Ingestão recorrente em momentos em que o álcool é perigoso (por ex. conduzir embriagado), ou frequente intoxicação apesar de compromissos relacionados com trabalho, escola ou actividades domésticas.

Actividades sociais, ocupacionais ou recreativas suspensas ou reduzidas por ingestão de álcool.

Persistente consumo de álcool apesar da ocorrência de problemas físicos, sociais ou psicológicos recorrentes.

Marcada tolerância: necessidade de aumentar a quantidade de álcool (pelo menos 50% de aumento), para obter o estado de intoxicação ou o efeito desejado, ou efeito acentuadamente diminuído com a continuação da ingestão da mesma quantidade de etanol.

Sintomas característicos de privação.

Ingestão de álcool para aliviar ou evitar os sintomas de privação.

Abuso de álcool (um item requerido):

Ingestão continuada apesar do reconhecimento de problemas físicos, psicológicos, sociais ou profissionais persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados pelo consumo de álcool.

Ingestão recorrente em situações onde o seu consumo é fisicamente perigoso.

B – AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ETANOL

Se os critérios indicados podem facultar ao clínico uma informação sobre o diagnóstico de alcoolismo ou de abuso de álcool, é muitas vezes difícil ou impossível quantificar o consumo de etanol por dia. A quantidade de álcool ingerido exprime-se em gramas de álcool por dia, ou em gramas por dia e por quilograma de peso. Relativamente às bebidas mais consumidas em Portugal podem calcular a quantidade de etanol ingerido por dia utilizando a seguinte metodologia e considerando que um grau = 0.8 gr:

Vinho maduro 12 graus = 9.6 gr/100 ml

Vinho verde 10 graus = 8 gr/100 ml

Aguardentes de 50-70 graus = 40-56 gr/100 ml

Whisky de 40 graus = 32 gr/100 ml

Cerveja de 7 graus = 5,6 gr/100 ml

O laboratório pode facultar algumas indicações relativamente ao consumo de álcool. O doseamento do etanol no ar expirado, no sangue, na urina ou na saliva, so tem interesse no contexto de uma ingestão recente.

Na avaliação da ingestão crónica recorre-se usualmente a outros estudos, designadamente à determinação do volume globular médio e da gama-glutamil transferase, com limitações na sensibilidade e na especificidade.

Perfila-se actualmente, como método promissor, o doseamento da transferrina humana deficiente em hidratos de carbono. A sensibilidade é de 60-90%, e a especificidade ultrapassa os 95%.

C – AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os doentes com doença hepática alcoólica apresentam tipicamente sintomas não específicos incluindo dor abdominal no hipocôndrio direito, febre, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e mal estar, por vezes com sintomas específicos causados por complicações da hipertensão portal, designadamente ascite, edemas periféricos, confusão mental e hemorragia gastrointestinal.

ESTEATOSE HEPÁTICA

O doente pode não apresentar sintomas, mas a hepatomegália é um achado constante.

Em casos raros pode ocorrer esteatose microvesicular, surgindo um quadro de encefalopatia hepática, colestase, icterícia e hipertensão portal. Nos casos não complicados, a abstinência alcoólica conduz à normalização do processo.

A esteatose hepática, em situações muito raras, pode associar-se a morte súbita, aparentemente consequência de lipoembolia pulmonar, hipoglicémia ou privação alcoólica.

HEPATITE ALCOÓLICA

Os doentes com hepatite alcoólica aguda apresentam, na forma típica, icterícia, dor no hipocôndrio direito, febre e insuficiência hepática. Em certos casos não ocorrem sintomas.

Nos doentes com dor abdominal, icterícia e febre, pode haver confusão clínica com a colecistite aguda. É imperioso distinguir as duas situações, dada a elevada mortalidade per-operatória de doentes com hepatite alcoólica.

No exame físico, detecta-se hepatomegália dolorosa, icterícia e pode auscultar-se um sopro arterial sobre o fígado. Podem ainda observar-se quadros de má nutrição, hipertrofia das parótidas, aranhas vasculares e atrofia testicular. A febre é usualmente moderada.

Os doentes com hepatite alcoólica aguda podem evidenciar, na altura da apresentação clínica, a coexistência de cirrose hepática, em percentagens que chegam a atingir os 50%. A maioria dos restantes acabam por desenvolver cirrose hepática, mesmo com abstinência alcoólica.

Podem surgir sinais de hipertensão portal, mesmo na ausência de cirrose, devido a inflamação e fibrose perivenular, ou a doença veno-oclusiva das vénulas hepáticas terminais.

O prognóstico da hepatite alcoólica depende parcialmente da severidade do processo e pode ser estimado utilizando o index de Maddrey, designado de função discriminante (FD), que se calcula da seguinte forma:

$$FD = (4,6 \times \text{aumento de tempo de protrombina em segundos}) + \text{bilirrubinémia mgr/dl.}$$

Se $FD > 32$, ocorre um aumento de cerca de 50% na mortalidade hospitalar. Nestas situações propõe-se a corticoterápia (prednisolona na dose de 40-60 mg por dia) com redução progressiva de acordo com a evolução clínica e laboratorial.

CIRROSE ALCOÓLICA

Os doentes com cirrose alcoólica podem apresentar-se bem compensados, ou evidenciar sintomas e sinais de hipertensão portal, incluindo ascite, edema periférico, icterícia progressiva, confusão e hemorragia por varizes esofágicas ou gástricas.

No exame físico podemos detectar hepatomegália, ascite, edema, achados dermovasculares de eritema palmar, aranhas vasculares, desnutrição, hipertrofia das parótidas, atrofia testicular, colaterais periumbilicais (caput medusa) e contracturas de Dupuytren.

Outros dados físicos incluem unhas esbranquiçadas, relacionadas com a hipoalbuminémia, perda de pilosidade nas axilas e tronco e distribuição feminina da pilosidade púbica. Observa-se por vezes um estado hiperdinâmico cardiovascular com aumento do débito cardíaco. No leito vascular pulmonar podem ocorrer “shunts” direito-esquerdos, originando cianose. Esta síndrome hepato-pulmonar pode associar-se a reduzida saturação de oxigénio e dispneia, que melhora com o doente em supinação.

O doente pode apresentar quadros de encefalopatia, desde o grau I ao grau IV e alterações neurológicas de que o sinal mais conspícuo é o asterixis.

Outras complicações da cirrose hepática podem ocorrer, nomeadamente rotura de varizes esofágicas ou gástricas, e síndrome hepatorenal, que serão tratadas num capítulo especial.

D – AVALIAÇÃO LABORATORIAL, IMAGIOLÓGICA E HISTOLÓGICA

Já foi atrás sublinhado o interesse da determinação do volume corpuscular médio e da γ GT, bem como da transferrina humana deficiente em hidratos de carbono.

Hematologia.

Uma anemia coexistente pode ser consequência de deficiência em ferro por hemorragia ou deficiência em folato. Pode ocorrer hemólise por hiperlipidémia. A trombocitopenia pode ser consequência directa do etanol ou secundária a hiperesplenismo, que também pode induzir leucopenia. Em 50% dos doentes podemos encontrar leucocitose, com valores de 12.000 a 14.000/mm³, e raramente quadros leucemóides. A hipoprotrombinémia, se presente, é resultante de doença hepática severa ou de deficiência em vit. K.

Testes no soro.

As provas hepáticas convencionais podem apresentar-se normais. Na DHA é comum encontrar-se uma elevação preferencial da TGO relativamente à TGP (2 a 3 vezes mais elevada). Se essa relação reverte com a abstinência, é mais provável que exista um quadro de esteatose hepática. Se a relação TGO/TGP é inferior a 2, devem ser suspeitadas outras etiologias na hepatopatia do alcoólico.

A hiperbilirrubinémia não é comum na esteatose hepática, excepto em situações de esteatose microvesicular. A elevação da bilirrubinémia total acima de 5 mgr/dl, associa-se a aumento da mortalidade.

A redução da albumina sérica e a elevação do tempo de protrombina indicam usualmente doença avançada, quer na hepatite alcoólica ou na cirrose hepática.

A hipergamaglobulinémia é comum nos estádios avançados da DHA, com elevação na IgG e IgA. Podem detectar-se auto-anticorpos não específicos do órgão, em baixos títulos. Cerca de 10-15% dos doentes com DHA são anti-VHC positivos.

A presença de bilirrubinémia superior a 5 mgr/dl, associada a elevação do tempo de protrombina e do azoto ureico, e a baixa da albuminémia, indiciam mau prognóstico no doente com hepatite alcoólica.

Imagiologia.

O estudo imagiológico mais útil é a ultra-nosografia (US). Pode evidenciar sinais de esteatose, aumento da densidade hepática por fibrose, lobulação na cirrose, esplenomegália e ascite. A litíase biliar aumenta nas doenças hepáticas avançadas, inclusive na DHA. A US é também útil para eliminar a hipótese de obstrução biliar, e associada ao Doppler possibilita estudar a patência das veias porta e hepáticas, e a direcção do fluxo portal. A coexistência de um hepatocarcinoma também pode ser evidenciado pela US.

A tomografia computadorizada (TAC) é útil no diagnóstico de tumores, cirrose, ascite de doença pancreática. A ressonância magnética (RM) está indicada na suspeita de hemocromatose, de sobrecarga de ferro no tecido hepático e de tumores hepáticos a venografia hepática utiliza-se na vigência da síndrome de Budd-Chiari, e no estudo da pressão venosa supra-hepática.

Biópsia hepática.

É o único método de avaliar as lesões histológicas presentes. Tem sobretudo interesse, na prática clínica, como indicador de prognóstico, na medida em que faculta informação sobre a reversibilidade ou irreversibilidade do quadro lesional. Apesar de algumas limitações, é um exame complementar de grande valimento, designadamente em doentes abstêmios e em que subsistem alterações laboratoriais ou ecográficas.

6. TERAPÊUTICA E PROGNÓSTICO

A abstenção alcoólica é a terapêutica mais importante nos doentes com DHA, na medida em que melhora a sobrevida em todos eles.

A esteatose hepática não complicada reverte totalmente com a abstinência alcoólica, em cerca de 30 a 45 dias. A esteatose microvesicular pode associar-se a colestase severa e insuficiência hepática. Estão indicados o suporte e controlo das complicações relacionadas com eventual encefalopatia hepática, a administração de suplementos enterais e a correcção do tempo de protrombina com vit. K.

Os doentes com hepatite alcoólica requerem frequentemente cuidados urgentes, com hospitalização. A suplementação calórica por via enteral ou parenteral parece melhorar a sobrevida. A correcção de deficiências vitamínicas é importante. A coexistência de infecção pelo VHC pode determinar tratamento com interferão- α . Este deve administrar-se somente após cessação da ingestão de álcool.

A terapêutica farmacológica da hepatite alcoólica continua a ser objecto de debate. O propiltiouracilo, a colchicina, a S-adenil-L-metionina, os esteróides anabolizantes e os corticóides têm sido extensamente avaliados, não existindo ainda dados suficientes para uma afirmação categórica sobre os seus eventuais benefícios. A corticoterapia surge como a atitude terapêutica mais promissora. Vários autores recomendam a sua utilização sobretudo em formas severas da hepatite alcoólica, definidas através do índice de Maddrey.

Em doentes com cirrose alcoólica, os estudos farmacológicos são mais limitados. A terapêutica com colchicina tem sido estudada, no intuito de reverter o processo fibrótico. Os resultados até agora registados são promissores.

A transplantação hepática tem sido crescentemente utilizada nos doentes com cirrose hepática alcoólica, salvaguardando algumas condições: abstinência alcoólica durante um período não inferior a seis meses, garantia de suporte familiar e social, inexistência de outras toxicodependências ou problemas psiquiátricos.

A sobrevivência dos doentes e dos enxertos é muito boa, comparada à observada nos doentes transplantados por outras causas. Estima-se em cerca de 10-15% dos transplantados a recaída na ingestão de álcool no fim do primeiro ano, percentagem que sobe nos anos seguintes.

O prognóstico da DHA depende de vários factores: abstenção total de ingestão de etanol, sexo do doente (maior gravidade na mulher), tipo e severidade das lesões histológicas existentes. Enquanto que a esteatose é totalmente reversível, a hepatite alcoólica pode evoluir para a cirrose mesmo em indivíduos abstinentes. No tocante à cirrose alcoólica, a classificação de Child-Turcotte continua a revelar-se útil na definição do prognóstico, não inferior a múltiplos modelos que têm sido propostos.

REFERÊNCIAS

- McCullough AJ. *Alcoholic liver disease*. In: Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver* (8th Ed.). Lippincott-Raven; 1999: 941-972.
- Oliveira-Martinez MA, Zetterman RK. *Alcoholic liver disease*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone; 2000: 119-126.
- Mathurin P, Poynard T. *Alcoholic liver disease: screening and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B, eds. *Evidence Based Gastroenterology & Hepatology*. BMJ Books; 1999: 322-332.
- Sofia CMR. *O alcoolismo: visão do problema, no homem e na sociedade*. Tese de Doutorado. Coimbra, 1988.
- Mendenhall CL. *Treatment of alcoholic liver disease*. In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders*. W.B.Saunders Co., 2000: 323-333.
- Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. *Conférence de consensus*. *Gastroenterol Clin Biol*; 1999, 23: 852-864.
- French SW. *Rationale for therapy for alcoholic liver disease*. *Gastroenterology*; 1995, 109(2): 617-620.
- Ermelinda Camilo M. *Nutrição em alcoolismo e doenças hepáticas crônicas*. Tese de Doutorado. Lisboa, 1985.
- Adams PC. *Iron overload in viral and alcoholic liver disease*. *J Hepatology*; 1998, 28: 19-20.
- Lieber CS. *Alcohol and the liver: 1994 update*. *Gastroenterology*; 1994, 106: 1085-1105.
- Sofia C, Pina Cabral JE, Freitas D. *Álcool e nutrição*. *GE J Port Gastroenterol*; 1997, 4(2): 90-101.
- Cravo M, Glória L, Camilo ME, et al. *Deficiências vitamínicas nos alcoólicos crônicos: consequências metabólicas e implicações clínicas*. *GE J Port Gastroenterol*; 1995, 2(3): 74-79.
- Sofia C, Freitas D, Gouveia Monteiro J. *Alcoólos assintomáticos: avaliação da repercussão do álcool na estrutura do parênquima hepático*. *GE J Port Gastroenterol*; 1995, 2(3): 80-86.
- Peneda J, Baptista A, Fonseca A, et al. *Álcool, nutrição e efeitos organo-metabólicos. Evolução crônica experimental sob consumo moderado de etanol e congêneres*. *GE J Port Gastroenterol*; 1996, 3: 222-239.
- Lieber CS. *Alcoholic liver disease*. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum R, eds. *Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics*. Lippincott-Raven; 1997: 465-488.
- Carvalho A. *Álcool e vírus das hepatites*. In: Armando Porto, ed. *Álcool e aparelho digestivo*. Permanyer Portugal; 2000: 61-77.
- Alves PS, Pinto Correia J, Borda A, et al. *Doença hepática alcoólica em Portugal. Quadro clínico e laboratorial, mortalidade e sobrevivência*. *Rev Port Clin e Terap*; 1982, 7: 5-12.
- Gouveia Monteiro J, Sofia C. *Valor da clínica na hepatopatia alcoólica*. *Coimbra Médica*; 1980, 1: 389-393.
- Sofia C. *Hepatite aguda alcoólica: aspectos patogênicos e importância clínica*. *Arquivos Hepato-Gastroenterológicos Portugueses*; 1993, 2: 7-14.
- Perdigo R. *Doença hepática alcoólica e transplantação hepática*. In: Armando Porto, ed. *Álcool e aparelho digestivo*. Permanyer Portugal; 2000: 147-154.
- Bellamy CO, DiMartini AM, Ruppert K, Jain A, Dodson F, Torbenson M, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. *Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence*. *Transplantation*. 2001 Aug 27;72(4):619-26.
- Ropero Gradilla P, Villegas Martínez A, Fernandez Arquer M, García-Agundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benítez Rodriguez J, Diaz-Rubio M, de la Concha EG, Ladero Quesada JM. *C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001 Mar;93(3):156-63.
- Singh P, Scoynl R, Visvalingam V, Singhal P, Bank S. *Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol*. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1645-6.
- DiMartini A, Weinrieb R, Lane T, Day N, Fung J. *Defining the alcoholic liver transplant population: implications for future research*. *Liver Transpl*. 2001 May;7(5):428-31.
- Rambaldi A, Glud C. *Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis or cirrhosis*. *Liver*. 2001 Apr;21(2):129-36.
- Day CP. *Apoptosis in alcoholic hepatitis: a novel therapeutic target?* *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):330-3.
- Zioli M, Tepper M, Lohez M, Arcangeli G, Ganne N, Christidis C, Trinchet JC, Beaugrand M, Guillet JG, Guettier C. *Clinical and biological relevance of hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis*. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):254-60.
- Natori S, Rust C, Stadhelm LM, Srinivasan A, Burgart LJ, Gores GJ. *Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis*. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):248-53.
- Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, Seitz HK. *Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Feb;25(2):261-8.
- Foody W, Heuman DD, Mihos AA, Schubert ML. *Nutritional therapy for alcoholic hepatitis: new life for an old idea*. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):1053-4.
- Hagymasi K, Blazovics A, Lengyel G, Kocsis I, Feher J. *Oxidative damage in alcoholic liver disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Jan;13(1):49-53.
- Homann C, Benfield TL, Graudal NA, Garred P. *Neopterin and interleukin-8—prognosis in alcohol-induced cirrhosis*. *Liver*. 2000 Dec;20(6):442-9.
- Morgan TR, McClain CJ. *Pentoxifylline and alcoholic hepatitis*. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1787-91.
- Akriviadis E, Botta R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. *Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1637-48.
- Ljubicic N, Spajic D, Vrkljan MM, Altabas V, Doko M, Zovak M, Gacina P, Mihotov S. *The value of ascitic fluid polymorphonuclear cell count determination during therapy of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis*. *Hepatogastroenterology*. 2000 Sep-Oct;47(35):1360-3.
- Tilg H, Diehl AM. *Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis*. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1467-76.
- Duhamel C, Maullion J, Berkelmans I, Bourienne A, Tranvouez JL. *Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressin is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalis treatments: precipitating and preventing factors?* *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2984-5.
- Chao YC, Wang LS, Hsieh TY, Chu CW, Chang FY, Chu HC. *Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis*. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct;95(10):2958-64.
- Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, Barjoan EM, Demuth N, Longo F, Rampal P. *Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Sep;12(9):989-93.
- Rambaldi A, Glud C. *Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis*. *Liver*. 2000 Jun;20(3):262-6.
- McMaster P. *Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage*. *Lancet*. 2000 Feb 5;355(9202):424-5.
- Takamatsu M, Yamauchi M, Maezawa Y, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T. *Genetic polymorphisms of interleukin-1beta in association with the development of alcoholic liver disease in Japanese patients*. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1305-11.
- Rosa H, Silverio AO, Perini RF, Arruda CB. *Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol*. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1290-3.
- Szabo G. *New insights into the molecular mechanisms of alcoholic hepatitis: a potential role for NF-kappaB activation?* *J Lab Clin Med*. 2000 May;135(5):367-9.

- French SW. *Mechanisms of alcoholic liver injury*. Can J Gastroenterol. 2000 Apr;14(4):327-32.
- Denk H, Stumpfner C, Zatloukal K. *Mallory bodies revisited*. J Hepatol. 2000 Apr;32(4):689-702.
- Taleb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, Opolon P, Gougerot-Pocidal MA, Poynard T, Chollet-Martin S. *Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids*. J Hepatol. 2000 Apr;32(4):579-86.
- Walsh K, Alexander G. *Alcoholic liver disease*. Postgrad Med J. 2000 May;76(895):280-6.
- George DK, Powell LW. *HFE and alcoholic liver disease*. Gut. 1999 Mar;44(3):439-40.
- Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Arai M, Maruyama K. *Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases*. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15 Suppl:D26-32.
- Castera L, Hartmann DJ, Chapel F, Guettier C, Mall F, Lons T, Richardet JP, Grimbirt S, Morassi O, Beaugrand M, Trinchet JC. *Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis*. J Hepatol. 2000 Mar;32(3):412-8.
- Rolla R, Vay D, Mottaran E, Parodi M, Traverso N, Arico S, Sartori M, Bellomo G, Klassen LW, Thiele GM, Tuma DJ, Albano E. *Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease*. Hepatology. 2000 Apr;31(4):878-84.
- Lieber CS. *Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments*. J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):113-28.
- Gough SC. *Think cytokines before you drink*. Gut. 2000 Apr;46(4):448-9.
- Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Ziol M, Chapel F, Imbert-Bismut F, Trinchet JC, Guettier C, Beaugrand M. *Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow up study*. Gut. 2000 Feb;46(2):277-82.
- Cameron RG, Neuman MG. *Novel morphologic findings in alcoholic liver disease*. Clin Biochem. 1999 Oct;32(7):579-84.
- Schenker S, Hoyumpa AM. *New concepts of dietary intervention in alcoholic liver disease*. J Lab Clin Med. 1999 Nov;134(5):433-6.
- Dhar S, Omran L, Bacon BR, Solomon H, Di Bisceglie AM. *Liver transplantation in patients with chronic hepatitis C and alcoholism*. Dig Dis Sci. 1999 Oct;44(10):2003-7.
- Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. *Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis*. Am J Gastroenterol. 1999 Oct;94(10):3066-8.
- Christensen E, Gluud C. *Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis*. Am J Gastroenterol. 1999 Oct;94(10):3065-6.
- Roizen R, Kerr WC, Fillmore KM. *Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United States, 1949-94: trend analysis* BMJ. 1999 Sep 11;319(7211):666-70.
- Pageaux GP, Michel J, Coste V, Pernery P, Possoz P, Perrigault PF, Navarro F, Fabre JM, Domergue J, Blanc P, Larrey D. *Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism*. Gut. 1999 Sep;45(3):421-6.
- 233:Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, Hou MC, Chu CJ, Chan CC, Luo JC, Lee SD. *Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function*. Scand J Gastroenterol. 1999 May;34(5):520-3.
- McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. *Cytokines in alcoholic liver disease*. Semin Liver Dis. 1999;19(2):205-19.
- Bunout D. *Nutritional and metabolic effects of alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease*. Nutrition. 1999 Jul-Aug;15(7-8):583-9.
- Hoek JB. *Endotoxin and alcoholic liver disease: tolerance and susceptibility*. Hepatology. 1999 May;29(5):1602-4.
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. *The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease*. Am J Gastroenterol. 1999 Apr;94(4):1018-22.
- Fletcher LM, Halliday JW, Powell LW. *Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin and transferrin*. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Mar;14(3):202-14.
- Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. *Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage*. Am J Gastroenterol. 1999 Jan;94(1):200-7.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXV

HEPATOTOXICIDADE POR DROGAS

1. Introdução
2. Avaliação de Causalidade
3. Aspectos Clínicos Gerais
4. Patofisiologia
5. Histopatologia
6. Prevenção
7. Terapêutica

1. INTRODUÇÃO

A hepatotoxicidade por drogas representa um importante problema clínico por várias razões o fígado é o principal órgão do metabolismo das drogas, podendo gerar metabólitos reactivos com potencialidades hepatotóxicas. Esta toxicidade pode ocorrer por efeito directo ou por mecanismos imunológicos. Entre 500 a 1000 drogas têm sido apontadas como indutoras de anomalias nas provas funcionais hepáticas ou de lesão do fígado. Esta lesão pode ser causa de insuficiência hepática fulminante, com um prognóstico particularmente mau. A reacção adversa a drogas é causa de 2% - 3% de internamentos hospitalares. Finalmente, a hepatopatia induzida por drogas pode mimetizar virtualmente qualquer doença hepatobiliar e deve por isso ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças hepáticas de origem desconhecida.

2. AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE

Considerando que todos os tipos de doença hepatobiliar podem ser mimetizados por reacções adversas a drogas, e dado que não existe um teste diagnóstico específico desta eventualidade, a avaliação de uma relação causal entre a administração de uma droga e a lesão hepática é uma tarefa difícil. Há vários métodos que tentam definir essa relação de causalidade, incorporando a maioria deles os seguintes factores:

- Cronologia da administração da droga, analisando designadamente o intervalo entre o início ou o fim do tratamento, e o início da reacção adversa;

- A evolução da reacção após suspensão da droga ou durante o tratamento continuado;

- A resposta à readministração da droga;

- Os resultados de testes laboratoriais;

- Conhecimento de que a droga pode causar este particular tipo de agressão hepática.

Com base nessas informações, as probabilidades de que a lesão hepática tenha sido determinado por uma droga, pode estimar-se da seguinte forma:

AVALIAÇÃO DA PROBABILIDADE DE LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS	
Muito provável	A reintrodução da droga induz a mesma reacção.
Provável	Foram eliminadas outras principais causas. Sabe-se que a droga pode originar este tipo de lesão hepática.
Possível	O aparecimento da reacção é compatível com o “timing” da administração da droga. Outras causas não foram definitivamente excluídas.
Excluída	Incompatibilidade temporal: a droga foi administrada após a reacção, ou esta surge mais de duas semanas (lesão hepatocelular ou mais de quatro semanas (lesão colestática) após a suspensão da droga. Foi evidenciada de forma indiscutível uma outra causa, não relacionada com drogas.

3. ASPECTOS CLÍNICOS GERAIS

O diagnóstico de hepatopatia por drogas é usualmente sustentado em evidências circunstanciais, após exclusão de outras causas. A reintrodução da droga poderia fornecer, na maioria dos casos, uma resposta positiva, no entanto essa administração intencional é eticamente inaceitável dado que pode induzir uma eventual reacção severa.

Tipicamente, a hepatotoxicidade por drogas inicia-se um a dois meses após o início da sua administração, mas o período de latência pode ser superior.

O quadro clínico é muito variável, reflectindo o amplo espectro das doenças hepatobiliares. Na maioria dos casos, a agressão hepática por drogas manifesta-se sob a forma de uma hepatite aguda ou crónica, ou de uma síndrome colestática com icterícia e prurido.

Após suspensão da droga, ocorre melhoria sintomática rápida (dentro de dias) em doentes com lesão hepatocelular, e mais lenta (semanas a meses) em doentes com síndrome de colestase.

A lesão hepática é definida pelo aumento das transaminases oxalacética e pirúvica ou por hiperbilirrubinémia conjugada superior a duas vezes o valor normal; ou por um aumento combinado da transaminase pirúvica, da fosfatase alcalina e da bilirrubinémia total, com um destes valores superior a duas vezes o padrão normal.

A lesão hepática é considerada hepatocelular quando há aumento isolado das transaminases ou se $R \geq 5$ (R = transaminases/fosfatase alcalina, ambos os valores expressos em múltiplos do padrão normal). A lesão hepática é de índole colestática se existe elevação isolada da fosfatase alcalina, ou se $R < 2$, é considerada mista quando $2 < R < 5$.

Se a lesão hepática dura mais de três meses, considera-se crônica. A lesão hepática é severa quando o paciente está icterico, com protrombinemia <50%, ou se desenvolve um quadro encefalopático.

Em certos casos, pode ocorrer uma situação de insuficiência hepática fulminante (ver capítulo respectivo).

4. PATOFISIOLOGIA

No âmbito da agressão hepática por drogas, podem ocorrer dois tipos de reacções: tipo A e tipo B. A reacção de tipo A acontece de forma previsível, é dose-dependente e é usualmente bem conhecida a partir de ensaios clínicos ou da experimentação animal. Este tipo de reacção ocorre, por isso, devido a utilização inadequada destes agentes, induzindo um quadro histológico específico. O tetracloreto de carbono, o fósforo e o acetaminofeno são exemplos de drogas que induzem este tipo de agressão. A reacção de tipo B é imprevisível, e tipicamente acontece com doses terapêuticas. Este tipo de toxicidade tem baixa frequência, e por isso não é usualmente detectado em ensaios clínicos ou na experimentação animal. O quadro histológico não é uniforme, e a lesão hepática pode acompanhar-se de sintomas sistémicos como febre, erupção cutânea, eosinofilia e auto-anticorpos séricos.

O mecanismo de toxicidade está bem esclarecido só para algumas hepatotoxinas. Basicamente conhecem-se dois mecanismos moleculares de hepatotoxicidade: toxicidade metabólica e toxicidade mediada por fenómenos imunitários.

No mecanismo de toxicidade metabólica, tipificada na intoxicação pelo paracetamol (acetaminofeno), a excessiva formação de metabolitos reactivos determina a depleção do glutatião, a ligação covalente a proteínas hepatocelulares, a formação de radicais livres de oxigénio e a peroxidação lipídica, eventos que comprometem funções específicas celulares, levando eventualmente à morte das hepáticas ou de outras linhas celulares. A extensão das lesões celulares iniciadas por esses eventos bioquímicos nos hepatócitos, pode ser ampliada pelas células de Kupffer, or neutrófilos, por endotoxinas e por citocinas (IL-1, TNF, IL-8).

Na agressão hepática por certas drogas, estariam envolvidos mecanismos imunológicos. Os metabolitos gerados nos hepatócitos pelo citocromo P-450 (CYP) 2E1 e pela UDP-glucoroniltransferase, formam adutos covalentes com proteínas hepatocitárias, presentes como antígenos na membrana plasmática. A resposta imunitária traduz-se numa hepatite imunoalérgica, ou numa hepatite auto-imune. Os hepatócitos são destruídos por anticorpos ou por mecanismos mediados por linfócitos T.

5. HISTOPATOLOGIA

Histologicamente, as lesões hepáticas induzidas por drogas podem ser classificadas em cinco grandes categorias que abrangem o amplo espectro das doenças epatobiliares e incluem quadros de hepatite, colestase, fibrose, lesões vasculares e neoplasias hepáticas, como se resume no quadro seguinte:

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DAS LESÕES HEPÁTICAS POR DROGAS	
Lesão Hepatocelular	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatite aguda Necrose zonal: CCL₄, paracetamol, fósforo Necrose difusa, focal: aspirina e muitos outros componentes Lesão tipo hepatite viral: halotano, diclofenac, isoniazida Granuloma: alopurinol, quimidina, fenotoína • Hepatite crônica Lesão tipo auto-imune: α-metildopa, nitrofurantoína, diclofenac Lesão tipo hepatite viral crônica: amiodarona, aspirina, isomiazida • Esteatose microvesicular: aspirina, tetraciclina, valproato • Esteatohepatite não alcoólica: amiodarona, bloqueadores de Ca • Fosfolipidose: amiodarona 	
Colestase	
<ul style="list-style-type: none"> • Colestase aguda: estrogénios, esteróides, eritromicina, piroxicam • Colestase crônica: clorpromazina, haloperidol, tolbutamida, penicilinas, tiobenda- 	zole, antidepressivos tricíclicos
Fibrose	
<ul style="list-style-type: none"> • Perisinusoidal: metotrexato, vit. A 	
Alterações Vasculares	
<ul style="list-style-type: none"> • Doença veno-oclusiva: azatioprina, agentes alquilantes • Trombose da veia porta: estrogénios • Hipertensão portal não cirrótica: azatioprina, G-tioguanidina • Peliose hepática: azatioprina, estrogénios, esteróides anabolizantes 	
Neoplasmas	
<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma: estrogénios • Hepatocarcinoma: estrogénios, esteróides anabolizantes, ciproterona • Angiosarcoma: cloreto de vinil, torotraste 	

6. PREVENÇÃO

A terapêutica mais eficaz na hepatopatia induzida por drogas, é a prevenção. Neste âmbito, o conhecimento dos factores de risco de hepatotoxicidade pode dissuadir o clínico a prescrever determinado fármaco ou levá-lo a uma rápida suspensão do agente quando ocorre toxicidade. Por outro lado, relativamente às drogas com elevado risco de hepatotoxicidade, devem ser implementadas medidas de prevenção secundária, mediante a monitorização eficiente da terapêutica.

A – FACTORES DE RISCO

Doença hepática pré-existente

Estudos recentes evidenciam que a hepatite viral é um factor de risco na indução de hepatotoxicidade por fármacos anti-tuberculosos.

No doente com hemocromatose genética, o suplemento com vit. C pode aumentar o risco de desenvolvimento do cacinoma hepatocelular.

Abuso crónico de álcool

No indivíduo alcoólico, o acetaminofeno pode induzir lesão hepática em doses consideradas terapêuticas. Dois mecanismos justificam essa possibilidade: por um lado o álcool activa o metabolismo, ao induzir a actividade do citocromo P-450 2EA, com consequente aumento de metabolitos tóxicos do paracetamol; e por outro lado, o abuso de álcool determina a depleção do glutatião das mitocôndrias.

Idade

Na população geriátrica, cerca de 20% de todas as hepatites são induzidas por drogas, enquanto que essa percentagem diminui para 2-5% considerando todas as faixas etárias. Não se sabe se a idade é um factor de risco independente, no entanto, existem vários factores que aumentam com a idade, os quais podem contribuir para o incremento do risco de hepatotoxicidade:

- Maior consumo de fármacos no idoso;

- Polimedicção. A incidência de reacções adversas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos.

- Exposição prévia. A repetição da exposição a determinado fármaco aumenta com a idade, pelo que também aumenta a probabilidade de reacções imunoalérgicas.

- Farmacocinética. A biodisponibilidade e o metabolismo dos fármacos altera-se com a idade. Os níveis da albumina sérica tendem a diminuir, e a função renal declina. Tudo conjugado, poderá aumentar o risco de hepatotoxicidade.

- Vários estudos evidenciaram que no doente idoso é maior o risco de aumento das transaminases quando necessita de terapêutica anti-bacilar.

O valproato pode induzir esteatose microvesicular, usualmente acompanhada de necrose, com alta taxa de mortalidade. Os maiores factores de risco de toxicidade pelo valproato são a idade inferior a 2 anos, a polimedicação, o atraso psicomotor e a existência de defeitos metabólicos.

Sexo

Os sexos masculino e feminino diferenciam-se claramente na farmacocinética das drogas. Os dois sexos diferem também na resposta às drogas e na incidência de reacções adversas. De facto, a partir da idade de vinte anos, a incidência destas reacções na mulher é cerca de 1-2 vezes maior do que no homem. Aliás esse risco mais acentuado no sexo feminino tem sido avaliado também relativamente a fármacos específicos. Por exemplo, a hepatotoxicidade ao halotano ocorre 1.5 – 2 vezes mais na mulher do que no homem. Outro exemplo é o da hepatotoxicidade aos AINE's, que é cerca de 2 vezes superior no sexo feminino. Um tipo particular de lesão hepática que ocorre mais comumente na mulher é uma forma de hepatite crónica que lembra a hepatite auto-imune, induzida pelos seguintes fármacos; metildopa (aldomet), diclofenac, minociclina e nitrofurantoína.

Drogas que afectam o metabolismo

Há várias drogas que podem aumentar o risco de lesão hepática ao alterarem o metabolismo de agentes potencialmente hepatotóxicos. Esse aumento de risco pode ser devido a indução da actividade metabólica, a inibição das vias de desintoxicação ou a competição com essas vias. Vários exemplos podem ser indicados: a interacção entre a isoniazida e o acetaminofeno, o aumento de risco do valproato quando se administram concomitantemente outros fármacos anti-convulsivantes, e a maior incidência de hepatotoxicidade à isoniazida quando se associa a rifampicina.

Nutrição

O jejum, a má nutrição e certos alimentos podem alterar o metabolismo das drogas e a susceptibilidade à toxicidade. O jejum aumenta designadamente a hepatotoxicidade do acetaminofeno, porque diminui a capacidade de glucocoronidação, aumenta a actividade do sistema CYP 2E1 e promove a depleção dos níveis de glutatião no fígado.

No animal de experiência, a má nutrição proteica predispõe à doença veno-oclusiva hepática. Esta tendência foi também documentada no homem. A deprivação proteica esgota os níveis hepáticos de glutatião, o principal mecanismo promotor da doença veno-oclusiva.

O metabolismo das drogas pode ser afectado pela ingestão de certos alimentos e bebidas. Por exemplo, a couve de bruxelas, o repolho e a carne grelhada em carvão, aumentam o metabolismo da fenacetina. A toranja aumenta a biodisponibilidade de certos fármacos, incluindo a ciclosporina, a felodipina, a nifedipina e o midazolam.

Insuficiência renal

É amplamente referenciado que a insuficiência renal é uma contra-indicação relativa da terapêutica com metotrexato.

A tetraciclina pode induzir um quadro de esteatose microvesicular severa, sendo os principais factores de risco o terceiro trimestre da gravidez e a insuficiência renal.

Certos AINE's – diclofenac, indometacina, sulindac e naproxeno – são mais hepatotóxicos em indivíduos com idade superior a 60 anos e que padecem de insuficiência renal.

Predisposição genética e familiar

Parece existir uma predisposição genética para a toxicidade de certos fármacos anti-epilépticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital).

Também se postula a existência de um defeito genético nos mecanismos hepáticos de metabolização na toxicidade por sulfonamidas, defeitos extensivos aos familiares do doente.

A hepatite colestática da clorpromazina e as agressões hepáticas da isoniazida, seriam explicadas parcialmente por vícios genéticos na metabolização hepática.

História familiar ou pessoal de colestase intrahepática

Cerca de 50% das mulheres com colestase induzida por contraceptivos orais, têm história de colestase em gravidez prévia. Esta predisposição para colestase induzida por estrogénios parece ser familiar: as mães e irmãos das doentes experimentaram mais queixas de prurido durante a gravidez ou a toma de contraceptivos orais.

B – MONITORIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA

Medicação antituberculosa.

Segundo recomendações recentes de hepatologistas franceses e ingleses, deve realizar-se uma monitorização apertada em todos os doentes tratados com fármacos para a tuberculose. Essa monitorização consiste na realização de provas laboratoriais hepáticas duas vezes por semana nas duas primeiras semanas, cada duas semanas nas seis semanas seguintes e posteriormente com ritmo mensal. É essencial recomendar ao doente que procure o seu médico no caso de surgir anorexia, mal estar, fadiga, náusea, vômito, icterícia ou dor abdominal. Se as transaminases séricas aumentam 2 a 3 vezes durante a monitorização, as provas hepáticas devem realizar-se semanalmente. Se essas elevações são superiores a 3-5 vezes o limite superior normal, a medicação deve ser suspensa.

Metotrexato.

Existem várias metodologias de monitorização recomendadas para doentes que necessitam de medicação com metotrexato. Uma dessas metodologias consiste na realização de biópsia hepática antes de iniciar o tratamento, em todos os doentes com ano-

malias dos testes laboratoriais hepáticos. Nos doentes sem anomalias da função hepática, deve realizar-se biópsia após a administração de 3-4 gr do fármaco. Se os achados da biópsia são anormais, esta deve ser repetida a intervalos curtos.

Valproato.

Este fármaco deve ser evitado nos doentes com defeitos metabólicos conhecidos ou suspeitados. A monitorização deve ser clínica e laboratorial (provas hepáticas), com ritmo mensal durante os primeiros seis meses de tratamento.

7. TERAPÊUTICA

A – DIAGNÓSTICO PRECOCE

O diagnóstico precoce é o ponto essencial na terapêutica da hepatopatia por drogas, sendo de considerar os seguintes aspectos:

- Diagnóstico diferencial com outras hepatopatias
- Estabelecer uma relação temporal de causalidade
- Recorrência da hepatopatia após reintrodução do fármaco
- Níveis plasmáticos das drogas e testes laboratoriais hepáticos

Para toxinas dose dependentes, a determinação do nível sanguíneo de uma droga pode auxiliar no diagnóstico. Citem-se a título de exemplo, as mensurações plasmáticas do acetaminofeno, ciclosporina e salicilatos.

Biópsia hepática

Embora a biópsia hepática tenha indicações limitadas na formulação do diagnóstico de hepatotoxicidade por drogas, pode ser útil em certas situações específicas, nomeadamente após a transplantação hepática ou quando é muito importante para o doente a continuação do medicamento

Auto-anticorpos

A presença de auto-anticorpos pode sugerir o diagnóstico de hepatotoxicidade por drogas. Há vários fármacos correntemente associados com a presença de auto-anticorpos que, no entanto, não são específicos de hepatopatia induzida por drogas: é o caso da a-metildopa, da nitrofurantoína, da minociclina, do diclofenac e da papaverina, que podem originar quadros de hepatite crónica. Por outro lado, nas hepatites agudas por halotano ou acetaminofeno, podemos também detectar auto-anticorpos.

B – TERAPÊUTICA DA INGESTÃO AGUDA

A primeira medida no tratamento de uma ingestão aguda é tentar minimizar a agressão hepática pela droga. A lavagem gástrica é uma medida benéfica.

A administração repetida de carvão activado revelou-se benéfica na intoxicação pelo acetaminofeno.

Na intoxicação por cogumelos, dado que a principal toxina implicada, a α -amanitina, é submetida a intensa recirculação entero-hepática, recomenda-se a administração de carvão activado e de catarse salina.

Têm sido recomendados alguns antídotos específicos após intoxicação aguda. O melhor sucedido é a N-acetilcisteína na intoxicação pelo paracetamol. A desferoxamina é recomendada na ingestão acidental de suplementos de ferro, embora ainda não se encontre suficientemente documentado o seu benefício. No tocante ao envenenamento por cogumelos, propõem alguns autores a administração de silibinina (4-5 mgr/kg/dia) e penicilina G (0.5 – 1 milhão U/dia).

C – CORTICOTERÁPIA

Existem vários relatos na literatura do benefício clínico após a eliminação da droga e a instituição de corticoterapia. No entanto, é difícil de estabelecer se nesses casos a adição de corticóides conferiu alguma vantagem. Provavelmente as indicações mais aceites para a corticoterapia são os casos de hepatite crónica severa ou de hepatite alérgica.

D – TRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA

A apresentação clínica mais letal da hepatotoxicidade por drogas é a insuficiência hepática fulminante. Numa revisão de 1993, o National Digestive Diseases Advisory Board dos E.U.A. reportou que 10% das crianças e 16% dos adultos submetidos a transplantação hepática, tinha insuficiência hepática fulminante em crianças e 5% em adultos.

No âmbito da insuficiência hepática tem um “timing” próprio de realização para a obtenção dos melhores resultados. Se os critérios recomendados forem satisfeitos, a sobrevida ao fim de um ano, no caso de intoxicação pelo paracetamol, ultrapassa os 80%. É bastante inferior a percentagem de sobrevida pós-transplantação, nas situações de hepatite fulminante provocadas por outras drogas.

REFERÊNCIAS

- **Zimmerman HJ.** *Drug-induced liver disease.* In: Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver* (8th Ed.). Lippincott-Raven; 1999: 973-1064.
- **Krähenbühl S, Reichen J.** *Drug hepatotoxicity.* In: Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease. Diagnosis and Management.* Churchill Livingstone; 2000: 294-309.
- **DeLeve LD, Kaplowitz N.** *Prevention and therapy of drug-induced hepatic injury.* In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders.* W.B.Saunders Co., 2000: 334-348.
- **Kaplowitz N.** *Drug metabolism and hepatotoxicity.* In: Kaplowitz N, ed. *Liver and Biliary Diseases.* William & Wilkins; 1992: 82-97.
- **Bircher J.** *Criteria for the diagnosis of the adverse drug reactions.* *Baillière's Clin Gastroenterol*; 1988, 2(2): 259-262.
- **Larrey D & Erlinger S.** *Drug-induced cholestasis.* *Baillière's Clin Gastroenterol*; 1988, 2(2): 423-452.
- **Zimmerman HJ, Ishak KG.** *General aspects of drug-induced liver disease.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 739-758.
- **Ishak KG, Zimmerman HJ.** *Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24 (4): 759-786.
- **DeLeve LD, Kaplowitz N.** *Mechanisms of drug-induced liver disease.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 787-810.
- **Watkins PB, Fontana RJ.** *Genetic predisposition to drug-induced liver disease.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 811-838.
- **Styrt B, Freiman JP.** *Hepatotoxicity of antiviral agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 839-852.
- **Holt C, Csete M, Martin P.** *Hepatotoxicity of anaesthetics and other central nervous system drugs.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 853-874.
- **Fry SW, Seeff LB.** *Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 875-906.
- **Lee MW, Lahoti S.** *Hepatotoxicity of anti-cholesterol, cardiovascular and endocrine drugs and hormonal agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 907-922.
- **Reedy KR, Schiff ER.** *Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal and antiparasitic agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 923-936.
- **Lewis JH, Bashir RM.** *Hepatotoxicity of drugs used in the treatment of gastrointestinal disorders.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 937-968.
- **King PD, Perry MC.** *Hepatotoxicity of chemotherapeutic and oncologic agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 969-990.
- **Kowdley KV, Keefe EB.** *Hepatotoxicity of transplant immunosuppressive agents.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 991-1002.
- **Bashir RM, Lipman TO.** *Hepatobiliary toxicity of the total parenteral nutrition in adults.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 1003-1026.
- **Zimmerman HJ, Lewis JH.** *Chemical and toxin-induced hepatotoxicity.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 1027-1046.
- **Speeg KV, Bay MK.** *Prevention and treatment of drug-induced liver disease.* *Gastroenterol Clin N Am*; 1995, 24(4): 1047-1064.
- **Mallat A.** *Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge.* *Gastroenterol Clin Biol*; 1999, 23: 906-914.
- **Danan G.** *Définitions et critères d'imputation des atteintes hépatiques aiguës médicamenteuses.* *Gastroenterol Clin Biol*; 1993, 17: H18-21.
- **Beaune PH, Lecoeur S.** *Immunotoxicology of the liver: adverse reactions to drugs.* *J Hepatology*; 1997, 26 (suppl.2): 37-42.
- **Stricker BHC.** *Drug-induced hepatic injury.* 2nd Ed. Amsterdam, Elsevier; 1992.
- **Larrey D, Michel H.** *Pathologie biliaire due aux médicaments.* *Gastroenterol Clin Biol*; 1993, 17: H59-65.
- **Berson A, Fromenty B, Letteron P, et al.** *Rôle des mitochondries dans l'hépatotoxicité des médicaments.* *Gastroenterol Clin Biol*; 1998, 22: 59-72.
- **Pham BN, Bemuau J, Durand F, Sauvanet A, Degott C, Prin L, Janin A.** *Eotaxin expression and eosinophil infiltrate in the liver of patients with drug-induced liver disease.* *J Hepatol.* 2001 Apr;34(4):537-47.
- **Rodes J, Bruguera M.** *The uses of error: iatrogenic hepatitis.* *Lancet.* 2001 Mar 10;357(9258):791.
- **Bechtel YC, Lelouet H, Brientini MP, David-Laroche M, Miguet JP, Paintaud G, Bechtel PR.** *Caffeine metabolism differences in acute hepatitis of viral and drug origin.* *Thérapie.* 2000 Sep-Oct;55(5):619-27.
- **Conforti A, Leone R, Ghiotto E, Velo G, Moretti U, Venegoni M, Bissoli F.** *Spontaneous reporting of drug-related hepatic reactions from two Italian regions (Lombardy and Veneto).* *Dig Liver Dis.* 2000 Nov;32(8):716-23.
- **Luster MI, Simeonova PP, Gallucci RM, Matheson JM, Yucesoy B.** *Immunotoxicology: role of inflammation in chemical-induced hepatotoxicity.* *Int J Immunopharmacol.* 2000 Dec;22(12):1143-7.
- **Chitturi S, Farrell GC.** *Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem.* *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Oct;15(10):1093-9.
- **Casini A.** *Alcohol-induced fatty liver and inflammation: where do Kupffer cells act?* *J Hepatol.* 2000 Jun;32(6):1026-30.
- **Shah RR.** *Drug-induced hepatotoxicity: pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction.* *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1999 Nov;18(4):181-233.
- **Schenker S, Martin RR, Hoyumpa AM.** *Antecedent liver disease and drug toxicity.* *J Hepatol.* 1999 Dec;31(6):1098-105.
- **Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA.** *Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers.* *Liver.* 1999 Aug;19(4):299-304.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXVI

CIRROSE HEPÁTICA

1. Conceito
2. Classificação
3. Patomorfologia
4. Patofisiologia
5. Clínica
6. Diagnóstico
7. Tratamento
8. Prognóstico

1. CONCEITO

Doença hepática crônica caracterizada por fenômenos de destruição e regeneração das células parenquimatosas, e em que um aumento difuso do tecido conectivo induziu a desorganização da arquitetura lobular e vascular do fígado. De uma forma mais simples, a cirrose pode definir-se como um processo de fibrose difusa associada a nódulos parenquimatosos. A fibrose resulta sobretudo da formação de novas fibras de colagénio, sendo geralmente considerada um consequência da necrose hepatocelular. A necrose é por isso incluída por alguns autores na definição da cirrose, mas não é necessariamente evidente nos estádios mais avançados da doença. Os nódulos do fígado cirrótico representam o parênquima sobrevivente mas estruturalmente alterado, variando muito nas dimensões e no aspecto.

Esta definição distingue a cirrose de outras hepatopatias que podem evidenciar a formação de nódulos ou de fibrose, mas não simultaneamente os dois padrões lesionais. É o caso, na primeira hipótese, da hiperplasia nodular regenerativa; e da esquistossomíase, na segunda hipótese.

2. CLASSIFICAÇÃO

A – MORFOLÓGICA

Cirrose micronodular – caracterizada por nódulos uniformes com menos de 3 mm de diâmetro: álcool, hemocromatose, obstrução biliar, “bypass” jejunoileal.

Cirrose macronodular – caracterizada por apresentar nódulos com dimensões superiores a 3 mm de diâmetro: hepatite crônica C e B, deficiência em α_1 -antitripsina, cirrose biliar primária.

Cirrose mista – combinação das duas formas anteriores.

B - ETIOLÓGICA

Este método de classificação é o mais útil clinicamente, na medida em que pode permitir a identificação do agente etiológico mediante a combinação de dados clínicos, bioquímicos, histológicos e epidemiológicos.

A classificação etiológica da cirrose hepática é analisada no quadro seguinte:

CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DA CIRROSE

<p>1. Hepatite viral (B, C, D, ?G)</p> <p>2. Álcool</p> <p>3. Metabólica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatose genética - Doença de Wilson - Deficiência em α1-antitripsina - Fibrose quística - Galactosémia - Porfiria - Outros distúrbios metabólicos <p>4. Doença biliar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstrução biliar extra-hepática - Obstrução biliar intra-hepática - Cirrose biliar primária - Colangite esclerosante primária - Doenças biliares da infância 	<p>5. Obstrução do fluxo venoso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Budd-Chiari - Doença veno-oclusiva - Insuficiência cardíaca direita <p>6. Drogas, toxinas e químicos</p> <p>7. Doenças imunológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hepatite auto-imune <p>8. Miscelânea</p> <ul style="list-style-type: none"> - Outras infecções (sífilis, esquistossomíase) - Sarcoidose - Esteatohepatite não alcoólica - "Bypass" jejuno-ileal - Hipervitaminose A - Criptogénica
---	--

COMENTÁRIOS

A cirrose hepática tem uma incidência global de 200 a 300 casos por 100.000 habitantes, sendo mais frequente no homem do que na mulher. As diferenças geográficas na sua prevalência são motivadas pelos padrões de consumo de álcool e pela incidência de hepatites virais, as duas causas mais comuns desta doença.

Nos países ocidentais industrializados, o consumo crónico de álcool é a causa mais frequente de cirrose hepática (pelo menos 50%).

Nos países em desenvolvimento, a hepatite viral crónica (hepatite B isolada ou associada à hepatite D) é a causa mais comum de cirrose. A progressão da hepatite B aguda para hepatite crónica ocorre em cerca de 10% dos doentes, mas só 2-3% desenvolvem cirrose. Quanto à hepatite C, evolui muito mais frequentemente para a cronicidade, estimando-se que 25-50% dos doentes desenvolvem quadros de cirrose ao fim de 7 anos.

Nos doentes com distúrbios metabólicos do fígado, a cirrose desenvolve-se frequentemente na infância, mas pode surgir também em idade adulta.

A hepatite auto-imune concorre em menos de 10% para todos os casos de cirrose hepática.

A cirrose biliar pode resultar quer de formas primárias de colangite crónica, como sucede na cirrose biliar primária ou na colangite esclerosante, quer da obstrução biliar secundária crónica, designadamente em situações de atresia biliar ou de estenoses benignas dos ductos biliares.

A cirrose hepática pode ser induzida também por drogas (por ex. metotrexato e amiodarona) ou toxinas (por ex. tetracloreto de carbono ou dimetilnitrosaminas).

A insuficiência cardíaca direita de longa evolução (por ex. pericardite constrictiva ou insuficiência severa da tricúspida) e a obstrução crônica do fluxo hepatovenoso (síndrome de Budd-Chiari), determinam congestão sinusoidal severa, com hipóxia tissular e necrose hepatocitária. Finalmente, pode surgir um processo de cirrose.

Em 10-30% dos casos de cirrose hepática, dependente das zonas geográficas do globo, a causa da doença é desconhecida. É a chamada cirrose criptogénica.

3. PATOMORFOLOGIA

A biópsia hepática constitui o melhor método de diagnóstico da cirrose hepática.

Critérios definitivos de diagnóstico:

Nódulos parenquimatosos rodeados inteiramente por tecido fibroso.

Pontes fibrosas centro-portais. Septos fibrosos entre os espaços porta ou entre vénulas centrais são observados em condições pré-cirróticas.

Critérios sugestivos de cirrose:

Fragmentação do retalho da biópsia.

Tecido conectivo rodeando mais de metade da circunferência do fragmento parenquimatoso.

Septos fibrosos estendendo-se dos espaços porta para o parênquima, sem atingir as veias centrais.

Disposição concêntrica das lâminas hepáticas, particularmente na periferia dos fragmentos parenquimatosos.

Variações no grau de actividade regenerativa dos hepatócitos e compressão do tecido hepático adjacente.

Variações entre os nódulos hepatocitários no tocante ao teor em gordura, glicogénio, pigmentos (ferro, cobre, biliar) ou células inflamatórias.

Desproporção entre os espaços porta e as veias centrais, com redução no número, ausência ou hipoplasia daqueles, e aumento no número destas.

Uma vez estabelecido o diagnóstico histológico de cirrose, o anatomopatologista procura facultar outros dados de grande importância:

Sugestões etiológicas:

Padrão global da fibrose, presença do AgHBs, ferro, cobre, glóbulos de α_1 -antitripsina, fibrose concêntrica periductal, lesões dos ductos biliares, granulomas, esteatose, esclerose hialina central, oclusão venosa, agregados linfóides ou folículos, redução dos ductos biliares, etc.

Grau de actividade e progressão:

Severidade da necrose hepatocelular, piecemeal necrosis, necrose confluyente ou multilobular, inflamação, fibrose progressiva invadindo o parênquima.

Extensão das alterações hepatocitárias/complicações:

Lesão celular, necrose, esteatose, colestase.

Lesões pré-neoplásicas:

Nódulos hiperplásicos e adenomatosos, nódulos macroregenerativos, hepatócitos displásicos.

4. PATOFISIOLOGIA

A fibrogénese é iniciada pela lesão hepatocitária crónica (induzida por vírus, tóxicos ou agentes metabólicos), induzindo a proliferação de células inflamatórias sanguíneas, de células de Kupffer e de plaquetas, com subsequente libertação de citocinas e de factores do crescimento. Postula-se que as células de Ito (células estreladas ou lipócitos) são o primeiro alvo da estimulação inflamatória. As células de Ito proliferam, transformam-se em miofibroblastos e sintetizam grande quantidade de componentes do tecido conectivo (colagénio, fibronectina, tenascina, undulina, laminina, proteoglicanos, etc).

Pensa-se que a TGF- β - transforming growth factor beta – é a principal citocina fibrogénica durante o processo de fibrogénese hepática. Esta citocina estimula a síntese da matriz pelas células de Ito e interage com o factor epidérmico do crescimento elaborado nas plaquetas. É também de crucial importância para a fibrogénese hepática, uma alteração na degradação da matriz mediada por uma complexa interacção de diferentes metaloproteinases.

Importa também sublinhar, que um dos eventos iniciais da fibrogénese é a acumulação subendotelial de colagénio, a chamada “capilarização” dos sinusóides que tem lugar nos espaços de Disse e impede as trocas metabólicas com os hepatócitos. O desenvolvimento de septos fibrosos centro-portais, porto-portais e centro-centrais induz a formação de nódulos de regeneração, que representam tecido normal rodeado de uma carapaça fibrosa.

5. CLÍNICA

O espectro clínico da cirrose hepática é muito amplo, desde situações clinicamente

silenciosas até formas muito exuberantes. São os seguintes os sintomas que podem ser tradução de uma cirrose hepática:

Sintomas gerais

Fadiga, anorexia, mal-estar, emagrecimento, febre e atrofia muscular.

Sintomas gastrointestinais

Hipertrofia das parótidas, diarreia, litíase biliar, hemorragia digestiva.

Achados hematológicos

Anemia (deficiência em folato, hemolítica, esplenomegália), trombocitopenia, leucopenia, discrasia sanguínea, coagulação vascular disseminada, hemossiderose.

Alterações pulmonares

Redução na saturação do oxigênio, alteração nas relações ventilação-perfusão, hiperventilação, redução na capacidade de difusão pulmonar, hidrotórax hepático, usualmente à direita (70%), síndrome hepatopulmonar (tríade de hepatopatia, aumento no gradiente alvéolo-arterial durante a respiração do ambiente e evidência de dilatações vasculares intrapulmonares. Esta síndrome caracteriza-se por dispneia, platipneia, ortodeoxia, dedos em baqueta de tambor e hipoxemia severa).

Alterações cardíacas

Circulação hiperdinâmica.

Alterações renais

Hiperaldosteronismo secundário (que induz retenção de sódio e água), glomerulosclerose hepática, acidose tubular renal, síndrome hepatorenal.

Alterações endócrinas

Hipogonadismo (no homem: perda da libido, atrofia testicular, impotência, redução na produção de testosterona; na mulher: infertilidade, dismenorria).

Feminização (por ação dos estrogênios): aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, rarefação pilosa e distribuição feminina da pilosidade púbica (no homem).

Diabetes.

Níveis elevados das hormonas paratiroideias (por hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário?).

Alterações neurológicas

Encefalopatia hepática.

Neuropatia periférica.

Alterações músculo-esqueléticas

Redução das massas musculares, osteoartropatia hipertrófica (sinovite, periostite e “clubbing”), osteodistrofia hepática, hérnia umbilical, espasmos musculares.

Alterações dermatológicas

Aranhas vasculares, eritema palmar, contractura de Dupuytren, alterações ungueais, icterícia, púrpura, circulação venosa colateral, língua despapilada, anel de Kaiser-Fleischer (córnea).

Complicações potenciais (ver capítulos respectivos)

Hipertensão portal.

Ascite.

Peritonite bacteriana espontânea.

Encefalopatia hepática.

Síndrome hepatorenal.

Carcinoma hepatocelular.

6. DIAGNÓSTICO

A – EXAME FÍSICO

Sinais de doença hepática crônica e/ou cirrose

Aranhas vasculares (spider nevi).

Eritema palmar.

Contractura de Dupuytren.

Ginecomastia.

Atrofia testicular.

Sinais de hipertensão portal

Ascite.

Esplenomegália.

Caput medusae.

Evidência de circulação hiperdinâmica (por ex. taquicardia em repouso).

Sinais de encefalopatia hepática

Confusão.

Fetor hepaticus.

Asterixis.

Outros sinais

Icterícia.
Hipertrofia das parótidas.
Rarefacção pilosa (tórax e axilas).

B – AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Testes de necrose hepática

Transaminases (oxalacética e pirúvica).
Desidrogenase láctica (LDH).

Testes de colestase

Fosfatase alcalina.
Bilirrubinémia total e fracionada.
ΓGT (gamaglutamiltranspeptidase).
5-nucleotidase.

Testes da função de síntese

Albuminémia.
Tempo de protrombina.

Outros testes especiais

Serologia da hepatite viral.
Siderémia, saturação da transferina, ferritinémia.
Ceruloplasmina sérica.
Perfil de α1-antitripsina.
Imunoglobulinas séricas.
Auto-anticorpos: anti-nuclear, anti-músculo liso, anti-LKM, anti-mitocondriais.
α-fetoproteína (rastreamento do hepatocarcinoma).

C – IMAGIOLOGIA

Ultrasonografia abdominal

Exame não invasivo, relativamente barato.
Pode detectar facilmente ascite, dilatação biliar, massa hepática.
A US com Doppler pode avaliar o fluxo nas veias porta e hepáticas.

Tomografia computadorizada (TC)

Exame não invasivo, mais caro.
Os achados na cirrose são inespecíficos.
Pode ser útil no diagnóstico da hemocromatose (aumento na densidade hepática).

Ressonância magnética (RM)

Exame não invasivo, caro.

Excelente para avaliação de lesões hepáticas suspeitas.

Provavelmente mais fiável do que a US com Doppler.

Excelente para avaliar a sobrecarga em ferro.

A colangiografia por RM é um exame promissor na visualização da árvore biliar.

D – BIÓPSIA HEPÁTICA

O exame “gold standard” para o diagnóstico da cirrose.

Usualmente realizado por via percutânea.

Exame de relativamente baixo risco.

Complicações: hemorragia, perfuração e pneumotórax.

7. TRATAMENTO

Em certas situações recomendam-se medidas terapêuticas específicas:

Flebotomias na hemocromatose.

D-penicilamina na doença de Wilson.

Abstinência alcoólica na cirrose alcoólica.

Agentes antivirais (por ex. a-interferão) nos processos induzidos por certos vírus.

Na maioria dos casos, a abordagem terapêutica incide nas complicações da cirrose hepática (ver capítulos respectivos).

Em doentes seleccionados (por ex. com hepatite crónica B ou C e hemocromatose), recomenda-se o rastreio do hepatocarcinoma, mediante a realização periódica (por ex. cada 6 meses) de ultra-sonografia abdominal associada à mensuração da α -fetoproteína.

Nos estádios avançados de cirrose, a transplantação hepática representa a única esperança de sobrevida.

8. PROGNÓSTICO

Depende do desenvolvimento de complicações relacionadas com a cirrose.

A classificação actualmente mais utilizada para avaliar a sobrevida, é a de Child-Pugh, a seguir discriminada:

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH PARA A CIRROSE			
Parâmetro	Score numérico		
	1	2	3
Ascite	Não	Ligeira	Moderada/Severa
Encefalopatia	Não	Ligeira/Moderada	Moderada/Severa
Bilirrubina (mgr/dl)	< 2.0	2 – 3	>3.0
Albumina (mgr/dl)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Tempo de protrombina (aumento em segundos)	1 – 3	4 – 6	> 6.0
Score numérico total		Classe de Child-Pugh	
5 – 6		A	
7 – 9		B	
10 – 15		C	

Os doentes com cirrose compensada podem ter uma expectativa de vida relativamente longa se não exibirem evidência de descompensação. No doente compensado, a estimativa de sobrevivência aos 10 anos é de 47%, aproximadamente. Essa taxa baixa para 16% aos 5 anos, se ocorre descompensação.

REFERÊNCIAS

- Sherlock S, Doodley J, eds. *Diseases of the liver and biliary system* (10th Ed.). Blackwell Science, 1997.
- Thung SN, Gerber MA, eds. *Liver disorders. Differential diagnosis in pathology*. Igaku-Shoin; 1995.
- Galambos JT, ed. *Cirrhosis*. W.B.Saunders Co., 1979.
- Petrucci CA, Chopra S. *Cirrhosis and portal hypertension: an overview*. In: Friedman LS, Keeffe EB, eds. *Handbook of liver disease*. Churchill Livingstone; 1998: 125-138.
- Bacon BR, Di Bisceglie AM, eds. *Liver Disease. Diagnosis and management*. Churchill Livingstone, 2000.
- Peneda J. *Cirrose hepática alcoólica. Contribuição para o estudo dos álcoois congêneros do etanol na indução da doença*. Tese de Doutoramento. Lisboa, 1988.
- Santos RMC. *Fibrose hepática alcoólica. Contribuição para o estudo do papel do TGF- β* . Tese de Doutoramento. Coimbra, 1995.
- Simão A, Porto A. *A importância da doença hepática crónica em Portugal*. Rev Gastroenterol Cir; 1998, 15: 1-12.
- Porto A, ed. *Álcool e aparelho digestivo*. Permanyer Portugal, 2000.
- Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, et al. *Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores*. J Hepatology; 1998, 28: 439-446.
- Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. *Non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis*. Gastroenterology; 1997, 113: 1609-1616.
- Pilette C, Fort J, Calès P. *Traitement pharmacologique de la fibrose hépatique : bientôt disponible?* Hepato-Gastro; 1998, 5(3): 223-230.
- Martin AM, Tejada M, Ruiz A, et al. *Clinical and prognostic aspects of liver cirrhosis: a study of 231 cases*. Eur J Gastroenterol & Hepatol; 1993, 5: 555-559.
- *Nomenclature des nodules hépatocytaires*. International Working Party. Gastroenterol Clin Biol; 1996, 20: 616-618.
- Borie DC, Miquet JP. *Cirrhose alcoolique et transplantation hépatique : quels critères d'indication?* Gastroenterol Clin Biol; 1999, 23: 171-177.
- Pilette C, Croquet V, Calès P. *Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie*. Gastroenterol Clin Biol; 1999, 23: 557-565.
- Duraud F, Batel P, Bernuau J, et al. *Transplantation hépatique pour cirrhose alcoolique*. Hepato-Gastro; 1998, 5(5): 347-351.
- Corrao G, Arico S, Zamboni A, et al. *Female sex and the risk of liver cirrhosis*. Scand J Gastroenterol; 1997, 32: 1174-1180.
- Pietrangolo A. *Iron, oxidative stress and liver fibrogenesis*. J Hepatology; 1998, 28: 8-13.
- Bruel JM. *Imagerie des nodules sur cirrhose: quels nodules, quelle imagerie, quelle conduite?* Gastroenterol Clin Biol; 1999, 23: 97-100.
- Labadie H, Seror O, Beaugrand M. *Faut-il biopsier les petits nodules sur foie cirrhotique?* Gastroenterol Clin Biol; 1999, 23: 640-643.
- Borzio M, Borzio F, Croce A, et al. *Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis: a prospective study*. Gastroenterology; 1997, 112: 1617-1623.
- Albanis E, Friedman SL. *Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles of therapy*. Clin Liver Disease; 2001, 5(2): 315-334.
- Sterling RK, Fisher RE. *Liver transplantation: living donor, hepatocyte and xenotransplantation*. Clin Liver Disease; 2001, 5(2): 431-460.
- Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. *Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension*. Pharmacol Ther. 2001 Mar;89(3):273-93.
- Hadzke PW. *Cirrhosis of the liver and receptor-mediated function in vascular smooth muscle*. Pharmacol Ther. 2001 Mar;89(3):233-54.
- Blendis L, Wong F. *The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview*. Pharmacol Ther. 2001 Mar;89(3):221-31.
- Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK. *Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease*. Gut. 2001 Aug;49(2):303-8.
- Ramachandran A, Balasubramanian KA. *Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis*. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jun;16(6):607-12.
- MacDonald GA, Bridle KR, Ward PJ, Walker NI, Houghum K, George DK, Smith JL, Powell LW, Crawford DH, Ramm GA. *Lipid peroxidation in hepatic steatosis in humans is associated with hepatic fibrosis and occurs predominantly in acinar zone 3*. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jun;16(6):599-606.
- Valla DC, Degos F. *Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-related cirrhosis: first, eliminate the virus*. J Hepatol. 2001 Apr;34(4):606-9.
- Albanis E, Friedman SL. *Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy*. Clin Liver Dis. 2001 May;5(2):315-34.
- Rambaldi A, Gluud C. *Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis or cirrhosis*. Liver. 2001 Apr;21(2):129-36.
- Hollinger FB. *Factors contributing to the evolution and outcome of cirrhosis in hepatitis C*. Clin Liver Dis. 1999 Nov;3(4):741-55.
- Habib A, Bond WM, Heuman DM. *Long-term management of cirrhosis. Appropriate supportive care is both critical and difficult*. Postgrad Med. 2001 Mar;109(3):101-13.
- Neubauer K, Saille B, Ramadori G. *Liver fibrosis and altered matrix synthesis*. Can J Gastroenterol. 2001 Mar;15(3):187-93.
- Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. *Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis*. Can J Gastroenterol. 2001 Feb;15(2):94-106.
- Schuppan D, Koda M, Bauer M, Hahn EG. *Fibrosis of liver, pancreas and intestine: common mechanisms and clear targets?* Acta Gastroenterol Belg. 2000 Oct-Dec;63(4):366-70.
- Cardenas A, Batailler R, Arroyo V. *Mechanisms of ascites formation*. Clin Liver Dis. 2000 May;4(2):447-65.
- Rockey DC. *The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications*. Clin Liver Dis. 2000 May;4(2):319-55.
- Garcia-Tsao G. *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):726-48.
- Krige JE, Beckingham IJ. *ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: portal hypertension-2. Ascites, encephalopathy, and other conditions*. BMJ. 2001 Feb 17;322(7283):416-8.
- Gerber T, Schomerus H. *Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management*. Drugs. 2000 Dec;60(6):1353-70.
- Haydon GH, Neuberger J. *Liver transplantation of patients in end-stage cirrhosis*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec;14(6):1049-73.
- Uriz J, Cardenas A, Arroyo V. *Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec;14(6):927-43.
- Wu J, Zem MA. *Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis*. J Gastroenterol. 2000;35(9):665-72.
- Fontana RJ, Lok AS. *Lamivudine treatment in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis: for whom and when?* J Hepatol. 2000 Aug;33(2):329-32.
- Krinsky GA, Lee VS. *MR imaging of cirrhotic nodules*. Abdom Imaging. 2000 Sep-Oct;25(5):471-82.
- Ito K, Mitchell DG. *Hepatic morphologic changes in cirrhosis: MR imaging findings*. Abdom Imaging. 2000 Sep-Oct;25(5):456-61.
- Poynard T, Ratzlu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P, Opolon P. *Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance*. Semin Liver Dis. 2000;20(1):47-55.

- Alter HJ, Seeff LB. *Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome.* Semin Liver Dis. 2000;20(1):17-35.
- Crosbie OM, Alexander GJ. *Liver transplantation for hepatitis C virus related cirrhosis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Apr;14(2):307-25.
- Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. *Natural history of HCV infection.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Apr;14(2):211-28.
- Gogel BM, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM, Donahoe A, Glastad K. *Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver.* Oncology (Huntingt). 2000 Jun;14(6 Suppl 3):15-20.
- Ferrell L. *Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems.* Mod Pathol. 2000 Jun;13(6):679-704.
- Rockey DC. *Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy.* Gastroenterology. 2000 Jun;118(6):1261-5.
- Rockey DC. *Hepatic fibrogenesis and hepatitis C.* Semin Gastrointest Dis. 2000 Apr;11(2):69-83.
- Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N. *Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis.* J Gastroenterol. 2000;35 Suppl 12:7-12.
- Zavaglia C, Alroldi A, Pinzello G. *Antiviral therapy of HBV- and HCV-induced liver cirrhosis.* J Clin Gastroenterol. 2000 Apr;30(3):234-41.
- Fujimoto J. *Gene therapy for liver cirrhosis.* J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15 Suppl:D33-6.
- Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Arai M, Maruyama K. *Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis: with special reference to the role of matrix metalloproteinases.* J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15 Suppl:D26-32.
- Butterworth RF. *Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy.* J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):171-80.
- Arroyo V, Jimenez W. *Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem.* J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):157-70.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension.* J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):141-56.
- Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, Lindquist JN, Stefanovic B, Burchardt E, Yamauchi M, Gillan A, Rippe RA. *New aspects of hepatic fibrosis.* J Hepatol. 2000;32(1 Suppl):32-8.
- Benyon RC, Iredale JP. *Is liver fibrosis reversible?* Gut. 2000 Apr;46(4):443-6.
- Pinzani M, Gentilini P. *Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis.* Semin Liver Dis. 1999;19(4):397-410.
- Bonino F, Oliveri F, Colombatto P, Coco B, Mura D, Realdi G, Brunetto MR. *Treatment of patients with chronic hepatitis C and cirrhosis.* J Hepatol. 1999;31 Suppl 1:197-200.
- Salerno F, Angeli P, Bernardi M, Laffi G, Riggio O, Salvagnini M. *Clinical practice guidelines for the management of cirrhotic patients with ascites. Committee on Ascites of the Italian Association for the Study of the Liver.* Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31(7):626-34.
- Navasa M, Fernandez J, Rodes J. *Bacterial infections in liver cirrhosis.* Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31(7):616-25.
- Baffis V, Shrier I, Sherker AH, Szilagyi A. *Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection.* Ann Intern Med. 1999 Nov 2;131(9):696-701.
- Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve WJ. *The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension.* Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:82-8.
- Ruocco V, Psilogenis M, Lo Schiavo A, Wolf R. *Dermatological manifestations of alcoholic cirrhosis.* Clin Dermatol. 1999 Jul-Aug;17(4):463-8.
- Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, Kamath PS. *Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis, and management.* Am J Med. 1999 Sep;107(3):262-7.
- Blonde-Cynober F, Aussel C, Cynober L. *Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research.* Clin Nutr. 1999 Feb;18(1):5-13.
- Li D, Friedman SL. *Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy.* J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jul;14(7):618-33.
- Friedman SL. *Cytokines and fibrogenesis.* Semin Liver Dis. 1999;19(2):129-40.
- Liu H, Lee SS. *Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis.* J Gastroenterol Hepatol. 1999 Jun;14(6):600-8.
- Cabre E, Gassull MA. *Feeding long-chain PUFA to advanced cirrhotics: is it worthwhile?* Nutrition. 1999 Apr;15(4):322-4.
- Laffi G, Marra F. *Complications of cirrhosis: is endothelium guilty?* J Hepatol. 1999 Mar;30(3):532-5.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXVII

HIPERTENSÃO PORTAL

1. Etiopatogénese
2. Colaterais Porto-Sistémicas
3. Avaliação Diagnóstica
4. História Natural e Prognóstico
5. Tratamento

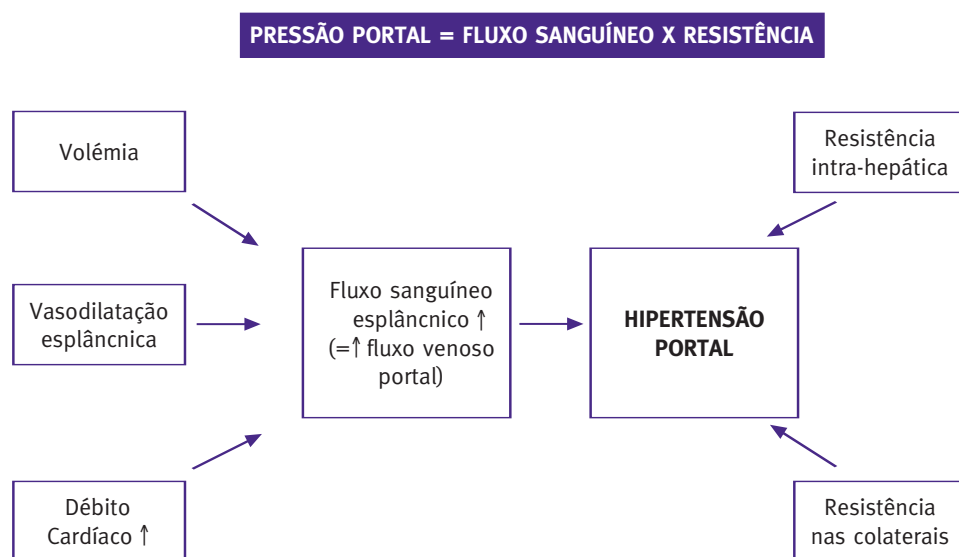
A hipertensão portal é uma síndrome clínica frequente, caracterizada pela elevação patológica da pressão portal. Em condições normais a pressão portal situa-se entre 5-10 mmHg.

A elevação da pressão na veia porta induz a formação de colaterais porto-sistêmicas, que desviam o sangue portal para a circulação sistêmica. Este evento ocasiona vários distúrbios hemodinâmicos, com conseqüente aparecimento de complicações da hipertensão portal.

As principais conseqüências da hipertensão portal são a rotura de varizes esofágicas ou gástricas, a formação de ascite e a encefalopatia hepática.

1. ETIOPATOGENESE

A patogênese da hipertensão portal envolve a interação de vários mecanismos, explicados no gráfico seguinte:



COMENTÁRIOS:

Da análise deste gráfico depreende-se que estão identificados três mecanismos que contribuem, em grau variável, para o desenvolvimento da hipertensão portal:

A – Resistência intra-hepática

No fígado normal, a resistência ao fluxo sanguíneo da porta é mínima, pelo que a

pressão neste sistema permanece baixa (4-8 mmHg) apesar de amplas variações diárias do fluxo. Nas síndromes portais hipertensivas, o aumento da resistência ao fluxo venoso portal pode ter uma localização pré-hepática, pós-hepática ou intra-hepática. Nas duas primeiras hipóteses, ocorre uma obstrução ao influxo sanguíneo portal ou nas veias hepáticas. Quando a resistência é intra-hepática, podem existir zonas preferenciais de obstrução: pré-sinusoidal, sinusoidal e/ou pós-sinusoidal. de acordo com a localização predominante da resistência ao fluxo sanguíneo, é usual aceitar a seguinte classificação etiológica da hipertensão portal:

ETIOLOGIA DA HIPERTENSÃO PORTAL

- **SÍNDROMES DE HIPERTENSÃO PORTAL PRÉ-HEPÁTICA**

- Trombose da veia porta
- Trombose da veia esplênica
- Fístula arterio-venosa esplâncica

- **SÍNDROMES DE HIPERTENSÃO PORTAL INTRA-HEPÁTICA**

- Predominantemente pré-sinusoidal**

- Esquistossomíase
- Cirrose biliar primária
- Hipertensão portal idiopática
- Hiperplasia nodular regenerativa
- Doenças mieloproliferativas
- Doenças granulomatosas (sarcoidose)
- Doença poliquística

- Predominantemente sinusoidal e/ou pós-sinusoidal**

- Cirrose hepática
- Hepatite aguda e fulminante
- Hepatite aguda alcoólica
- Peliose hepática
- Doença veno-oclusiva
- Síndrome de Budd-Chiari

- **SÍNDROMES DE HIPERTENSÃO PORTAL PÓS-HEPÁTICA**

- Obstrução da veia cava inferior
- Insuficiência cardíaca direita
- Pericardite constritiva
- Regurgitação na tricúspide

As alterações morfológicas que ocorrem nas doenças hepáticas crônicas são indiscutivelmente os factores mais importantes na determinação da resistência intra-hepática. No entanto, além desta obstrução mecânica (componente irreversível), postula-se actualmente a intervenção complementar de factores funcionais que induziriam o aumento do tônus vascular, à semelhança do que sucede na hipertensão arterial. Este componente reversível, depende da actividade das células estreladas, estrategicamente localizadas nos sinusóides hepáticos, e que constituem a fonte principal da síntese do colagénio. Estas células podem adquirir propriedades contrácteis, como os mio-

fibroblastos, porque quando activadas contêm filamentos semelhantes à actina e expressam o gene da actina do músculo liso. A regulação destas células dependeria da acção de produtos vasoactivos elaborados no endotélio vascular, designadamente a endotelina (vasoconstritor) e o óxido nítrico (vasodilatador). Na cirrose hepática, por exemplo, existiria um défice de produção do NO e um aumento da resposta às endotelinas, fenómeno que induziria uma elevação acentuada do tônus vascular intra-hepático, que contribuiria para o aumento da resistência ao fluxo sanguíneo.

B – Circulação hiperdinâmica

Além da elevação da resistência hepática, ocorre na hipertensão portal uma situação circulatória hiperdinâmica, traduzida na elevação do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular sistémica e aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico. Os dois principais mecanismos que contribuem para a circulação hiperdinâmica são: a vasodilatação sistémica e a expansão do volume plasmático.

A vasodilatação periférica que caracteriza a hipertensão portal é induzida por três mecanismos:

- Aumento de vasodilatadores em circulação, designadamente a glucagina.

- Aumento da produção endotelial de vasodilatadores locais, nomeadamente o óxido nítrico e prostaglandinas.

- Diminuição da resposta a vasoconstritores.

Além da vasodilatação periférica, a expansão do volume plasmático é outro factor principal na indução do estado de circulação hiperdinâmica. Postula-se que a dilatação dos vasos sistémicos e esplâncnicos induziria a redução da volémia arterial central, com subsequente activação compensatória dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona, do simpático e da vasopressina, de que resultaria retenção de sódio e de água e consequente expansão do volume plasmático.

C – Resistência nas colaterais porto-sistémicas

As colaterais porto-sistémicas constituem um mecanismo de descompressão da hipertensão portal. Contudo, a resistência vascular deste leito colateral é ainda maior do que a resistência no fígado normal. Podem contribuir, por isso, para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão portal. Pensa-se que o óxido nítrico é um dos factores importantes no controlo da resistência vascular porto-colateral.

2. ZONAS ANATÓMICAS DE FORMAÇÃO DE COLATERAIS E DE HEMORRAGIA

Varizes

Os principais locais de formação espontânea de colaterais porto-sistêmicas são:

Zonas de junção de epitélios escamosos e colunares. É nestas zonas que se formam as varizes esofagogástricas (junção esofagogástrica) e as varizes anorectais (junção anorectal).

Recanalização da veia umbilical que comunica com plexos para-umbilicais da parede abdominal. Ocasionalmente a irradiação venosa a partir do umbigo assume o aspecto em cabeça de medusa.

No retroperitонеu, as veias das vísceras abdominais contactam a parede abdominal. As colaterais retroperitoneais comunicam frequentemente com a veia renal esquerda.

Locais de cirurgia abdominal prévia ou de trauma intra-abdominal (por ex. varizes em torno de colostomias ou ileostomias).

Outros locais do tracto gastro-intestinal: duodeno, íleo, cego e recto.

Lesões mucosas não varicosas

A gastropatia portal hipertensiva é uma manifestação característica da hipertensão portal, caracterizada pela existência de ectasias venosas e capilares na mucosa e sub-mucosa do estômago, associadas a discreta actividade inflamatória. Esta lesão tem sido descrita, mais raramente, no cólon e noutras áreas do tubo digestivo. Pode apresentar vários graus de severidade, contribuindo em percentagens de 8-20% para todos os casos de hemorragia aguda em doentes com hipertensão portal. É também uma importante fonte de perdas crónicas de sangue.

3. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

São os seguintes os métodos de avaliação da hipertensão portal:

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTAL	
Avaliação	Métodos
<ul style="list-style-type: none">• Avaliação não invasiva• Avaliação hemodinâmica• Estudos hemodinâmicos farmacológicos	<ul style="list-style-type: none">Sinais físicosEndoscopia digestivaUltra-sonografia com DopplerGradiente de pressão venosa hepáticaHemodinâmica sistêmica e pulmonarPressão na varizFluxo sanguíneo na azigosFluxo sanguíneo hepáticoFluxo sanguíneo renalEcoendoscopiaOutras técnicas de imagem

SINAIS FÍSICOS

Esplenomegália.

É frequente, mas nem sempre presente. A única consequência da esplenomegália é o hiperesplenismo, frequentemente com trombocitopenia e neutropenia. No contexto da hipertensão com esplenomegália, a citopenia pode ter outras causas: deficiência em folato, hemorragia digestiva, hemólise ou toxicidade por fármacos. Pode ser facilmente diagnosticada por ecografia.

Circulação venosa colateral.

Pode ser visualizada na zona umbilical (caput medusae) e entre esta e o apêndice xifóide, por vezes com um sopro audível (síndrome de Cruveilhier-Baumgarten).

Estigmas de cirrose hepática (icterícia, aranhas vasculares, eritema palmar, feto hepaticus, encefalopatia, ascite, etc.).

Processos hemorroidários.

AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA

Endoscopia digestiva alta.

É essencial na avaliação da hipertensão portal. Pode detectar as três principais lesões responsáveis por hemorragia gastro-esofágica na hipertensão portal: varizes gastro-esofágicas, gastropatia hipertensiva e ectasias vasculares antrais. A presença de varizes esofágicas é considerada patognomónica de hipertensão portal. A dimensão das varizes e a existência de anomalias nas suas paredes são considerados factores pre-dizentes de risco de hemorragia.

Ecoendoscopia.

Pode ser útil na definição das varizes gástricas, e de veias peri-esofágicas e peri-gástricas. Também pode visualizar veias perfurantes e a veia ázigos. Pode constituir um precioso auxiliar na terapêutica endoscópica.

AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

Estudo da pressão venosa portal e hepática.

A mensuração do gradiente de pressão portal (diferença entre a pressão venosa portal e a veia cava inferior) é utilizada para definir a presença de hipertensão portal. No indivíduo normal em repouso e em jejum, a pressão portal situa-se entre 5-10 mmHg e o gradiente de pressão está abaixo de 5 mmHg. Actualmente, o método mais reco-

mentado é a obtenção do registo de pressões mediante a cateterização da jugular interna, da femural ou da humeral, com anestesia local. Sob controlo fluoroscópico, o catéter é avançado até uma veia hepática, registando-se a pressão após a oclusão de uma pequena vénula hepática (pressão venosa hepática bloqueada ou ocluída). Retira-se seguidamente o catéter, cerca de 5 cm, para uma posição livre, e regista-se de novo o valor da pressão. A diferença entre esses dois valores tensionais corresponde ao gradiente de pressão venosa hepática, que em condições normais se situa entre 1-4 mmHg. Em doentes com cirrose, esse gradiente encontra-se elevado, situando-se usualmente entre 8-30 mmHg. Estudos recentes sublinharam o valor prognóstico da mensuração deste gradiente no doente cirrótico, considerando-se que é um factor independente de risco de hemorragia e mortalidade. Para muitos autores, valores desse gradiente inferiores a 12 mmHg indicam que o risco de rotura de varizes é diminuto.

Estudo da pressão na variz.

Pode avaliar-se por punção directa (método agressivo e com risco), ou mediante dispositivos pneumáticos adaptados à parede da variz e conectados a um equipamento manométrico. Este último é um método promissor, se bem que ainda em fase experimental.

Hemodinâmica sistémica e pulmonar.

Em certos casos é útil a mensuração do débito cardíaco e das pressões pulmonares, mediante a utilização de um catéter de Swan-ganz. O diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, uma possível complicação da hipertensão portal, necessita deste estudo hemodinâmico.

Estudo do fluxo na veia ázigos.

É o melhor método hemodinâmico para avaliar a circulação colateral porto-sistémica superior. Utiliza-se designadamente na avaliação dos efeitos da terapêutica farmacológica, mediante métodos de termodiluição contínua.

SONOGRAFIA DOPPLER

Trata-se de um exame de grande valimento no contexto da hipertensão portal, sendo utilizado com três finalidades principais:

Diagnóstico da hipertensão portal.

Possibilita o estudo do calibre da veia porta, direcção do fluxo, análise da mesentérica superior e das veias esplénicas, detecção de colaterais e respectivo fluxo, e avaliação quantitativa da veia porta (velocidade média e volume do fluxo portal, índice de congestão).

Definição da causa da hipertensão portal.

Pode ter um importante papel na identificação da localização e natureza da obstrução: extra-hepática, intra-hepática ou supra-hepática.

Estudo das complicações da hipertensão portal.

Tem sido documentado o seu interesse na avaliação do risco de primeira hemorragia por rotura de varizes, e também de recorrência hemorrágica.

COMENTÁRIOS

Actualmente considera-se clinicamente significativa a hipertensão portal definida pelo aumento do gradiente de pressão portal acima de 10 mmHg.

Também se considera clinicamente significativa a hipertensão portal associada a varizes, hemorragia por varizes e/ou ascite.

Todos os doentes com cirrose hepática devem ser submetidos a exame endoscópico para pesquisa de varizes.

São considerados indicadores fiáveis de hipertensão portal clinicamente significativa, a mensuração do gradiente tensional portal e a avaliação endoscópica das varizes esofagogástricas.

No doente compensado sem varizes, deve realizar-se exame endoscópico com intervalos de 2-3 anos, para avaliar o desenvolvimento das varizes.

No doente compensado com varizes pequenas, a endoscopia deve realizar-se com intervalos de 1-2 anos para estudar a sua progressão.

A mensuração do gradiente de pressão venosa hepática é o único parâmetro presentemente fiável para monitorizar tratamentos farmacológicos.

Consideram-se promissores os estudos da medição da pressão na variz e os dados da sonografia Doppler.

4. HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO DA HEMORRAGIA POR VARIZES**DETERMINANTES DO EPISÓDIO HEMORRÁGICO**

Não se encontram ainda totalmente esclarecidos os mecanismos que determinam a rotura de varizes esofágicas. A hipótese da “corrosão” pelo refluxo de suco gástrico, inicialmente defendida, deu lugar à teoria da “explosão”, segundo a qual o evento

chave é o aumento na tensão da parede elástica da variz até um nível crítico que condiciona a rotura explosiva do vaso. A tensão da parede (T) numa variz varia em função da pressão transmural (PT), do raio do vaso (r) e da espessura da parede (e), de acordo com a conhecida lei de Laplace:

$$T = PT \times r/e$$

A tensão da parede T resiste à força expansora $PT \times r/e$, mas quando esta excede aquela, a rotura ocorre.

Os estudos até agora realizados, indicam que os factores a seguir discriminados são,

DETERMINANTES DA ROTURA DE VARIZES

- **Factores locais**
 - Dimensão e localização das varizes
 - Espessura da parede da variz
 - Presença de sinais vermelhos no rolho varicoso: estrias, máculas e hematócistos
- **Factores hemodinâmicos**
 - Gradiente de pressão venosa portal > 12 mmHg
 - Pressão na variz
 - Volémia (?)
 - Fluxo sanguíneo colateral (?)
 - Pressão intra-abdominal (?)
- **Severidade da doença (grau de Child)**
- **Outros**
 - Salicilatos e AINE's
 - Consumo de álcool (?)

com maior ou menor certeza, determinantes na rotura da variz:

Relativamente às varizes gástricas, quer isoladas ou em continuidade com as varizes esofágicas, evidenciam um risco particularmente elevado de rotura.

Nos doentes com gastropatia portal hipertensiva, a hemorragia ocorre mais frequentemente nas formas severas. Apontam-se estimativas de 35% de hemorragias crónicas ou discretas em doentes com gastropatia moderada, versus 90% nos que padecem de gastropatia severa. Nestes, a hemorragia pode ser aguda em 60% dos casos.

HISTÓRIA NATURAL DA HEMORRAGIA POR VARIZES

As varizes gastroesofágicas desenvolvem-se em 50-60% dos doentes com cirrose, e em cerca de 30% destes doentes ocorre um episódio de hemorragia por rotura de varizes dentro de 2 anos após o diagnóstico.

O maior risco de um episódio hemorrágico inicial acontece dentro de 6-12 meses após a descoberta das varizes. Após este período, se o doente não sangrou, o risco hemorrágico tende a diminuir.

Após um episódio de rotura de varizes, o risco de recorrência hemorrágica é particularmente elevado – cerca de 60-70% ao longo de um período de 24 meses. O risco de recorrência é maior, no entanto, dentro de horas ou dias após o episódio index. Esse risco de recidiva hemorrágica precoce aumenta com os seguintes factores: varizes gástricas, trombocitopenia, encefalopatia, cirrose alcoólica, varizes de grandes dimensões, hemorragia activa no acto da endoscopia e elevado gradiente de pressão venosa portal.

A hemorragia por rotura de varizes é a mais séria complicação da hipertensão portal, sendo responsável por cerca de um quinto a um terço de todas as mortes dos doentes cirróticos.

A mortalidade após um episódio agudo situa-se entre 40-70% em várias séries, com uma média de aproximadamente 50% dentro de 6 semanas.

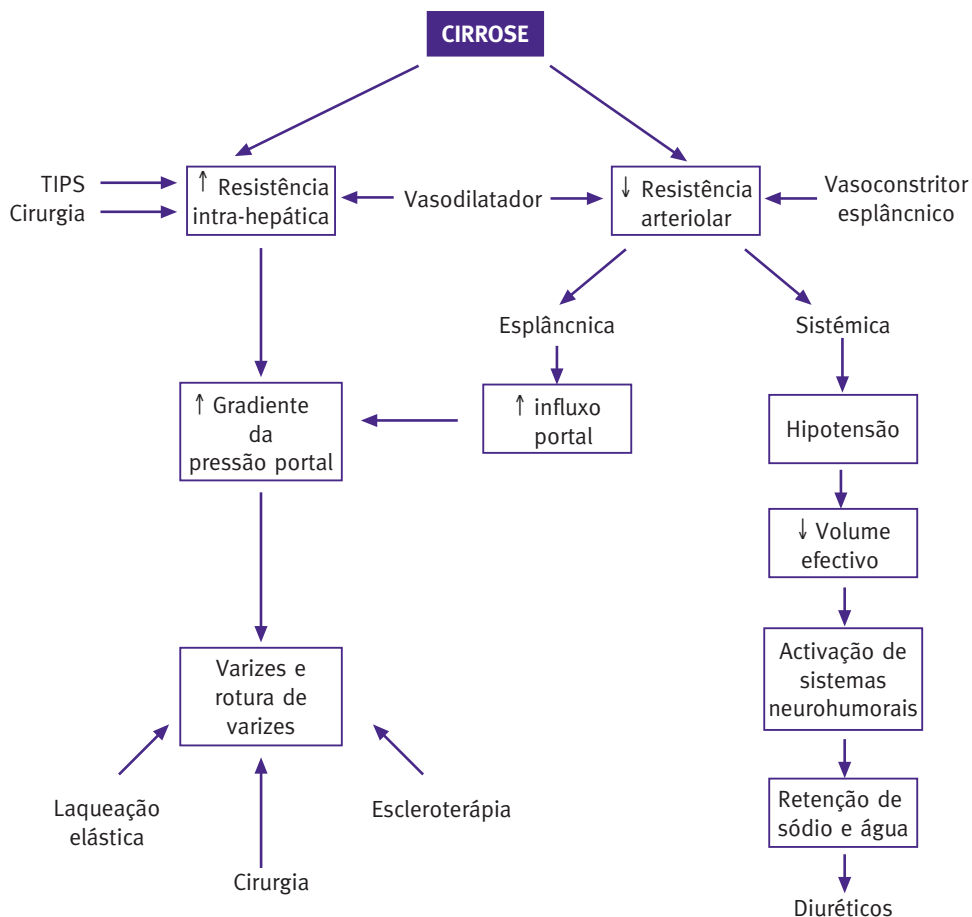
O factor mais determinante de sobrevida é o grau de insuficiência hepática. O prognóstico associado à hemorragia por varizes é geralmente muito melhor nos doentes com boa função hepática, designadamente nos que padecem de trombose da veia porta ou de hipertensão portal idiopática.

No doente cirrótico, o prognóstico é mais reservado na presença de hepatite alcoólica concomitante, carcinoma hepatocelular ou trombose da veia porta.

5. TRATAMENTO DA HEMORRAGIA POR ROTURA DE VARIZES ESOFÁGICAS

A – Fundamentos e opções terapêuticas

Os fundamentos para os diferentes tratamentos opcionais da hemorragia por varizes, encontram-se esquematizados no gráfico seguinte:



COMENTÁRIOS

Os objectivos essenciais no tratamento da hipertensão portal são a prevenção primária, tendo em vista evitar a rotura de varizes ou mesmo, se possível, a sua formação (prevenção pré-primária); o tratamento do episódio agudo; e a prevenção de recorrência hemorrágica (prevenção secundária).

Para a consecução desses objectivos dispomos actualmente de várias armas terapêuticas, que actuam preferencialmente em determinados mecanismos que conduzem à hipertensão portal, como se explicita no quadro acima resumido.

Essas alternativas terapêuticas, utilizadas isoladamente ou em associação, são as seguintes: farmacoterapia, terapêutica endoscópica, TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) ou cirurgia.

Analisemos sumariamente as potencialidades destas opções terapêuticas, antes da apresentação das recomendações práticas finais, relativamente aos objectivos acima definidos.

A – Farmacoterápia

A utilização de fármacos tem em vista a redução da resistência intra-hepática e/ou a diminuição do influxo venoso portal.

Redução da resistência intra-hepática.

O componente vascular reversível é sobretudo resultante do défice de óxido nítrico (NO) na microcirculação hepática. No entanto, como já foi sublinhado neste texto, joga também um papel importante o aumento da sensibilidade a vasoconstritores endógenos. Não admira, por isso, que se tenham experimentado fármacos vasodilatadores que libertam o NO na circulação intra-hepática (por ex. nitratos) e drogas que bloqueiam a actividade adrenérgica (por ex. prazosina, clonidina) ou que bloqueiam a angiotensina (por ex. captopril, losartan, irbesartan), no intuito de reduzir a pressão portal. Embora os resultados no animal de experiência, e mesmo no homem, tenham sido promissores, existem sérias limitações neste tipo de fármacos. Infelizmente, os veno-dilatadores actuam não só na circulação intra-hepática, como seria ideal, mas exercem também efeito vasodilatador sistémico e na circulação porto-colateral, com quadros sintomáticos de hipotensão. Relativamente aos bloqueadores adrenérgicos, podem induzir retenção de sódio, ascite e edema. Os inibidores da angiotensina podem diminuir a clearance da creatinina.

Correcção do aumento do influxo portal.

A terapêutica farmacológica que visa este objectivo, baseia-se na utilização de vasoconstritores esplâncnicos, designadamente os bloqueadores β -adrenérgicos, a somatostatina e o octreótido, que reduzem de forma significativa o gradiente de pressão portal. Uns utilizam-se no contexto da prevenção, e outros no episódio hemorrágico agudo.

Os bloqueadores β -adrenérgicos reduzem o fluxo venoso portal por dois mecanismos: diminuição do débito cardíaco (mediante o bloqueio dos receptores β_1) e vasoconstrição esplâncnica (bloqueio dos receptores β_2). Os bloqueadores β -adrenérgicos não selectivos, designadamente o propranolol, o nadolol e o timolol, utilizam-se na prevenção primária ou secundária. Estudos recentes apontam ainda a sua eventual utilidade na prevenção pré-primária, no sentido de evitar o desenvolvimento de varizes.

A somatostatina e o seu análogo sintético, o octreótido, induzem vasoconstrição esplâncnica e redução transitória da pressão portal quando administrados por via parenteral. Um efeito também comprovado é a redução da hiperémia pós-prandial, que pode ser induzida também pela existência de sangue no estômago. Estes fár-

macos são utilizados essencialmente no episódio agudo, com a finalidade de prevenir a recidiva hemorrágica precoce, muito frequente.

Tem sido advogada e experimentada a associação de vasodilatadores aos b-bloqueantes. Foi demonstrado que a adição de nitratos ao propranolol, aumenta o efeito deste, no tocante à redução do gradiente de pressão portal.

Um regime pobre em sal associado à espironolactona, pode reduzir a pressão portal. No entanto, esta terapêutica tem sido associada a um incremento da actividade plasmática da renina, indicadora de redução no volume sanguíneo efectivo, potencialmente deletéria.

B – Terapêutica endoscópica

Enquanto que a farmacoterápia tem em vista a redução do gradiente de pressão portal, a terapêutica endoscópica visa controlar e obliterar as varizes. Dispomos actualmente de duas técnicas endoscópicas de tratamento: a escleroterápia e a laqueação. A primeira consiste na injeção de um agente esclerosante na variz ou à sua volta, com o objectivo de provocar trombose da variz e/ou inflamação no tecido circundante. A laqueação endoscópica consiste na colocação de anéis elásticos nos cordões varicosos, com o intuito de interromper o fluxo venoso e subsequente desenvolvimento de necrose da mucosa e submucosa, com cicatrização posterior.

A terapêutica endoscópica actua localmente, não tendo influência nos mecanismos patofisiológicos que conduzem à hipertensão portal e à rotura de varizes. Estas podem eventualmente reaparecer após o tratamento.

C – Shunts porto-sistémicos

Pode corrigir-se a hipertensão portal pela criação de uma comunicação entre o sistema porta hipertenso e um sistema venoso de baixa pressão, evitando deste modo o fígado, o local da resistência aumentada.

Esta comunicação pode ser criada cirúrgicamente ou pelo colocação de uma prótese intra-hepática (TIPS). Os shunts porto-sistémicos são usualmente utilizados em situação de recurso, após a falência da farmacoterápia e da terapêutica endoscópica.

B – RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS

No quadro seguinte estão resumidas as propostas actualmente advogadas no tratamento dos vários cenários da hemorragia por varizes:

INDICAÇÃO	TERAPÊUTICA 1ª Linha	TERAPÊUTICA 2ª Linha	TERAPÊUTICA 3ª Linha	TERAPÊUTICA Em avaliação
Profilaxia pré-primária	–	–	–	β-bloqueantes não selectivos
Profilaxia primária	β-bloqueantes não selectivos	Laqueação endoscópica?		β-bloqueantes + nitratos. Laqueação
Episódio agudo	Terapêutica endoscópica + farmacoterápia	TIPS/cirurgia	Tamponamento com balão	
Prevenção secundária	β-bloqueantes ou laqueação	Laqueação + farmacoterápia (β-bloqueantes nitratos)	TIPS/cirurgia	β-bloqueantes + nitratos

COMENTÁRIOS

1 – Profilaxia pré-primária

Encontra-se em fase de investigação a terapêutica profiláctica com β-bloqueantes. Todos os doentes com cirrose devem ser submetidos a exame endoscópico para rastreio de varizes.

As varizes pequenas sem sinais vermelhos evidenciam um risco de recidiva < 10%. Este tipo de varizes raramente regride, embora possa ocorrer esse evento com abstinência alcoólica e melhoria da função hepática.

2 – Profilaxia primária

Baseia-se na administração de propranolol ou nadolol.

A dose de propranolol deve ser individualizada. Inicia-se com 20 mgr cada 12 horas, aumentando ou diminuindo a dose cada 3-4 dias, até que o ritmo cardíaco se reduza em cerca de 25%, não permitindo ritmos abaixo de 55/minuto ou valores de pressão sistólica < 90 mmHg. A dose média administrada é usualmente de 80 mgr/dia (40 mgr 2id). A dose do nadolol, administrada uma vez por dia, é metade da do propranolol.

O propranolol está contra-indicado em doentes com asma, doença obstrutiva pulmonar crónica, estenose aórtica, bloqueio A-V, claudicação intermitente e psicose. Contra-indicações relativas: diabetes mellitus e bradicardia sinusal.

Efeitos adversos do propranolol em administração prolongada (± 15%): dispneia de esforço, espasmo brônquico, insónia, fadiga, impotência e apatia.

O tratamento com propanolol ou nadolol reduz em 50% o risco de primeira hemorragia, e portanto o risco de morte.

Todos os doentes cirróticos com varizes são potenciais candidatos ao tratamento profilático. O tratamento é mandatório em doentes com varizes grandes e com graus B ou C de Child. Essa terapêutica deve ser mantida indefinidamente.

Nos doentes com contra-indicações aos b-bloqueantes, começa a dvogar-se o recurso à laqueação endoscópica.

Não há dados consistentes que suportem a terapêutica combinada na profilaxia primária.

Não há necessidade de controlos endoscópicos regulares em doentes sob terapêutica farmacológica.

O shunt cirúrgico ou o TIPS não têm indicação na profilaxia primária.

3 – Episódio agudo

a – abordagem inicial

A ressuscitação do doente é uma medida crucial, envolvendo:

Estabelecimento de um adequado acesso venoso para reposição de sangue e fluidos.

Sonda nasogástrica para avaliar a severidade da hemorragia e lavar o estômago (para exame endoscópico).

Tratar deficiências da coagulação com plasma fresco, se indicado.

Administrar sangue para estabilização hemodinâmica. Precaução em não induzir hipervolemia, que acentua o risco de recidiva hemorrágica.

Protecção das vias aéreas em doentes com hemorragia maciça ou evidência de encefalopatia hepática. Prevenção desta complicação com lactulose.

Iniciar antibioterapia em doentes potencialmente sépticos, após a obtenção de sangue para culturas ou de paracentese diagnóstica.

O exame endoscópico deve ser realizado logo que o doente se encontre estabilizado (idealmente dentro de 6-12 horas após admissão), especialmente em doentes com hemorragia significativa e com sinais sugestivos de cirrose hepática. Nestes casos, aconselha-se a administração precoce de fármacos vasoactivos (por ex. octreótido).

b – terapêutica endoscópica

Em cerca de 90% dos episódios agudos a escleroterapia consegue sustentar a hemorragia. Se houver recidiva ou hemorragia persistente, deve tentar-se uma segunda sessão de escleroterapia. Nos doentes que continuam a sangrar após duas sessões de

escleroterápia, devemos considerar outras alternativas terapêuticas.

A selecção do agente esclerosante tem escassa influência na eficácia da escleroterápia.

Em 10-20% dos doentes reportam-se complicações sérias deste método, com uma mortalidade associada de cerca de 2%. Complicações descritas: ulceração, perfuração, mediastinite, complicações pulmonares e disfagia.

A laqueação endoscópica tem uma taxa de sucesso comparável à escleroterápia, com menos efeitos secundários. Utilização técnica mais difícil em doentes com hemorragias intensas.

c – terapêutica farmacológica

O uso de fármacos vasoactivos no tratamento do episódio agudo tem várias vantagens:

Pode ser iniciado na urgência hospitalar.

Ao contrário da escleroterápia ou laqueação, baixam a pressão portal.

A administração antes do acto endoscópico pode facilitar a inspecção e a terapêutica endoscópica.

Podem ser particularmente úteis nas varizes gástricas e na gastropatia hipertensiva.

Os agentes farmacológicos correntemente disponíveis são a vasopressina, a nitroglicerina, a terlipressina, a somatostatina e o seu análogo, o octreótido. Este análogo sintético, com um tempo de semi-vida superior à somatostatina, é correntemente utilizado em muitos centros de referência. Utiliza-se por via endovenosa, num bolus inicial de 50 µg seguido de 50 mg/hora, durante 5 dias.

Há evidência clínica do benefício da combinação de terapêutica endoscópica com farmacoterápia: menor incidência de recidiva precoce e menor consumo de unidades de sangue.

d – tamponamento com balão

Pode ser útil como medida temporária após falência das terapêuticas endoscópica e farmacológica, enquanto se aguarda uma alternativa terapêutica para controlo da hemorragia (TIPS ou cirurgia).

Pode ser suficiente a insuflação do balão gástrico, evitando as complicações adicionais do balão esofágico.

As complicações ocorridas dependem sobretudo da experiência da equipa que trata este tipo de situações.

e – tratamento da falência da terapêutica médica

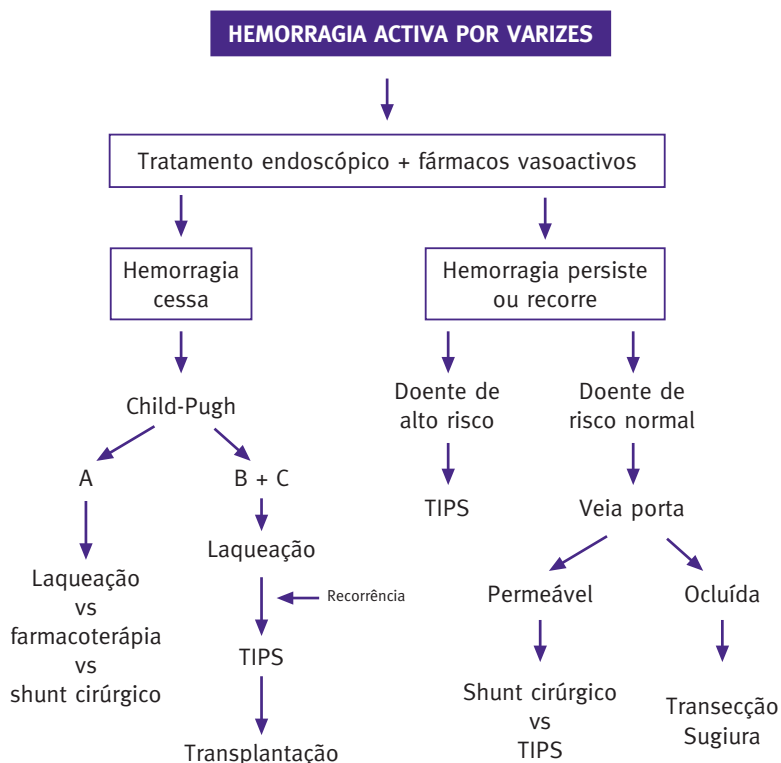
Numa recente conferência de consenso, concluiu-se pela validade da utilização do TIPS na hemorragia aguda por rotura de varizes, nos 10-20% de casos onde falha a terapêutica endoscópica e farmacológica.

Em centros experientes, a colocação de um TIPS é bem sucedida em 90-95% dos doentes, com mortalidade imediata relativamente baixa em comparação com a utilização dos shunts cirúrgicos.

A recorrência hemorrágica e/ou encefalopatia hepática são complicações do processo a médio prazo.

Embora a experiência cirúrgica seja gratificante nalguns centros, a realização de um shunt cirúrgico porto-sistémico não é geralmente recomendado num cenário de episódio agudo. As intervenções de desvascularização (transsecção ou Sugiura) são mais aceites.

O tratamento da hemorragia activa por rotura de varizes, pode esquematizar-se da seguinte forma:



4 – Prevenção secundária

Dada a elevada recorrência após o controlo da hemorragia inicial, recomenda-se que o doente seja submetido a medidas de terapêutica preventiva.

O período de maior risco de recidiva situa-se nos primeiros seis meses e especialmente nas primeiras semanas após o episódio index.

É fundamental que essa terapêutica de prevenção se inicie logo que o episódio hemorrágico agudo tenha sido adequadamente controlado.

No âmbito da prevenção secundária, são quatro as opções possíveis: terapêutica endoscópica, farmacoterápia, TIPS, cirurgia.

a – terapêutica endoscópica

A laqueação elástica tem substituído paulatinamente a escleroterápia na prevenção de recorrência hemorrágica. Propicia menor incidência de recidiva, mortalidade e complicações, e requer menos sessões para a obliteração das varizes.

A combinação dos dois métodos não tem aparentemente vantagem.

b – terapêutica farmacológica

É indiscutível o benefício da utilização permanente do propranolol ou do nadolol na prevenção secundária, na medida em que reduz o risco de recidiva e mortalidade.

Esta terapêutica está indicada em doentes com boa função hepática (graus A e B de Child), sem contra-indicações e que aderem à prescrição do fármaco.

As doses recomendadas e a monitorização são idênticas às indicadas na profilaxia primária.

Estudos recentes evidenciam o benefício da associação da terapêutica endoscópica à farmacoterápia.

Se a terapêutica com β -bloqueantes não surte efeito (o melhor indicador da eficácia é a mensuração do gradiente de pressão portal, que deve situar-se abaixo de 12 mmHg com a medicação instituída), deve tentar-se uma associação farmacológica com nitratos.

Na vigência de contra-indicações aos β -bloqueantes, a melhor alternativa é a laqueação elástica. Outra alternativa, ainda que não suficientemente testada, é a administração prolongada de nitratos.

c – TIPS

Actualmente está reservado para a falência da terapêutica médica, excepto em doentes seleccionados que aguardam transplantação hepática. É preferível ao shunt cirúrgico nos doentes de alto risco.

d – cirurgia

Nos doentes de baixo risco (Child A), o shunt cirúrgico continua a ser uma alternativa atractiva, na vigência de falência do tratamento médico, se bem que o TIPS seja igualmente uma opção válida.

A transplantação hepática deve ser sempre considerada nos doentes com formas avançadas de cirrose. Nos doentes candidatos a transplantação, a colocação de um TIPS ou um shunt esplenorenal distal são preferíveis à realização de um shunt portosistémico, para preservação da anatomia cirúrgica.

5 – Varizes gástricas e gastropatia hipertensiva portal

As varizes gástricas que se estendem mais de 5 cm abaixo da junção gastro-esofágica, ou se encontram isoladas na zona fúndica, apresentam alto risco de sangrar.

A escleroterápia ou a laqueação elástica são pouco eficazes no controlo da hemorragia aguda por varizes gástricas, ou na prevenção da recidiva.

Trabalhos recentes evidenciam que a injeção de trombina ou de cianoacrilato conferem melhores resultados do que os agentes esclerosantes tradicionais.

A terapêutica farmacológica está particularmente aconselhada nestas situações, seja num cenário de hemorragia aguda, seja a título preventivo.

Nos doentes onde a terapêutica farmacológica falha, há que ponderar a colocação de TIPS, o shunt cirúrgico ou a transplantação.

No tocante à gastropatia hipertensiva, a única opção terapêutica médica é o tratamento farmacológico. A terapêutica endoscópica não tem aqui qualquer benefício.

Nas situações, felizmente pouco comuns, onde falha a terapêutica farmacológica, colocam-se as alternativas do TIPS, shunt cirúrgico ou transplantação hepática.

REFERÊNCIAS

- Groszmann RJ, de Franchis R. *Portal hypertension*. In: Schiff R, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds.). *Schiff's Diseases of the Liver* (8ª Ed.). Lippincott-Raven 1999:387-442.
- Sanyal J. *Gastroesophageal varices: pathophysiology and prevention of bleeding*. In: Bacon BR, DiBisceglie AM (Eds.). *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone 2000:229-237.
- Petrucci CA, Chopra S. *Cirrhosis and portal hypertension: an overview*. In: Friedman LS, Keeffe EB (Eds.). *Handbook of Liver Disease*. Churchill Livingstone 1998:125-138.
- Jensen JE, Groszmann RJ. *Pathophysiology of portal hypertension*. In: Kaplowitz N (Ed.). *Liver and Biliary Diseases*. Williams & Wilkins 1992:494-504.
- Pinzani M. *Stellate cells: do they have a role in portal hypertension?* In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:22-35.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Calés P et al. *Diagnosis of portal hypertension: how and when*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:36-64.
- Primignani M, Carpinelli L, Sarin S et al. *Portal hypertensive gastropathy*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:65-75.
- Sarin SK, Primignani M, Agarwal SR. *Gastric varices*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:76-96.
- Merkel C, Escorsell A, Sieber CC et al. *Preprimary prophylaxis: can (and should) we prevent the formation and growth of varices?* In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:97-111.
- Schuppan D, Choi J, Koda M et al. *Antifibrotic therapy: future cure of portal hypertension?* In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:112-126.
- Garcia-Pagán JC, Grace ND. *Primary prophylaxis*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:127-133.
- Laine LA, Burroughs AK, Silvain C et al. *Treatment of the acute bleeding episode*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:134-155.
- Laine LA. *Endoscopic treatment of acute or active variceal bleeding*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:156-160.
- Vinel JP. *TIPS and surgery in the management of acute variceal bleeding*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:161-169.
- Lebrec D, Stiegmann GV. *Prevention of recurrent variceal haemorrhage (secondary prophylaxis)*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:170-179.
- Bolognesi M, Balducci G, Garcia-Tsao G et al. *Complications in the medical treatment of portal hypertension*. In: De Franchis E (Ed.). *Portal Hypertension*. Blackwell Science 2001:180-203.
- Bosch J, Groszmann RJ (Eds.). *Portal Hypertension. Pathophysiology and Treatment*. Blackwell Scient. Publ. 1994.
- Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. *Pathophysiology of portal hypertension*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):203-220.
- Lebrec D, Sogni P, Vilgrain V. *Evaluation of patients with portal hypertension*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):221-242.
- D'Amico G, Luca A. *Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):243-256.
- Piqué JM. *Portal hypertensive gastropathy*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):257-270.
- Garcia-Pagán JC, Bosch J. *Pathological prevention of variceal bleeding. New developments*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):271-288.
- De Franchis R, Primignani M. *Endoscopic treatments for portal hypertension*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):289-310.
- Patch D, Burroughs AK. *Advances in drug therapy for acute variceal haemorrhage*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):311-326.
- Kamath PS, McKusick MA. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS)*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):327-350.
- Iannitti DA, Henderson M. *Surgery in portal hypertension*. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1997;11(2):351-364.
- Escorsell A, Garcia-Pagán JC, Bosch J. *Assessment of portal hypertension in humans*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):575-590.
- Garcia N, Sanyal AJ. *Laboratory assessment of hepatic hemodynamics*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):591-616.
- Menon KVN, Kamath PS. *Regional and systemic hemodynamic disturbances in cirrhosis*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):617-628.
- Shah V. *Cellular and molecular basis of portal hypertension*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):629-644.
- De Franchis R, Primignani M. *Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):645-664.
- Lowe C, Grace ND. *Management of portal hypertension before variceal hemorrhage occurs*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):665-676.
- Luketic VA. *Management of portal hypertension after variceal hemorrhage*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):677-708.
- Henderson JM. *Salvage therapies for refractory variceal hemorrhage*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):709-726.
- Sarin S, Agarwal SR. *Gastric varices and portal hypertensive gastropathy*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):727-768.
- Rockey DC. *Gene therapy and other future directions in the management of portal hypertension*. *Clinics in Liver Dis* 2001;5(3):851-866.
- Slosberg EA, Keeffe EB. *Sclerotherapy versus banding in the treatment of variceal bleeding*. *Clinics in Liver Dis* 1997;1(1):77-84.
- Sudan DL, Shaw BW. *The role of liver transplantation in the management of portal hypertension*. *Clinics in Liver Dis* 1997;1(1):115-120.
- Hillaire S, Valla D, Lebrec D. *Noncirrhotic portal hypertension*. *Clinics in Liver Dis* 1997;1(1):223-240.
- Roberts LR, Kamath PS. *Pathophysiology of variceal bleeding*. *Gastroint Endosc Clin N Amer* 1999;9(2):167-174.
- Nader A, Grace ND. *Pharmacologic intervention during the acute bleeding episode*. *Gastroint Endosc Clin N Amer* 1999;9(2):287-300.
- Nader A, Grace ND. *Pharmacological prevention of rebleeding*. *Gastroint Endosc Clin N Amer* 1999;9(2):301-310.
- Garcia-Tsao G. *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. *Gastroenterology* 2001;120(3):726-748.
- Gross M, Schiemann U, Mühlhölzer A et al. *Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding*. *Endoscopy* 2001;33(9):737-746.
- Freitas D, Donato A, Goulão MH, Gouveia Monteiro J. *Escleroterapia fibroendoscópica das varizes esofágicas*. *Rev. Gastroenterol* 1983;1(2):61-72.
- Alexandrino PT, Alves MN, Correla JP. *Propanolol or endoscopic sclerotherapy in the prevention of recurrence of variceal bleeding. A prospective randomised control trial*. *J Hepatology* 1998;7:175-185.
- Pina Cabral JE, Portela F, Freitas D et al. *Lesões gástricas difusas na hipertensão portal*. *Rev. Gastroenterol* 1993;X(49):141-150.
- Ministro P, Rosa A, Freitas D et al. *Laqueação endoscópica de varizes esofágicas na prevenção da recidiva hemorrágica*. *Rev. Gastroenterol* 1993;XII(62):258-266.
- Pontes JM, Leitão MC, Portela FA, Freitas D et al. *Endoscopic ultrasonography in the treatment of oesophageal varices by endoscopic sclerotherapy and band ligation; do we need it?* *European J Gastroenterol & Hepatol* 1995;7:41-46.
- Freitas D, Sofia C, Gregório C et al. *O octeóido nas hemorragias agudas por varizes esofágicas*. *GE J Port Gastroenterol* 1995;2:1-8.
- Freitas D, Sofia C (Eds.). *Hemorragias digestivas altas*. Permaper Portugal 1997.

- **Freitas D, Sofia C, Pontes JM et al.** Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomised study. *Hepato-Gastroenterol* 2000;47:1310-1314.
- **Maçoas F, Rosa A, Freitas D et al.** Esbucrilato (Histoacryl) – método eficaz e seguro na hemorragia aguda por varizes esofágicas e gástricas. *GE J Port Gastroenterol* 2001;8(3):184-190.
- **Freitas D.** Hipertensão portal. In: Freitas D (Ed.). *Temas de Gastroenterologia* (2ª vol.) 1986:47-66.
- **Boyer TD.** Pharmacologic treatment of portal hypertension: past, present, and future. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4 Pt 1):834-9.
- **Sharara AI, Rockey DC.** Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):669-81.
- **Lebrech D.** Drug therapy for portal hypertension. *Gut*. 2001 Sep;49(3):441-2.
- **Sanyal AJ.** Angiotensin receptor blockade and portal hypertension: paradise gained and paradise lost. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):487-90.
- **Vlachogiannakos J, Tang AK, Patch D, Burroughs AK.** Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II antagonists as therapy in chronic liver disease. *Gut*. 2001 Aug;49(2):303-8.
- **Garcia N Jr, Sanyal AJ.** Portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2001 May;5(2):509-40.
- **Brett BT, Hayes PC, Jalan R.** Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Apr;13(4):349-58.
- **Rossle M.** Prevention of rebleeding from oesophageal-gastric varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Apr;13(4):343-8.
- **Viavianos P, Westaby D.** Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Apr;13(4):335-42.
- **Lebrech D, Moreau R.** Pathogenesis of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Apr;13(4):309-11.
- **Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N.** Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy*. 2001 Feb;33(2):126-39.
- **Conn HO.** Portal hypertension, varices, and transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Clin Liver Dis*. 2000 Feb;4(1):133-50.
- **Dagher L, Burroughs A.** Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Jan;13(1):81-8.
- **Tripathi D, Hayes PC.** Review article: a drug therapy for the prevention of variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):291-310.
- **Krige JE, Beekingham IJ.** ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: portal hypertension-2. Ascites, encephalopathy, and other conditions. *BMJ*. 2001 Feb 17;322(7283):416-8.
- **Bass NM, Yao FY.** The role of the interventional radiologist. Transjugular procedures. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Jan;11(1):131-61.
- **Cheung RC, Cooper S, Keeffe EB.** Endoscopic gastrointestinal manifestations of liver disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Jan;11(1):15-44.
- **Russo MW, Brown RS Jr.** Endoscopic treatment of patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001 Jan;11(1):1-14.
- **Krige JE, Beekingham IJ.** ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Portal hypertension-1: varices. *BMJ*. 2001 Feb 10;322(7282):348-51.
- **Henderson JM.** Surgical treatment of portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;14(6):911-25.
- **Garcia-Pagan JC, Bosch J.** Medical treatment of portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;14(6):895-909.
- **Wongcharatrawee S, Groszmann RJ.** Diagnosing portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;14(6):881-94.
- **Binmoeller KF, Soehendra N.** New haemostatic techniques: histoacryl injection, banding/endoloop ligation and haemoclipping. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999 Apr;13(1):85-96.
- **Fevry J, Nevens F.** Oesophageal varices: assessment of the risk of bleeding and mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Aug;15(8):842-8.
- **de Franchis R.** Stellate cells and the "reversible component" of portal hypertension. *Dig Liver Dis*. 2000 Mar;32(2):104-7.
- **Bosch J.** Prevention of variceal rebleeding: endoscopes, drugs, and more. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):660-2.
- **Bohnacker S, Sfrim PV, Soehendra N.** The role of endoscopic therapy in the treatment of bleeding varices. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Jun;14(3):477-94.
- **Dagher L, Patch D, Burroughs A.** Drug treatment for bleeding oesophageal varices. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Jun;14(3):365-90.
- **Grace ND.** Hemodynamic assessment of pharmacological response in the treatment of portal hypertension: a need to know. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1862-4.
- **Binmoeller KF.** Glue for gastric varices: some sticky issues. *Gastrointest Endosc*. 2000 Aug;52(2):298-301.
- **Kitano S, Baatar D.** Endoscopic treatment for esophageal varices: will there be a place for sclerotherapy during the forthcoming era of ligation? *Gastrointest Endosc*. 2000 Aug;52(2):226-32.
- **Vlachogiannakos J, Goullis J, Patch D, Burroughs AK.** Review article: primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Jul;14(7):851-60.
- **Luketic VA, Sanyal AJ.** Esophageal varices. II. TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) and surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Jun;29(2):387-421.
- **Luketic VA, Sanyal AJ.** Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Jun;29(2):337-85.
- **Rockey DC.** Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1261-5.
- **Bosch J, Garcia-Pagan JC.** Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):141-56.
- **Binmoeller KF, Borsatto R.** Variceal bleeding and portal hypertension. *Endoscopy*. 2000 Mar;32(3):189-99.
- **Jalan R, Lui HF, Redhead DN, Hayes PC.** TIPS 10 years on. *Gut*. 2000 Apr;46(4):578-81.
- **D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J.** Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475-505.
- **de Franchis R, Primignani M.** Endoscopic treatments for portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):439-55.
- **Garcia-Pagan JC, Escorsell A, Moltinho E, Bosch J.** Influence of pharmacological agents on portal hemodynamics: basis for its use in the treatment of portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):427-38.
- **Wiest R, Groszmann RJ.** Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):411-26.
- **Pinzani M, Gentilini P.** Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):397-410.
- **Ekataksin W, Kaneda K.** Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):359-82.
- **Ong JP, Sands M, Younossi ZM.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): a decade later. *J Clin Gastroenterol*. 2000 Jan;30(1):14-28.
- **Goullis J, Burroughs AK.** Role of vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Digestion*. 1999;60 Suppl 3:25-34.
- **de Franchis R.** Emerging strategies in the management of upper gastrointestinal bleeding. *Digestion*. 1999;60 Suppl 3:17-24.

- Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve WJ. *The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension.* Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:82-8.
- Rauws EA. *Prevention of recurrent variceal bleeding.* Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:71-5.
- Reichen J. *Portal hypertension: cytokines and endothelins.* Hepatogastroenterology. 1999 Jun;46 Suppl 2:1434-6.
- Clemens MG. *Liver circulation in the development of portal hypertension.* Hepatogastroenterology. 1999 Jun;46 Suppl 2:1429-33.
- Lebrec D, Moreau R. *Pathophysiology of portal hypertension.* Hepatogastroenterology. 1999 Jun;46 Suppl 2:1426-8.
- Fleig WE. *Non-surgical treatment of variceal bleeding.* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):746-52.
- Kohler B, Riemann JF. *The role of endoscopic Doppler-sonography.* Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):732-6.
- Vargas HE, Rakela J. *Liver transplantation for variceal hemorrhage.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):347-53.
- Henderson JM. *The timing and role of non-transplant surgery in management of variceal bleeding.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):331-45.
- McKusick MA. *Interventional radiology for the control and prevention bleeding.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):311-29.
- Miller LS. *Endoscopic ultrasound in the evaluation of portal hypertension.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):271-85.
- Woods KL, Qureshi WA. *Long-term endoscopic management of variceal bleeding.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):253-70.
- Memon MA, Jones WF. *Injection therapy for variceal bleeding.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):231-52.
- Ahmad N, Ginsberg GG. *Variceal ligation with bands and clips.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):207-30.
- Bleau BL. *Endoscopic management of the acute variceal bleeding event.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):189-206.
- Gostout CJ. *Patient assessment and resuscitation.* Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Apr;9(2):175-87.
- Hadengue A. *Somatostatin or octreotide in acute variceal bleeding.* Digestion. 1999;60 Suppl 2:31-41.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXVIII

ASCITE E PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

1. Ascite
2. Peritonite Bacteriana Espontânea

1. ASCITE

A ascite é a acumulação de fluidos na cavidade peritoneal, que ocorre quando a formação desses fluidos ultrapassa os mecanismos responsáveis pela sua remoção. As fontes usuais do derrame peritoneal são o peritoneu visceral e o fígado, podendo também ser produzido, em certas circunstâncias, pelo pâncreas e por doença nos vasos linfáticos. Este fluido é normalmente removido pelo sistema linfático abdominal e pelo peritoneu parietal; qualquer enfermidade que afecte estas estruturas pode determinar a disrupção do binómio produção/remoção, causando ou agravando a ascite.

1. ETIOLOGIA

Em Portugal, a causa mais frequente de ascite é a cirrose hepática ($\pm 80\%$ dos casos), usualmente de origem alcoólica ou viral. Em cerca de 20% dos casos, há causas não hepáticas de retenção do fluido, como se indica no quadro seguinte:

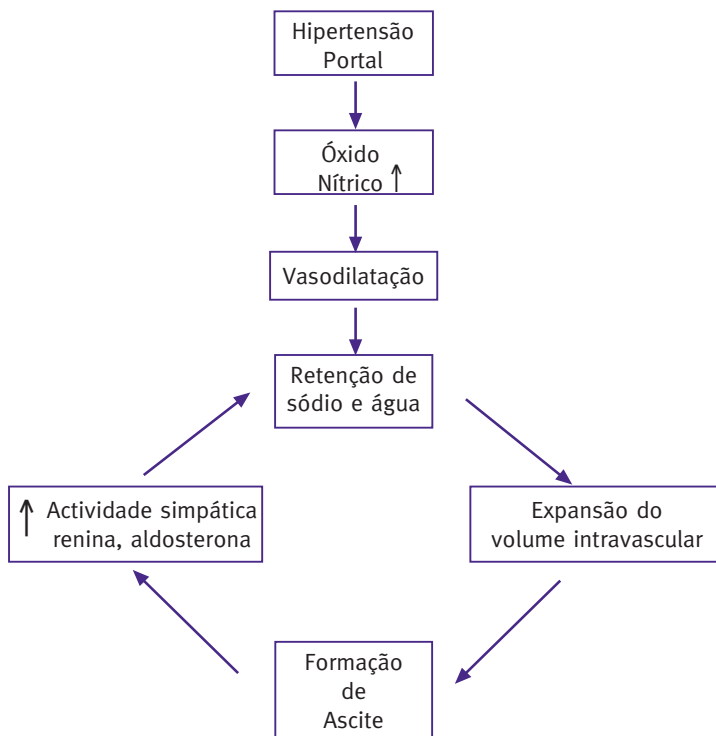
CAUSAS DE ASCITE	
Causa	%
• Cirrose hepática	80
• Miscelânea relacionada com hipertensão portal	± 10
• Origem cardíaca	3
• Carcinomatose peritoneal	3
• Miscelânea não relacionada com hipertensão portal	± 2
- Peritonite tuberculose	< 1
- Síndrome nefrótico	< 1
- Pancreatite	< 1
- Derrame quiloso maligno	< 1
- Peritonite bacteriana secundária	< 1

2. PATOGENIA

A patofisiologia da formação da ascite no doente cirrótico é complexa. A mais recente teoria – a hipótese da vasodilatação arterial – procura compatibilizar as duas teorias mais clássicas e sustentadas durante longos anos (“underfill” e “overflow”).

A teoria da vasodilatação arterial periférica sustenta que nos estádios iniciais, antes do desenvolvimento da ascite, a insuficiência hepatocelular e as colaterais porto-sistémicas induzem o aumento de vasodilatadores endógenos, que condicionam a vasodilatação arterial esplâncnica. Esta determina uma diminuição do volume sanguíneo arterial efectivo e hipovolémia intravascular. Em consequência, ocorre retenção transitória de sódio e de água para manter o volume intravascular. Nos estádios iniciais, não se detecta aumento significativo nos níveis plasmáticos de renina, aldosterona,

noradrenalina, ou hormona anti-diurética. À medida que a doença hepática progride e se desenvolve ascite, a retenção transitória de sódio e de água não é suficiente para manter o volume intravascular. É então mais consistentemente activado o sistema renina-angiotensiva-aldosterona por baroreceptores aferentes no rim, no sentido de obter a homeostasia vascular. Com esse intuito, são também libertadas a hormona anti-diurética e catecolaminas. À medida que a vasodilatação se agrava, pode desenvolver-se insuficiência renal e a síndrome hepato-renal, caracterizada por hipovolémia intravascular, elevação dos níveis séricos da renina, aldosterona e catecolaminas, e acentuada vasoconstrição renal com hiponatrémia, resultante do aumento da hormona anti-diurética. Em esquema, a patogénese da ascite num cenário de cirrose hepática, seria o seguinte, de acordo com Runyon:



São diferentes os mecanismos de retenção fluida nos casos de ascite não cirrótica. A carcinomatose peritoneal causa ascite por “exsudação” de um fluido proteico das células tumorais que invadiram o peritонеu. Nos casos de metastização hepática maciça, acumula-se fluido na cavidade peritoneal pela ocorrência de hipertensão portal causada por estenose ou oclusão de veias portais por nódulos ou embolos tumorais. A ascite quilosa devida a linfoma maligno parece ser causada por obstrução dos gânglios linfáticos ou por rotura de linfáticos.

A ascite que complica a insuficiência cardíaca ou a síndrome nefrótica, tem um mecanismo de formação parecido ao da cirrose hepática. A tuberculose e a infecção por clamídia, originam ascite por um mecanismo parecido ao da carcinomatose peritoneal. A peritonite bacteriana espontânea parece não originar acumulação de fluido peritoneal, desenvolvendo-se na vigência de ascite pré-existente. Nas ascites de origem pancreática ou biliar, acumula-se fluido por ruptura de canais ou por “agressão química” do peritôneu.

3. CLÍNICA

Na história clínica é importante questionar sobre o consumo de álcool e procurar obter informação sobre a hipótese de hepatite viral. A dor abdominal é mais referida nas ascites malignas, se bem que possa ocorrer no contexto de uma peritonite bacteriana espontânea ou de hepatite alcoólica. A história de insuficiência cardíaca pode apontar para ascite cardíaca. A tuberculose peritoneal cursa usualmente com febre e dor abdominal. O doente com pancreatite aguda ou crônica pode desenvolver ascite. Na vigência de ascite, anasarca e diabetes, deve suspeitar-se de síndrome nefrótica. O mixedema e as doenças do conectivo podem desenvolver ascite, bem como a síndrome Clamidia Fitz-Hugh-Curtis, na mulher sexualmente activa.

No exame físico, encontramos frequentemente um doente pálido, magro e desidratado. O abdômen encontra-se distendido, pelo fluido acumulado e por distensão gasosa intestinal. O aumento da pressão abdominal favorece a formação de hérnias umbilicais ou inguinais. É frequente o edema escrotal. A distância entre o umbigo e a sínfise púbica parece encurtada.

Por vezes, evidenciam-se veias distendidas na parede abdominal que podem corresponder a colaterais porto-sistêmicas usualmente irradiando a partir do umbigo, ou a um bloqueio funcional da veia cava inferior pela tensão do fluido peritoneal. Neste caso, localizam-se usualmente nas zonas inguinais e nos flancos. É importante pesquisar sinais cutâneos de hepatopatia crônica.

A percussão abdominal evidencia a existência de maciez nos flancos quando o doente se encontra em supinação, com timpanismo central. Frequentemente também é possível evidenciar o sinal da onda ascítica. São necessários cerca de 1.500 cc de fluido para se detectar maciez nos flancos. No doente obeso, a percussão torna-se mais difícil, podendo ser requerida a ultra-sonografia para autenticar a presença de ascite. Este exame consegue identificar derrames peritoneais diminutos, na ordem dos 100 cc.

A percussão torácica pode evidenciar maciez nas bases pulmonares, mais frequente à direita, traduzindo a presença de derrame pleural.

Outros sinais eventualmente detectados no exame físico: nódulo de Sister Mary Joseph – uma massa imóvel no umbigo que traduz carcinomatose peritoneal -, distensão jugular venosa (ascite cardíaca), edema periférico e anasarca.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da causa de ascite baseia-se na história clínica, exame físico e análise do líquido ascítico. Eventualmente pode ser útil a colaboração da imagiologia e da endoscopia.

PARACENTESE ABDOMINAL

INDICAÇÕES

É provavelmente o método mais rápido e menos oneroso no diagnóstico da etiologia da ascite. Pode detectar, além disso, a ocorrência de infecção do líquido ascítico, cuja prevalência é de 10-30% no momento da admissão hospitalar. Esta detecção precoce da infecção pode reduzir a mortalidade. Por isso, todos os doentes que surgem pela primeira vez com ascite devem ser submetidos a paracentese diagnóstica. Esta deve ser repetida em todos os doentes que desenvolvem queixas clínicas, ou evidenciam sinais laboratoriais sugestivos de infecção.

CONTRA-INDICAÇÕES

São raras as contra-indicações da paracentese. Só coagulopatias severas, com evidente fibrinólise ou coagulação intravascular disseminada, contra-indicam a paracentese. Desde que realizada de acordo com os preceitos técnicos, a paracentese tem uma taxa muito reduzida de complicações.

ANÁLISE DO LÍQUIDO ASCÍTICO.

Na prática clínica, consideram-se três tipos de testes: testes de rotina, testes opcionais e testes de utilização rara.

EXAME LABORATORIAL DO LÍQUIDO ASCÍTICO		
Rotina	Opcional	Raro
<ul style="list-style-type: none">• Contagem de células• Gradiente da albumina• Proteínas totais• Cultura	<ul style="list-style-type: none">• Glicose• LDH• Amilase• Triglicérides• Bilirrubina• Citologia	<ul style="list-style-type: none">• Pesquisa de BK• Coloração Gram• CEA• Adenosina-deaminase

a- TESTES DE ROTINA

Contagem de células.

Na ascite cirrótica não complicada, o número de leucócitos não excede 500 células/mm³. Contudo, durante a diurese em doentes com cirrose, estas células podem concentrar, atingindo valores de 1.000/mm³, ou mais. Por isso tem mais interesse a contagem dos polimorfonucleares, que não ultrapassam o limite de 250/mm³ na cirrose não complicada, valor que não sofre variações com a diurese.

Na peritonite bacteriana espontânea, encontram-se elevados os valores totais dos leucócitos e dos polimorfonucleares, representando estes, usualmente, mais de 75% dos leucócitos. Também na tuberculose e na carcinomatose peritoneal ocorre uma elevação na contagem das células, mas usualmente com predomínio dos linfócitos.

Estudo do gradiente da albumina (soro/ascite).

O cálculo deste gradiente envolve a mensuração da concentração da albumina no soro e no líquido ascítico, e subtraindo o valor do líquido ascítico ao valor do soro, que é sempre mais elevado. É uma subtração, não uma divisão. Se o gradiente é superior a 1.1 gr/dl, o doente tem quase seguramente (97%) hipertensão portal. Se o gradiente é inferior a 1.1 gr/dl, o doente não tem, quase seguramente (97%), hipertensão portal.

Quando o gradiente da albumina excede 1.1 gr/dl, o diagnóstico diferencial da ascite inclui: cirrose, hepatite alcoólica, metástases hepáticas, insuficiência hepática fulminante, ascite cardíaca, mixedema, síndrome de Budd-Chiari, trombose da veia porta, doença veno-oclusiva, esteatose hepática aguda da gravidez e ascite mista.

Se o gradiente da albumina é inferior a 1.1 gr/dl, o diagnóstico diferencial inclui a carcinomatose peritoneal, a peritonite tuberculose, a peritonite por Clamídia, a ascite pancreática, a ascite biliar, a síndrome nefrótica, a serosite nas doenças do tecido conectivo, e o enfarte ou a perfuração intestinal.

Um valor elevado (>25 gr/l) das *proteínas totais* no líquido ascítico, suscita a suspeita de carcinomatose peritoneal, tuberculose, ascite cardíaca, síndrome de Buldd-Chiari e mixedema. Outras hipótese são a ascite pancreática e biliar, a perfuração intestinal e a rotura linfática. No entanto, a estimativa das proteínas totais tem limitações. De facto, quase 20% dos doentes com ascite cirrótica não complicada, apresentam valores > 25 gr/l.

A *cultura* do fluido ascítico tem muito interesse clínico. A colheita deve realizar-se à cabeceira do doente, inoculando 10-20 cc de líquido ascítico em dois frascos de cultura. A maioria dos episódios de peritonite bacteriana espontânea, são provocados pelo *Escherichia coli*, por estreptococos (na maioria pneumococos) e pela *Klebsiella*. Só cerca de 1% das infecções são determinadas por agentes anaeróbios.

b – TESTES OPCIONAIS

Os testes adicionais incluem a mensuração da glicemia, LDH, amilase, triglicerídeos, bilirrubina, e o estudo citológico.

A *glicose* no fluido ascítico pode ser consumida por bactérias e leucócitos, podendo o seu nível descer para 0 mgr/dl na peritonite bacteriana espontânea e na perfuração intestinal.

A *desidrogenase láctica* pode subir no líquido ascítico no contexto da peritonite bacteriana espontânea, e elevar-se várias vezes quando ocorre perfuração intestinal.

O nível da *amilase* na ascite não complicada é cerca de 44% do detectado no soro. Sobe de forma significativa na vigência de pancreatite ou de perfuração intestinal. Na ascite pancreática, o nível da amilase atinge valores de 2000 UI/l, seis vezes mais do que os níveis séricos.

Se o fluido ascítico é opalescente ou francamente leitoso, deve solicitar-se a mensuração dos triglicerídeos. O fluido ascítico quiloso tem níveis de triglicerídeos de pelo menos 200 mgr/dl, podendo situar-se acima de 1000 mgr/dl. No líquido claro ou citrino da ascite cirrótica, a concentração dos triglicerídeos ronda os 20 mgr/dl.

Se o líquido ascítico tem uma coloração castanha-escura, deve pesquisar-se a concentração de *bilirrubina*. Valores acima de 6 mgr/dl, e superiores aos correspondentes níveis plasmáticos, sugerem perfuração biliar ou do tracto digestivo alto. Neste último caso, a cultura do líquido ascítico é polimicrobiana.

O exame *citológico* é positivo na carcinomatose peritoneal, por exfoliação de células tumorais para a cavidade peritoneal. Se essa exfoliação não ocorre, facto que muitas vezes acontece, designadamente no hepatocarcinoma, nas metástases hepáticas e no linfoma, o exame citológico é negativo. Para rentabilizar este estudo, devem ser facultados pelo menos 50 cc de líquido ascítico.

c – TESTES DE UTILIZAÇÃO INFREQUENTE

Encontram-se em fase de validação as determinações do antígeno carcinoembrionário (CEA) na ascite maligna e da adenosina deaminase na peritonite tuberculosa. Testes raramente solicitados incluem a coloração por Gram e a cultura do bacilo da tuberculose. O primeiro tem uma sensibilidade muito baixa, e a cultura é positiva só em 45% dos casos. Na suspeita de peritonite bacilar, deve realizar-se laparoscopia, com estudo histológico e cultura de biópsias peritoneais.

5 - TRATAMENTO

O tratamento da ascite depende da causa de retenção do fluido. Além de ter valor diagnóstico, o estudo do gradiente da albumina (soro-ascite), pode ser útil na orientação terapêutica.

A – TRATAMENTO DA ASCITE COM GRADIENTE DE ALBUMINA <1.1 gr/dl

Na carcinomatose peritoneal, a paracentese é a medida usualmente utilizada. Os diuréticos têm escasso valor, pois só actuam no edema periférico. A ascite por tumor do ovário é uma exceção, pois responde à cirurgia com quimioterapia. A peritonite tuberculosa responde aos fármacos específicos. Se existe cirrose concomitante, os diuréticos são úteis.

A ascite pancreática ou biliar pode responder à terapêutica endoscópica ou à intervenção cirúrgica. É controversa a utilização de somatostatina ou octreótido na ascite pancreática.

A peritonite por clamídia trata-se com tetraciclina.

A ascite lúpica é controlada por corticoterapia na maioria dos casos, mas 50% dos doentes requerem imunossupressão adicional.

Na ascite nefrogénica, a hemodiálise diária, a diálise peritoneal ambulatoria continua, o shunt peritoneo-venoso e a transplantação renal são alternativas terapêuticas com resultados variáveis.

B – TRATAMENTO DA ASCITE COM GRADIENTE DE ALBUMINA > 1.1 gr/dl

Este tópico diz respeito ao tratamento da ascite em doentes com doença hepática, que se baseia nas seguintes medidas:

Identificar e eliminar, se possível, factores precipitantes: abuso alcoólico e dietético, hemorragia gastrointestinal, carcinoma hepatocelular, AINES, causa iatrogénica (administração salina), não aderência à medicação, infecção (por ex. peritonite bacteriana espontânea) e trombose da veia porta.

A hospitalização está indicada em ascites volumosas, no insucesso do tratamento ambulatorio e quando é fundamental instruir e disciplinar o doente quanto à restrição dietética e à manipulação de diuréticos. Estabilizada a ascite e instruído o doente, este pode passar ao regime ambulatorio, com controlo dentro de 2-4 semanas.

A restrição em sódio (máximo permitido 2 gr/dia = 88 mmol/dia) e a terapêutica diurética constituem o tratamento base na ascite cirrótica. Em mais de 90% dos casos ocorre uma diurese eficaz. Só 10-15% dos doentes têm natriurese espontânea suficiente, sem necessidade de diuréticos.

Os diuréticos mais recomendados são a espironolactona e o furosemido, administrados associadamente numa dose única matinal. Deve iniciar-se o tratamento com 100 mgr de espironolactona e 40 mgr de furosemido, respectivamente. Estas doses devem ser gradualmente tituladas até à obtenção de uma diurese eficaz, não devendo ser ultrapassadas as doses máximas de 400 mgr e 160 mgr, respectivamente. Se a ascite permanece resistente a esta medicação dupla, pode tentar-se um terceiro ou mesmo um quarto diurético, por exemplo hidroclorotiazida – 25 mgr/dia – ou metolazona – 5 mgr/dia –. Não há limite à perda de peso diário nos doentes com ascite e edemas periféricos. Logo que os edemas periféricos tenham desaparecido, a diurese deve limitar-se a 750 ml/dia para evitar o desenvolvimento de azotemia e distúrbios electrolíticos. Obtida uma diurese substancial, deve reduzir-se a medicação para manter um peso estável.

Deve ajustar-se a relação espironolactona: furosemido se surgem alterações no potássio. A espironolactona tem uma semi-vida de 24 horas no indivíduo saudável, que no entanto se prolonga no cirrótico. Pode causar ginecomastia e hipercalemiemia eventualmente deletéria no insuficiente renal. Em caso de necessidade, pode ser substituída pelo amiloride, numa relação posológica de 1:10 por miligrama.

Constituem contra-indicações à terapêutica diurética: encefalopatia hepática, natrémia < 120 mmol/l, e insuficiência renal com valores de creatinina sérica > 2 mgr/dl.

A monitorização da excreção do sódio urinário constitui um bom indicador da “compliance” ao regime dietético. As perdas totais de sódio por outras vias, além da urinária, não excedem 10 mmol/dia no doente cirrótico sem febre nem diarreia. A mensuração do sódio nas urinas colectadas num período de 24 horas, pode facultar informações preciosas. Se o peso do doente aumenta apesar de perdas sódicas urinárias superiores ao sódio prescrito na dieta, deve suspeitar-se de abuso dietético pelo doente. Por outro lado, deve aumentar-se a dose dos diuréticos, se a diurese insatisfatória é acompanhada de uma excreção urinária de sódio nas 24 horas < 78 mmol.

A paracentese terapêutica melhora a função cardíaca e está indicada na ascite tensa. Uma paracentese de 5 litros pode ser realizada sem infusão de colóides, quer em doentes edemaciados ou não. A paracentese terapêutica não deve substituir na rotina clínica a restrição de sódio associada a diuréticos no tratamento diário do doente sensível aos fármacos diuréticos.

Deve evitar-se a administração de diuréticos por via endovenosa. Os AINES inibem a ação dos diuréticos, induzem insuficiência renal e causam hemorragia gastrointestinal, pelo que devem ser evitados. Não é obrigatório o repouso no leito. A restrição de fluidos não é necessária na maioria dos doentes com cirrose, excepto nas situações de hiponatrémia significativa.

ASCITE REFRACTÁRIA

Definição

Ascite que não pode ser mobilizada, ou recorrência precoce da ascite não satisfatoriamente prevenida por terapêutica médica:

Ausência de resposta à restrição de sódio e tratamento diurético intensivo (espironolactona 400 mgr e furosemido 160 mgr/dia). É a ascite refractária resistente aos diuréticos.

Impossibilidade de prescrever doses eficazes de diuréticos pelo desenvolvimento de complicações. É a ascite refractária intratável.

A ascite refractária tem mau prognóstico. Cerca de um quarto dos doentes sobrevive até um ano.

Opções Terapêuticas

Paracenteses de grande volume.

É uma medida terapêutica eficaz e relativamente segura, podendo ser repetida de acordo com as necessidades. A infusão de albumina não é necessária para paracenteses < 5 litros. Acima deste valor essa infusão é opcional, de acordo com as recomendações da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD).

Shunt peritoneo-venoso.

Embora melhore a abordagem terapêutica da ascite a longo prazo, não altera as taxas de hospitalização nem a sobrevida do doente. Por outro lado, as complicações que pode originar (infecções bacterianas, insuficiência cardíaca, hemorragia digestiva, coagulação vascular disseminada e trombose ou mau funcionamento do shunt), relegaram este método para casos muito seleccionados.

TIPS.

Recentemente recomendado no tratamento da ascite refractária, tem a vantagem de incluir a descompressão da hipertensão portal e diminuir o risco de hemorra-

gia por varizes. Desvantagens: complicações relacionadas com a técnica e encefalopatia hepática.

Transplantação hepática.

Cerca de 50% dos doentes com cirrose compensada desenvolvem ascite dentro de 10 anos. A sobrevida aos 2 anos é de 50% após o aparecimento de ascite, e diminui para 25% ao fim de um ano se a ascite se vuelve refractária. Após um primeiro episódio de peritonite bacteriana espontânea, as chances de sobrevida ao cabo de um ano são de 20%. Por estas razões, a referência para avaliação no sentido de uma transplantação, deve iniciar-se no momento da primeira descompensação, e não quando surge ascite refractária ou peritonite bacteriana espontânea.

2. PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA

A – PATOGÉNESE

As duas mais prováveis vias de contaminação bacteriana do líquido ascítico são: Translocação. Passagem de bactérias através da parede intestinal. A favor desta hipótese milita a circunstância de que 70% das infecções da ascite são motivadas por microorganismos entéricos.

Via hematogénia. Esta hipótese é suportada na evidência de que 50% dos episódios de peritonite bacteriana espontânea (PBE) se acompanham de bacteriémia envolvendo o mesmo agente isolado no líquido ascítico.

A colonização do fluido ascítico (“bacterascite”) pode ter duas consequências: “clearance” por células fagocitárias intraperitoneais, ou proliferação bacteriana progressiva com peritonite (PBE).

Um fluido ascítico com proteínas totais < 1gr/dl, comporta um risco aumentado de infecção. Abaixo deste nível, a actividade opsónica é desprezível. A PBE acontece 10 vezes mais em doentes hospitalizadas com baixo teor proteico na ascite.

A hemorragia gastrointestinal é um factor de elevado risco de infecção do líquido ascítico, na medida em que promove a translocação de bactérias.

O mais importante factor de risco da PBE, é ter ocorrido um episódio anterior. Dois terços desses doentes desenvolvem recorrência da infecção no prazo de um ano.

B – CLÍNICA

Cerca de 10% dos doentes com ascite cirrótica desenvolvem PBE anualmente. A infecção do líquido ascítico ocorre em percentagens que vão até 25% nos doentes cirróticos após a admissão hospitalar.

A mortalidade intra-hospitalar dos cirróticos infectados é de cerca de um terço, e a mortalidade relacionada com a PBE situa-se abaixo dos 10%.

A apresentação clínica é variável; um terço dos doentes não evidencia os sinais e sintomas clássicos de PBE.

Sintomas de PBE: dor abdominal, náusea, vômitos, calafrios, diarreia, encefalopatia.

Sinais de PBE: defesa abdominal, febre, hipotensão, taquicardia, leucocitose, azotémia, hiperbilirrubinémia.

A ocorrência de alguns destes sintomas ou sinais num doente com ascite obriga à execução de paracentese urgente, para exclusão de infecção do líquido ascítico.

C – PBE E VARIANTES

1. A PBE é caracterizada pela existência de cultura positiva no líquido ascítico (usualmente um único microorganismo) e por uma contagem dos neutrófilos poliformonucleares ≥ 250 células/mm³, na ausência de conhecida ou suspeita fonte cirúrgica de infecção intra-abdominal.

2. Uma variante é a ascite neutrocítica com cultura negativa. A contagem de neutrófilos no líquido ascítico é ≥ 250 /mm³, a cultura é negativa e não existe aparente fonte de infecção intra-abdominal.

É consequência, na maior parte dos casos, de técnicas de cultura insatisfatórias. Pode resultar da resolução de colonização bacteriana transitória por acção das propriedades antibacterianas do líquido ascítico (complemento, opsoninas, imunoglobulinas, etc).

Uma exposição recente a antibióticos pode suprimir a infecção do líquido ascítico. Podem existir outras causas confundíveis com PBE: carcinomatose peritoneal, pancreatite, tuberculose peritoneal, doenças do conectivo, hemorragia no líquido ascítico.

Esta variante apresenta a mesma mortalidade da PBE, pelo que exige o mesmo tipo de tratamento

3. Uma segunda variante da PBE é a bacterascite monomicrobiana não neutrocítica, definida pela positividade da cultura associada a um padrão normal na contagem dos neutrófilos (< 250 células/mm³).

Embora estes doentes apresentem usualmente formas menos severas de doença hepática, não existe diferença nos níveis das proteínas totais no líquido ascítico, em comparação com a PBE.

A evolução da bacterascite é determinada pela presença ou ausência de sintomas ou sinais clínicos associados. Nas formas assintomáticas, há tipicamente regressão espontânea sem tratamento antibiótico. As formas sintomáticas têm o mesmo tratamento da PBE.

Algumas destas variantes podem resultar de contaminação exterior (*staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*).

4. A bacterascite polimicrobiana indica perfuração inadvertida do intestino pela agulha de paracentese. Na cultura evidenciam-se múltiplos microorganismos, sendo normal a contagem de neutrófilos ($< 250/\text{mm}^3$). Deve repetir-se a paracentese para detectar uma resposta neutrofílica, que impõe antibioterapia. A maioria destas situações regridem espontaneamente, sem desenvolvimento de peritonite secundária.

5. A peritonite bacteriana secundária diferencia-se da PBE pela existência de uma fonte conhecida ou suspeita de infecção intra-abdominal (por ex. víscera perfurada ou abscesso intra-abdominal). É caracterizada pela existência de neutrófilos $> 250/\text{mm}^3$, com cultura positiva (frequentemente com múltiplos agentes infecciosos intestinais). São dados sugestivos de peritonite bacteriana secundária: proteínas totais $> 1 \text{ gr/dl}$, glicose $< 50 \text{ mgr/dl}$, LDH $>$ limite superior do padrão normal no soro. Os estudos imagiológicos (radiografias simples do abdómen e estudos contrastados do tracto gastrointestinal) podem fornecer indicações decisivas. A intervenção cirúrgica é mandatória.

D – TRATAMENTO

O tratamento correcto da PBE impõe a realização de paracentese diagnóstica. É fortemente recomendado o tratamento empírico, antes do resultado da cultura, desde que a contagem de neutrófilos exceda $250 \text{ células}/\text{mm}^3$.

O regime terapêutico mais apropriado depende do conhecimento da flora bacteriana responsável. Os microorganismos mais comuns incluem a *Escherichia coli* (43%), *Klebsiella pneumoniae* (11%) e espécies de *Streptococcus* (23%). Raramente se detectam organismos anaeróbios, excepto na peritonite secundária. Os fungos não são causa de PBE.

Os antibióticos recomendados são as cefalosporinas de 3ª geração. Os aminoglicosídeos estão contra-indicados na cirrose com ascite.

A cefotaxima permite uma cobertura antibiótica de mais de 94% da flora responsável pela PBE, e é também o antibiótico de escolha no tratamento empírico. A dose recomendada é de 2 gr. i.v. cada 8 horas.

Nenhum outro regime antibiótico estudado revelou superioridade relativamente à

cefotaxima. A administração deste antibiótico deve fazer-se pelo menos durante 5 dias. Não se evidenciou benefício com a administração do fármaco durante 10 dias.

Está indicado repetir a paracentese quando se suspeita de peritonite secundária (cirúrgica) ou se a resposta à cefotaxima não ocorre. Neste caso, pode estar em jogo um microorganismo resistente ao antibiótico.

E – PROFILAXIA

ANTIBIOTERÁPIA PROFILÁTICA

A norfloxacin, uma fluoroquinolona de difícil absorção, tem sido utilizada em cirróticos para descontaminação selectiva intestinal. Oferece várias vantagens para esse efeito: pequena absorção quando administrada por via oral ($\pm 30\%$), eficácia contra microorganismos Gram-negativos, a principal flora da PBE, ao mesmo tempo que poupa os Gram-positivos e os anaeróbios, pelo que não ocorre grave desequilíbrio do eco-sistema intestinal. Outros agentes estudados incluem a ciprofloxacina e o trimetoprim-sulfametoxazol.

GRUPOS DE RISCO DE PBE

Doentes hospitalizados com ascite de baixo teor proteico (proteínas totais no fluido ascítico < 1.5 gr/dl). A profilaxia com norfloxacin oral, na dose de 400 mgr/dia, durante a hospitalização, revelou-se muito benéfica.

Doentes cirróticos com hemorragia gastrointestinal. Evidenciam alto risco de PBE por aumento da translocação de bactérias para a cavidade peritoneal. A profilaxia com 400 mgr de norfloxacin oral, duas vezes/dia, iniciada imediatamente após o exame endoscópico de urgência e continuada durante 7 dias, evidenciou uma diminuição da incidência de infecções gerais.

Os doentes que recuperaram de um episódio de PBE, evidenciam uma elevada taxa de recorrência da infecção, com considerável mortalidade associada. A administração de norfloxacin oral, na dose diária de 400 mgr, após a recuperação do episódio de PBE, evidenciou uma diminuição significativa de probabilidade de PBE recorrente, de 68% para 20% ao cabo de 1 ano, sem alteração da mortalidade global.

RESERVAS À ANTIBIOTERÁPIA PROFILÁCTICA DE ROTINA NA PBE

A administração profiláctica de norfloxacin, durante longos períodos de tempo, induz o desenvolvimento de organismos resistentes às quinolonas em cerca de 50% dos doentes tratados. Há receio de desenvolvimento de quadros de PBE por Gram-positivos, incluindo Enterococcus, anaeróbios e fungos.

Apesar de diminuir de forma indiscutível a incidência de episódios infecciosos e de quadros de PBE, a profilaxia de rotina com norfloxacin não demonstrou, até agora, benefício na taxa de mortalidade.

O custo do tratamento profiláctico é significativo.

A norfloxacin pode induzir reacções alérgicas, disfunção renal (nefrite intersticial) problemas gastrointestinais, candidíase oral e colite pseudomembranosa.

REFERÊNCIAS

- Caldwell SH, Battle EH. *Ascites and spontaneous bacterial peritonitis*. In: Schiff E, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). Schiff's. Diseases of the Liver (8th Ed.). Lippincott-Raven 1999: 503-544.
- Ginès P, Arroyo V, Rodés J. *Complications of cirrhosis: ascites, hyponatremia, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds). Liver Disease. Diagnosis and Management. Churchill Livingstone 2000: 238-250.
- Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Pathophysiology, complications and treatment of ascites. Clin Liver Dis 1997; 1(1): 129-156.
- Wong F, Blendis L. *The physiologic basis of treatment of ascites*. Clin Liver Dis 2001; 5(3): 819-832.
- Wongcharatwee S, Garcia-Tsao G. *Clinical management of ascites and its complications*. Clin Liver Dis 2001; 5 (3): 833-850.
- Moreau R, Lebrec D. *Prise en charge des malades atteints de cirrhose ayant une ascite*. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 379-387.
- Wong F, Blendis L. *Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis*. Hepatology 1998; 27 : 264-272.
- Cadranet JF. *Infections bactériennes chez le cirrhotique*. Hepato-Gastro 1999; 6 (2): 87-90.
- Moreau R. *L'infection spontanée du liquide d'ascite; une nouvelle indication de l'albumine intraveineuse?* Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 335-336.
- Freitas D. *Ascite*. In: Freitas D (Ed). Temas de Medicina (2ª Vol.). Coimbra: 67-90.
- Pedro AJ, Cortez Pinto H, Almada JC et al. *Peritonite bacteriana espontânea. Prevalência, clínica, e factores predizentes do primeiro episódio*. GE J Port. Gastroenterol 1998; 5 (1): 20-27.
- Suzuki H, Stanley AJ. *Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome*. QJM. 2001 Jun;94(6):293-300.
- Yu AS, Hu KQ. *Management of ascites*. Clin Liver Dis. 2001 May;5(2):541-68.
- Jeffery J, Murphy MJ. *Ascitic fluid analysis: the role of biochemistry and haematology*. Hosp Med. 2001 May;62(5):282-6.
- Zervos EE, Rosemurgy AS. *Management of medically refractory ascites*. Am J Surg. 2001 Mar;181(3):256-64.
- Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, La Villa G. *Ascites and hepatorenal syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Apr;13(4):313-6.
- Cardenas A, Gines P. *Pathogenesis and treatment of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis*. Semin Nephrol. 2001 May;21(3):308-16.
- Abecasis R, Guevara M, Miguez C, Cobas S, Terg R. *Long-term efficacy of torsemide compared with furosemide in cirrhotic patients with ascites*. Scand J Gastroenterol. 2001 Mar;36(3):309-13.
- Colle I, Moreau R, Pessione F, Rassiati E, Heller J, Chagneau C, Pateron D, Barriere E, Condat B, Sogni P, Valla D, Lebrec D. *Relationships between haemodynamic alterations and the development of ascites or refractory ascites in patients with cirrhosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Mar;13(3):251-6.
- Ditttrich S, Yordi LM, de Mattos AA. *The value of serum-ascites albumin gradient for the determination of portal hypertension in the diagnosis of ascites*. Hepatogastroenterology. 2001 Jan-Feb;48(37):166-8.
- Cardenas A, Bataller R, Arroyo V. *Mechanisms of ascites formation*. Clin Liver Dis. 2000 May;4(2):447-65
- Reynolds TB. *Ascites*. Clin Liver Dis. 2000 Feb;4(1):151-68.
- Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, Cardenas A, Guevara M, Sort P, Jimenez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. *A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites*. J Hepatol. 2001 Jan;34(1):46-52.
- Zucker SD. *Management of refractory ascites: are tips or taps tops?* Gastroenterology. 2001 Jan;120(1):311-2.
- Garcia-Tsao G. *Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):726-48.
- Inadomi JM, Kapur S, Kinkhabwala M, Cello JP. *The laparoscopic evaluation of ascites*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2001 Jan;11(1):79-91.
- Garcia-Tsao G. *Treatment of refractory ascites: tips or taps?* Hepatology. 2001 Feb;33(2):477-9.
- Cabrera J, Falcon L, Gorriz E, Pardo MD, Granados R, Quinones A, Maynar M. *Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites*. Gut. 2001 Mar;48(3):384-9.
- Pascual S, Such J, Perez-Mateo M. *Spontaneous bacterial peritonitis and refractory ascites*. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3686-7.
- Uriz J, Cardenas A, Arroyo V. *Pathophysiology, diagnosis and treatment of ascites in cirrhosis*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec;14(6):927-43.
- Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. *Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites*. Hepatology. 2001 Jan;33(1):28-31.
- Tuehe SG, Pector JC. *Peritoneovenous shunt in malignant ascites. The Bordet Institute experience from 1975-1998*. Hepatogastroenterology. 2000 Sep-Oct;47(33):1322-4.
- Kravetz D, Bildozola M, Argonz J, Romero G, Korula J, Munoz A, Suarez A.
- Terg R. *Patients with ascites have higher variceal pressure and wall tension than patients without ascites*. Am J Gastroenterol. 2000 Jul;95(7):1770-5.
- Lee JK, Hsieh JF, Tsal SC, Ho YJ, Kao CH. *Effects of single dose of 50mg captopril in patients with liver cirrhosis and ascites*. Hepatogastroenterology. 2000 May-Jun;47(33):767-70.
- Michl P, Gulberg V, Bilzer M, Waggesshauser T, Reiser M, Gerbes AL. *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: Effects in patients with organic or functional renal failure*. Scand J Gastroenterol. 2000 Jun;35(6):654-8.
- Lake JR. *The role of transjugular shunting in patients with ascites*. N Engl J Med. 2000 Jun 8;342(23):1745-7.
- Rossie M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Delbert P, Olschewski
- M, Reiser M, Gerbes AL. *A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemicshunting in patients with ascites*. N Engl J Med. 2000 Jun 8;342(23):1701-7.
- Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Blendis LM. *Ascites and hepatorenal syndrome during cirrhosis: two entities or the continuation of the same complication?* J Hepatol. 1999 Dec;31(6):1088-97.
- Salerno F, Angel P, Bernardi M, Laffi G, Riggio O, Salvagnini M. *Clinical practice guidelines for the management of cirrhotic patients with ascites*. Committee on Ascites of the Italian Association for the Study of the Liver. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31(7):626-34.
- Blendis L, Wong F. *Does repeated paracentesis prevent spontaneous bacterial peritonitis?* Am J Gastroenterol. 1999 Oct;94(10):2798-800.
- Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, Rosenvald-Zuckerman T, Matter I, Yeshurun D, Eldar S. *Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis*. Am J Gastroenterol. 1999 Jun;94(6):1613-8.
- Gonzalez-Abrales J, Sanchez-Fueyo A, Arroyo V. *The treatment of ascites*. Acta Gastroenterol Belg. 1999 Jan-Mar;62(1):41-6
- Bernardi M, Blendis L, Burroughs AK, Laffi G, Rodes J, Gentilini P. *Hepatorenal syndrome and ascites—questions and answers*. Liver. 1999;19(1 Suppl):15-74.
- Gentilini P. *Hepatorenal syndrome and ascites—an introduction*. Liver. 1999;19(1 Suppl):5-14.
- Blendis L, Wong F. *Intravenous albumin with diuretics: protean lessons to be learnt?* J Hepatol. 1999 Apr;30(4):727-30.
- Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, Laffi G. *Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial*. J Hepatol. 1999 Apr;30(4):639-45.

- Rodríguez-Ramos C, Galán F, Díaz F, Elvira J, Martín-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci*. 2001 Aug;46(8):1668-76.
- Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis—in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1232-6.
- Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keefe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):215-21.
- Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ, Chen GH. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Jan;36(1):92-6.
- García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):726-48.
- Fernandez J, Bauer TM, Navasa M, Rodes J. Diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;14(6):975-990.
- Ljubicic N, Spajic D, Vrkljan MM, Altibas V, Doko M, Zovak M, Gacina P, Mihatov S. The value of ascitic fluid polymorphonuclear cell count determination during therapy of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2000 Sep-Oct;47(35):1360-3.
- Llovet JM, Moitinho E, Sala M, et al. Prevalence and prognostic value of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients presenting with spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol*. 2000 Sep;33(3):423-9.
- Chu CM. Spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):2126-8. No abstract available.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club*. *J Hepatol*. 2000 Jan;32(1):142-53.
- Dhiman RK, Makharia GK, Jain S, Chawla Y. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis in fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):233-8.
- Brand RE. Intravenous albumin in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis: is it worth the cost? *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3404.
- Runyon BA. Albumin infusion for spontaneous bacterial peritonitis. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1838-9.
- Martínez-Bru C, Gomez C, Cortes M, Soriano G, Guarner C, Planella T, Gonzalez-Sastre F. Ascitic fluid interleukin-8 to distinguish spontaneous bacterial peritonitis and sterile ascites in cirrhotic patients. *Clin Chem*. 1999 Nov;45(11):2027-8.
- Campillo B, Pemet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Jul;11(7):755-9.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):403-9.
- Bass NM. Intravenous albumin for spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):443-4.
- García-Tsao G. Identifying new risk factors for spontaneous bacterial peritonitis: how important is it? *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):495-9.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXIX

COMPLICAÇÕES SISTÉMICAS DA DOENÇA HEPÁTICA

1. Síndrome Hepato-Renal
2. Encefalopatia Hepática
3. Síndromes Hepato-Pulmonares
4. Disfunção Endócrina
5. Distúrbios da Coagulação

1. SÍNDROME HEPATO-RENAL

1 – DEFINIÇÃO

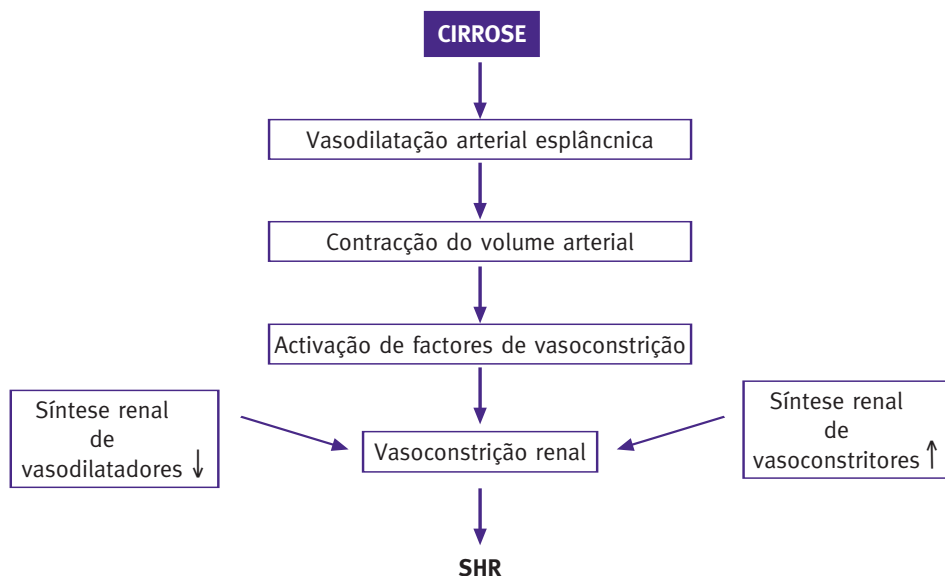
Trata-se de uma situação clínica que ocorre em doentes com hepatopatia crónica avançada, insuficiência hepática e hipertensão portal, caracterizada por insuficiência renal e distúrbios marcados na circulação arterial e na actividade dos sistemas endógenos vasoactivos. No rim ocorre acentuada vasoconstrição, de que resulta redução no ritmo de filtração glomerular, enquanto que na circulação extra-renal há predomínio de vasodilatação arterial, que induz diminuição na resistência vascular periférica e hipotensão arterial. A síndrome hepato-renal (SHR) acontece sobretudo no contexto da cirrose hepática avançada, mas pode desenvolver-se também noutras doenças hepáticas crónicas associadas a insuficiência hepática severa e hipertensão portal, designadamente na hepatite alcoólica e na insuficiência hepática aguda.

2 – PATOFISIOLOGIA

A característica patofisiológica essencial da SHR é a vasoconstrição da circulação renal. Os rins estão estruturalmente intactos. O mecanismo dessa vasoconstrição não se encontra ainda esclarecido, postulando-se a intervenção de múltiplos factores que actuariam na circulação renal, uns aumentando a vasoconstrição, e outros diminuindo a vasodilatação.

No tocante aos factores vasoconstritores, reclama-se a intervenção dos seguintes: angiotensina II, noradrenalina, neuropeptídeo Y, endotelina, adenosina e leucotrienos. Quanto aos factores vasodilatadores, apontam-se os seguintes: prostaglandinas, óxido nítrico, peptídeos natriuréticos e sistema calicraína-quinina.

A teoria actualmente mais aceite na patogénese da SHR, é a teoria da vasodilatação arterial, esquematizada no quadro seguinte:



Segundo esta teoria, a contração do volume arterial resultante da vasodilatação esplâncnica, induziria uma progressiva activação de sistemas vasoconstritores (por ex. renina-angiotensina, sistema venoso simpático) que determinariam vasoconstrição não só a nível renal, mas também noutros leitos vasculares (membros superiores e inferiores). A área esplâncnica escaparia ao efeito dos vasoconstritores, nela persistindo uma acentuada vasodilatação, provavelmente em consequência da libertação local de potentes estímulos vasodilatadores. O desenvolvimento de hipoperfusão renal que culminaria na SHR resultaria de uma activação máxima de sistemas vasoconstritores renais não equilibrados por factores vasodilatadores, da diminuição na síntese destes, ou do incremento na produção de factores vasoconstritores.

3 – CLÍNICA E LABORATÓRIO

As manifestações clínicas e laboratoriais da SHR incluem uma combinação de sinais e sintomas relacionados com a insuficiência renal, circulatória e hepática.

a) Insuficiência renal

O início pode ser rápido ou insidioso, associando-se a marcada retenção de sódio e de água, de que resultam ascite, edema e hiponatrémia de diluição.

Descrevem-se dois tipos de SHR:

Tipo I (SHR aguda)

Aumento rápido e progressivo do azoto ureico e da creatinina num período de 1-14 dias, com valores de azoto ureico entre 60-120 mgr/dl, e de creatinina entre 2-8 mgr/dl.

Anúria ou oligúria, e hiponatrémia.

Icterícia, encefalopatia, coagulopatia.

Tipicamente observada em doentes com hepatite alcoólica ou insuficiência hepática fulminante.

Doentes frequentemente admitidos com valores normais de creatinina; a insuficiência renal desenvolve-se durante a hospitalização.

Prognóstico mau: tempo de sobrevida média inferior a duas semanas.

Tipo II (SHR crónica)

Insuficiência hepática lentamente progressiva, com aumento da ureia e da creatinina ao longo de semanas ou meses.

Associada a doença hepática crónica avançada, ainda que relativamente estável.

Responde temporariamente à expansão do volume plasmático.

Associada a ascite diurético-resistente.

Sobrevida mais longa do que no tipo agudo, embora mais curta do que em doentes com ascite sem insuficiência renal.

Dado que a SHR é uma forma de insuficiência renal funcional, as características da urina são as da azotémia pré-renal, com oligúria, baixa concentração de sódio na urina, e aumento da osmolaridade urinária e da relação urina/plasma. Actualmente, os índices urinários não são considerados essenciais para o diagnóstico da SHR.

b) Insuficiência circulatória

A insuficiência circulatória dos quadros de SHR é caracterizada por:

Aumento do débito cardíaco

Hipotensão arterial

Diminuição da resistência vascular sistémica

Aumento do volume sanguíneo total

Aumento da actividade dos sistemas vasoconstritores

Aumento da pressão portal

Shunts porto-sistémicos

Diminuição da resistência vascular esplâncnica

Aumento da resistência vascular renal

Aumento da resistência nas artérias braquial e femoral

Aumento da resistência vascular cerebral

c) Insuficiência hepática

A maioria dos doentes evidenciam sinais de insuficiência hepática avançada, particularmente icterícia, coagulopatia, deficiente estado nutricional e encefalopatia. Em certos casos a insuficiência hepática é moderada. Em geral, os doentes com SHR tipo I evidenciam graus mais avançados de insuficiência hepática.

4 – FACTORES PRECIPITANTES

Nalguns doentes, a SHR desenvolve-se na ausência de factores precipitantes aparentes.

As infecções bacterianas, particularmente a peritonite bacteriana espontânea, são considerados factores precipitantes. Em cerca de um terço dos doentes com PBE, desenvolve-se um quadro de insuficiência renal, na ausência de choque e apesar da antibióterápia. Em aproximadamente um terço destes doentes, a insuficiência renal é reversível, mas nos restantes o processo é irrecuperável, mesmo que jugulada a infecção (na maioria dos casos trata-se de SHR tipo I, com elevada mortalidade intra-hospitalar).

Embora raramente, descrevem-se casos de SHR após paracenteses terapêuticas, sem expansão plasmática, razão porque alguns autores preconizam a administração de albumina i.v. quando se realizam paracenteses de grande volume.

A hemorragia gastrointestinal tem sido classicamente considerada um factor precipitante de SHR. Contudo, esta é rara em doentes com cirrose (10%), e ocorre usualmente em doentes que desenvolvem choque hipovolémico, na maior parte dos casos associado a hepatite isquémica, pelo que se postula que a insuficiência renal neste contexto estará provavelmente relacionada com o desenvolvimento de necrose tubular aguda, não sendo de origem funcional.

5 – DIAGNÓSTICO

A – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SHR baseia-se nos critérios apontados no quadro seguinte:

CrITÉRIOS Major *

- Baixa filtração glomerular renal, traduzida em níveis séricos de creatinina > 1.5 mgr/dl ou clearance da creatinina nas 24 horas inferior a 40 ml/minuto.
- Ausência de choque, infecção bacteriana, perdas fluidas e tratamento com fármacos nefrotóxicos.
- Ausência de recuperação sustentada da função renal após suspensão de diuréticos e expansão do volume plasmático com 1.5 L de um expansor do plasma.
- Proteinúria inferior a 500 mgr/dia e ausência de uropatia obstrutiva ou doença do parênquima renal no exame ecográfico.

CrITÉRIOS Adicionais **

- Volume urinário inferior a 500 ml/dia.
- Sódio urinário inferior a 10 mEq/l.
- Osmolaridade urinária $>$ osmolaridade plasmática.
- Glóbulos vermelhos na urina $<$ 50 por campo.
- Natrémia $<$ 130 mEq/l.

* Todos presentes para o diagnóstico de SHR

** Não necessários para o diagnóstico; no entanto suportam a evidência de SHR.

B – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da SHR deve estabelecer-se com as seguintes entidades:

a) Necrose tubular aguda

Ocorre com relativa frequência em doentes com cirrose e ascite, porque são amiúde expostos a hipotensão (por ex. hemorragia), sepsis ou fármacos nefrotóxicos. Pode ser difícil estabelecer a diferença entre necrose tubular aguda (NTA) e SHR. Os doentes com NTA apresentam usualmente um sedimento urinário activo (cilindros granulosos) e uma excreção urinária de sódio > 10 mEq/l. No entanto há excepções, pelo que este parâmetro não é fidedigno. O prognóstico é reservado, mas menos grave do que o da SHR.

b) Insuficiência renal induzida por fármacos

Os AINE's, porque bloqueiam a síntese de prostaglandinas (vasodilatadores) podem induzir um quadro de insuficiência renal.

Os aminoglicosídeos estão relativamente contra-indicados em doentes com ascite. Podem induzir insuficiência renal e nomeadamente NTA.

Agentes de contraste radiológico i.v.

Diuréticos. Devem ser suspensos em todos os doentes com suspeita de SHR.

c) Glomerulopatias

A crioglobulinemia e a nefropatia IgA podem induzir quadros confundíveis com a SHR.

d) Azotemia pré-renal

A depleção do volume intravascular pode induzir azotemia pré-renal. É o que pode suceder com a utilização de diuréticos, com o vômito, a diarreia e paracenteses terapêuticas sem reposição do volume intravascular. É difícil distinguir entre azotemia pré-renal e SHR com base no sódio urinário, na diurese ou na clearance da creatinina. A existência de um evento precipitante (por ex. vômito) e a evidência clínica de depleção de volume (por ex. alterações ortostáticas na pressão arterial ou ritmo cardíaco, aumento do hematócrito e das proteínas plasmáticas) sugerem o diagnóstico de azotemia pré-renal, que melhora com a reposição do volume plasmático.

Na tabela que segue, comparam-se os achados urinários em várias destas situações:

ACHADOS URINÁRIOS EM VÁRIAS SITUAÇÕES CLÍNICAS				
	Cirrose com ascite	Azotemia pré-natal	SHR	NTA
• Na urinário (mEq/l)	Usualmente < 40	< 10	< 10	> 30
• Débito urinário	Normal	↓	↓	Variável
• Sedimento urinário	Normal	Normal	Normal	Cilindros
• Osmolaridade (urina)	Usualmente < soro	> soro	> soro	= soro
• FENa *	< 1	< 1	< 1	> 1
• Creatinina (urina : plasma)	–	< 30:1	> 30:1	< 20:1
• Resposta à expansão do volume	→	↑	→↑	Variável

* FENa (excreção fraccionada de Na)

C – METODOLOGIA DE DIAGNÓSTICO

História e exame físico: hemorragia gastrointestinal, sepsis (hemocultura, urocultura, líquido ascítico), vômito, diarreia, choque, insuficiência cardíaca, coagulação vascular disseminada.

Fármacos: revisão de ingestão corrente ou recente. Suspender diuréticos.

Testes laboratoriais: creatinemia, azotemia, natrêmia, osmolaridade, sumária de urinas, recolhidas das urinas das 24 horas para medir: débito, sódio, creatinina, proteínas e osmolaridade.

Ecografia renal para exclusão de uropatia obstrutiva.

Expansão do volume plasmático com 1.5 litros de fluidos.

Rever causas específicas de insuficiência renal envolvendo o fígado:

Fígado previamente normal

- Insuficiência cardíaca
- Choque
- Síndrome HELLP (hemólise, testes hepáticos ↑, plaquetas ↓)
- Infecção (leptospirose, tuberculose, malária)
- Doenças do conectivo
- Síndrome de Reye

Doenças afectando fígado e rins

- Rim poliquístico, doença de Caroli
- Amiloidose
- Sarcoidose
- Crioglobulinémia por hepatite C
- Poliarterite nodosa por hepatite B
- Nefropatia IgA na doença hepática alcoólica

Insuficiência renal na doença hepática crónica

- Induzida por fármacos
- Toxinas
- Depleção do volume intravascular
- Síndrome hepato-renal (aguda, crónica)

6 – TRATAMENTO

A – TRATAMENTO STANDARD

Restrição sódica (até 2 gr/dia).
Se natrémia < 125 mEq/l, restrição de fluidos até 1500 cc/dia.
Tratar infecções e hemorragia digestiva.
Expansão com pelo menos 1.5 litros de fluidos intravasculares.
Avisar o doente e/ou família do mau prognóstico.
Considerar a hipótese de transplantação hepática.

B – TRATAMENTOS ESPECÍFICOS

Considerar as seguintes hipóteses:

Ornipressina (análogo da vasopressina)

Aprotidina i.v.: melhora a natriurese

TIPS: pode melhorar a função renal

Tratamentos ineficazes:

Hemodiálise, diálise peritoneal: problemas de hipotensão, hemorragia e infecção.

A primeira pode ser útil na fase pré-transplante

Simpatectomia lombar

Expansão do volume plasmático

Vasodilatadores intra-renais: prostaglandinas A₁ e E₁, misoprostol, agonistas β-adrenérgicos, acetilcolina, papaverina

Vasodilatadores ou vasoconstritores sistêmicos: bloqueadores dos canais de cálcio, dopamina

Shunts de LeVeen ou de Denver

Paracentese

Head-out water immersion

7 – PROGNÓSTICO

O prognóstico da SHR é mau. Sobrevida média: 10-14 dias. 75% dos doentes morrem ao cabo de 3 semanas e 90% às 8 semanas. A sobrevida é mais longa nos doentes com SHR tipo II.

Cerca de 4-10% dos doentes podem recuperar de insuficiência renal severa, com sobrevida prolongada.

2. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

1 – DEFINIÇÃO

A encefalopatia hepática (EH) compreende um amplo espectro de alterações neuropsiquiátricas que ocorrem em doentes com disfunção hepática significativa, relacionada com uma das seguintes situações:

Insuficiência hepática aguda

Cirrose com ou sem shunts porto-sistêmicos

Shunts porto-sistêmicos sem cirrose

A EH associada a insuficiência hepática aguda é designada de ALFA-HE (acute liver failure – associated hepatic encephalopathy), na recente nomenclatura internacional.

As formas de EH associadas a doença hepática crónica e/ou shunt porto-sistémico, podem ter uma variegada apresentação clínica:

EH subclínica

Episódios simples ou recorrentes de EH

EH crónica

Degenerescência hepatocerebral adquirida (muito rara)

2 – PATOFISIOLOGIA

É ainda desconhecida a patofisiologia da EH. Três conceitos devem ser sublinhados:

Substrato anatómico na área esplâncnica

Debate-se desde há longa data a contribuição relativa da disfunção hepatocelular v. shunt porto-sistémico na patogénese da encefalopatia. Postula-se actualmente que a posição mais correcta é a que defende que a EH resulta da combinação da disfunção hepática e das colaterais porto-sistémicas.

Toxinas circulantes

A natureza das toxinas em circulação responsáveis pela EH, continua a ser um tópico controverso, desde as primeiras descrições do papel patogénico da amónia. Os factores que têm sido implicados na patogénese da EH, encontram-se explicitados no quadro seguinte:

FACTORES IMPLICADOS NA PATOGÉNESE DA EH

1. Amónia

2. Toxinas sinérgicas

Mercaptanos, fenóis, ácidos gordos de cadeia curta, potenciam o efeito da amónia no cérebro.

3. Falsos neurotransmissores

Desequilíbrio entre o aumento dos aminoácidos aromáticos e a diminuição dos aminoácidos de cadeia ramificada, favorece a entrada dos primeiros no cérebro.

4. GABA/Benzodiazepinas endógenas

A activação do tónus GABA central seria dependente de substâncias (endozepinas) que interagem com receptores do GABA (ácido gama-aminobutírico). Estudos recentes apontam para a activação de receptores periféricos das benzodiazepinas.

5. Citocinas

Postulou-se recentemente um papel patogénico do TNF- α , IL-1 β e IL-6.

Natureza das anomalias cerebrais

A EH é uma disfunção metabólica cerebral reversível, não se detectando destruição neuronal. No entanto, quer nas formas agudas de EH, quer nas formas crônicas, há um achado consistentemente detectado: a tumefacção dos astrócitos, nomeadamente os astrócitos Alzheimer tipo II. Esta tumefacção seria devida à acumulação de glutamina, um produto de decomposição da amónia. Estas anomalias patológicas apontam para o papel importante dos astrócitos na génese da encefalopatia, de tal forma que a EH é actualmente considerada uma “gliopatia”.

Apesar das várias hipóteses patogénicas postuladas, a neurotoxicidade pela amónia continua a ser a teoria com melhor suporte experimental.

3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da encefalopatia hepática apoia-se nos seguintes critérios:

A – Dados sugestivos de doença hepática oculta e/ou shunt porto-sistémico

- História passada de toxicod dependência (hepatite B ou C)
- História familiar de cirrose (hemocromatose)
- Residência em zonas endémicas de esquistossomíase
- Sepsis umbilical (trombose de veia esplâncnica)
- História de pancreatite (trombose da veia esplénica)
- História passada de hepatite (hepatite B ou C, hepatite alcoólica)
- Tratamento com drogas hepatotóxicas

B – Sinais físicos sugestivos de hepatopatia

- Fetor hepaticus
- Aranhas vasculares
- Ginecomastia
- Rarefacção pilosa (no homem)
- Atrofia testicular
- Atrofia muscular
- Icterícia e equimoses
- Anel de Kaiser-Fleischer
- Esplenomegália e/ou hepatomegália
- Ascite e/ou edema. Circulação colateral
- Amenorreia

C – Anomalias nos testes laboratoriais

- Amoníemia ↑
- Hipergamaglobulinemia
- Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia
- Níveis de glutamina ↑ no líquido cefalo-raquídeo

Diminuição na relação aminoácidos de cadeia ramificada/aminoácidos aromáticos
Testes serológicos das hepatites

D – Perturbações do estado mental e neuro-musculares

O espectro destas perturbações poderá ser esquematizado da seguinte forma:

Grau de encefalopatia	Estado de consciência	Função intelectual	Personalidade / comportamento	Distúrbios neuro-musculares
GRAU I	Hipersónia Insónia Inversão no ritmo do sono Resposta lenta	Limitação nos cálculos (ligeira) Capacidade de atenção ↓	Euforia ou depressão Verbosidade Irritabilidade	Tremor metabólico Incoordenação muscular Perturbação na escrita Asterixis
GRAU II	Letargia Sonolência	Desorientação temporal Grave limitação nos cálculos Amnésia para eventos passados	Perda da inibição Alterações óbvias da personalidade Ansiedade/apatia Comportamentos inapropriados ou bizarros	Fala pouco clara Reflexos hipoactivos Ataxia
GRAU III	Confusão Semi-estupor	Desorientação espacial Amnésia progressiva Incapacidade de cálculo	Paranóia ou medo Fúria	Reflexos hiperactivos Nistagmo Babinski, Clonus Rigidez
GRAU IV	Estupor Inconsciência	Perda da identidade própria Função intelectual inexistente		Pupilas dilatadas Opistotonus Coma

4 – TRATAMENTO

No tratamento da EH é fundamental distinguir três objectivos:

- Excluir outras causas de encefalopatia
- Identificar factores precipitantes
- Tratar a encefalopatia hepática

a) Excluir outras causas de encefalopatia

Os doentes com disfunção significativa hepática podem apresentar quadros encefalopáticos distintos da encefalopatia hepática que temos vindo a descrever, ditados pelas seguintes causas:

- Sepsis
- Hipoxémia
- Hipercapnia
- Acidose

- Urémia
- Sensibilidade do sistema nervoso central a drogas
- Alterações electrolíticas profundas
- Delirium tremens
- Síndrome de Wernicke-Korsakoff
- Hemorragia intracerebral
- Sepsis do sistema nervoso central
- Edema cerebral / hipertensão intracraniana
- Hipoglicémia
- Encefalopatia pancreática
- Intoxicação por fármacos

b) Identificar factores precipitantes

A maioria dos doentes com doença hepática severa (exceptuando o caso da ALFA-HE), apresentam um factor precipitante identificável responsável pela indução de um episódio de EH. A correcção desses factores é fundamental no tratamento da EH. Foram identificados os seguintes factores potencialmente precipitantes de quadros de EH:

- Hemorragia gastrointestinal
- Sepsis
- Obstipação
- Sobrecarga proteica na dieta
- Desidratação
- Fármacos activos sobre o sistema nervoso central
- Hipocaliémia / alcalose
- Pós-anestesia
- Má adesão à terapêutica com lactulose
- Métodos de descompressão portal (por ex. TIPS)
- Obstrução intestinal ou íleo
- Urémia
- Desenvolvimento de hepatocarcinoma

c) Tratar a encefalopatia

I – Episódio agudo

A terapêutica actual da encefalopatia hepática baseia-se nos seguintes princípios:

- Diminuir o teor nitrogenado do intestino
- Induzir a eliminação extra-intestinal de amónia
- Neutralizar as anomalias da neuro-transmissão central

a) Diminuir o teor nitrogenado do intestino

Proteínas na dieta.

Recomenda-se restrição protídica, não ultrapassando a dose de 1-1.5 gr/kilo de peso corporal, distribuída fraccionadamente ao longo do dia. Recomendam-se proteínas de vegetais e cereais.

Catarse.

A limpeza intestinal diminui a amoniemia no doente cirrótico, porque reduz a flora bacteriana no cólon e o conteúdo intestinal de amônia. A irrigação, via sonda nasogástrica, com uma solução isotônica de manitol, 1 gr/kg, tem efeito benéfico. Provavelmente terão o mesmo efeito as soluções de limpeza do cólon para realização de colonoscopia.

Dissacarídeos não absorvíveis.

A lactulose e o lactitol continuam a posicionar-se como fármacos de 1ª linha no tratamento da EH. Como não são desdobrados no intestino delgado por falta das respectivas dissacaridases, estes produtos atingem o cólon, sendo aí metabolizados pela flora intestinal, com formação de ácidos acético e láctico. A acidificação do cólon induz catarse e favorece a passagem de NH_3 para o lume do cólon, onde as bactérias utilizam a amônia como substrato metabólico. Os níveis da amoniemia baixam, bem como o “pool” total da ureia do organismo.

O objectivo da terapêutica é conseguir dois ou três movimentos de fezes pastosas por dia, o que usualmente se consegue com 15-45 cc destes produtos, duas vezes por dia. O lactitol tem um sabor mais agradável do que a lactulose. Ambos os produtos podem ser também aplicados em enema, provavelmente com resultados mais rápidos, sobretudo em situações encefalopáticas de grau avançado. Utiliza-se um clister de 1000 cc (300 cc de lactulose + 700 c de água tépida).

Antibióticos.

Antes do advento da lactulose, a neomicina era rotineiramente utilizada. Actualmente preferem-se os dissacarídeos. No entanto, os clisteres de neomicina têm efeito similar aos da lactulose, nas formas agudas de EH, quando ministrados durante 5 dias. A neomicina também evidencia eficácia na encefalopatia aguda, se ministrada per os na dose de 3-6 gr/dia, dividida ao longo do dia. O tratamento crónico com neomicina evidenciou riscos de nefro e ototoxicidade. Em alternativa tem sido utilizado também o metronidazol, que deve ser manipulado com prudência dado que a eliminação hepática é reduzida, podendo desenvolver neurotoxicidade. A dose inicial deve ser de 500 mgr/dia.

b) Induzir a eliminação extra-intestinal de amônia

Zinco oral.

O zinco é um co-fator de todas as enzimas do ciclo da ureia, pelo que a sua administração melhora a ureogénese. O acetato de zinco, 220 mgr duas vezes por dia, está especialmente indicado nos doentes com má nutrição.

Aspartato de ornitina.

Alguns estudos têm evidenciado o seu benefício, quer por via i.v. quer per os. Esta combinação de aminoácidos fornece substrato para o ciclo da ureia e promove a síntese de glutamina a partir da amônia. A infusão e.v. de ornitina – aspartato na dose de 20 gr/dia, durante 7 dias, tem revelado utilidade.

Benzoato de sódio.

Num estudo controlado, apurou-se que 10 gr de benzoato de sódio tinha efeito similar à lactulose, num contexto de encefalopatia aguda.

c) Neutralizar anomalias da neurotransmissão

Flumazenil.

Em administração e.v., este antagonista dos receptores das benzodiazepinas revelou benefício no tratamento de casos de EH aguda.

Aminoácidos de cadeia ramificada/bromocriptina.

Estudos recentes revelaram benefício na utilização deste tipo de aminoácidos nos estádios iniciais da EH. A bromocriptina, na dose de 30 mgr/dia, revelou benefício clínico no tocante à sintomatologia extra-piramidal.

II – Formas crónicas de EH (tratamento de manutenção)

Lactulose (30 cc 2x – 4x/dia), lactitol (12 gr 4x/dia) ou lactose (15-20 gr 4x/dia)

Dieta proteica baseada em vegetais

Dieta oral enriquecida com aminoácidos de cadeia ramificada

Zinco oral

Outras hipóteses terapêuticas: benzoato de sódio (5 gr per os 2x/dia); aspartato de ornitina (6 gr per os 3x/dia).

III – Outras opções para EH intratável ou recorrente

Transplantação hepática

Modificação de shunts cirúrgicos ou TIPS existentes

TIPS na síndrome de Budd-Chiari

Exclusão do cólon (virtualmente abandonada)

Trombólise radiológica da veia porta + TIPS

3. SÍNDROMES HEPATO-PULMONARES

As doenças hepáticas com hipertensão portal podem induzir aumento do fluxo, circulação hiperdinâmica e desequilíbrio entre vasoconstritores, vasodilatadores e outros mediadores metabolizados ou sintetizados pelo fígado. As consequências pulmonares da disfunção hepática podem ter relevância clínica significativa, distinguindo-se as seguintes entidades:

CONSEQUÊNCIAS PULMONARES DA DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA	
Entidade	Achado Clinicopatológico Predominante
• Síndrome hepato-pulmonar	Dilatações vasculares pulmonares induzindo vários graus de hipoxemia
• Hipertensão porto-pulmonar	Vasoconstrição pulmonar/obliteração com ev. insuficiência cardíaca direita
• Deficiência em α_1 -antitripsina	Enfisema panacinar com obstrução ao fluxo expiratório
• Hidrotórax hepático	Efusão pleural (transudato) com subsequente atelectasia pulmonar

1 – SÍNDROME HEPATO-PULMONAR

É caracterizada pela tríade: doença hepática, hipoxemia arterial e dilatações vasculares intrapulmonares. Estas dilatações são pré-capilares e capilares, ocorrendo ainda comunicações arterio-venosas. A hipoxemia resulta de um abaixamento da relação ventilação/perfusão (ventilação com excesso de perfusão), e dos shunts anatómicos (perfusão sem ventilação).

A doença hepática crônica acompanha-se de hipertensão portal na maioria dos casos, e a hipoxemia traduz-se em valores de $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ou em gradiente alveolo-arterial de oxigênio $> 20 \text{ mmHg}$. As dilatações vasculares pulmonares podem ser evidenciadas de forma não invasiva por ecocardiografia contrastada ou mediante perfusão pulmonar com tecnécio marcado com macroagregados de albumina ($^{99\text{m}}\text{TcMAA}$). A perfusão pulmonar radioisotópica permite a quantificação do grau de dilatação vascular e assiste na distinção entre causas vasculares e não vasculares da hipoxemia. Em 20-30% dos doentes coexistem outros problemas pulmonares. A angiografia deve reservar-se para doentes com hipoxemia severa e resposta precária ao oxigênio inspirado a 100%, nos quais poderá tentar-se a emboloterapia para obliteração das comunicações arterio-venosas.

A transplantação hepática pode resultar na completa resolução desta síndrome, que aliás é em muitos centros uma indicação para essa intervenção, sobretudo na idade

pediátrica. A resolução da síndrome pode requerer até 15 meses após o transplante.

Até ao momento, não foram identificados os mediadores específicos vasculares que estão na base da síndrome hepato-pulmonar. Alguns estudos postulam um aumento da actividade da síntese do óxido nítrico no leito endotelial pulmonar.

2 – HIPERTENSÃO PORTO-PULMONAR

Está actualmente reconhecido que em cerca de 20% dos doentes com doença hepática avançada e hipertensão portal pode ocorrer um quadro de hipertensão arterial pulmonar (pressão média na artéria pulmonar > 25 mmHg).

A etiologia desta situação prende-se com uma associação complexa entre o estado hiperdinâmico com elevado fluxo circulatório, um excessivo volume plasmático central, e fenómenos pulmonares de vasoconstrição/obliteração não embólica. A designação de hipertensão porto-pulmonar deve ser reservada para este último processo, que é raro ($< 4\%$).

Os critérios de diagnóstico da hipertensão porto-pulmonar baseiam-se nos seguintes achados:

- Hipertensão portal

- Pressão arterial pulmonar média > 25 mmHg

- Resistência vascular pulmonar > 120 dines.s.cm-5

O rastreio da hipertensão porto-pulmonar é feito por Rx do tórax, ECG e, sobretudo, ecocardiografia Doppler transtorácica, para estimar a pressão arterial sistólica pulmonar. Em certos casos há necessidade de realizar cateterismo cardíaco direito para caracterizar adequadamente o perfil hemodinâmico do doente.

Ao contrário das limitadas opções terapêuticas médicas na síndrome hepato-pulmonar, tem sido promissora, no âmbito da hipertensão porto-pulmonar, a utilização de epoprostenol i.v., um análogo da prostaglandina (PGI₂) que evidencia potentes efeitos de vasodilatação arterial pulmonar. Efeitos secundários eventuais: trombocitopenia e esplenomegália progressiva.

Os resultados da transplantação hepática em doentes portadores de hipertensão porto-pulmonar, são bastante inferiores aos obtidos na síndrome hepato-pulmonar. A mortalidade pós-transplante é superior a 40%.

Uma investigação imunopatológica recente evidenciou uma deficiência relativa na prostaciclina sintase em retalhos vasculares pulmonares de doentes com hipertensão pulmonar severa e hipertensão portal.

3 – DEFICIÊNCIA EM α_1 -ANTITRIPSINA

A disfunção pulmonar (enfisema panacinar, bronquiectasias e inflamação das vias aéreas) induzida por deficiência em α_1 -antitripsina (<800 mgr/l; normal 1200-2200) representa em essência uma consequência vascular pulmonar de uma afecção hepática.

A síntese anormal da proteína α , resulta de uma mutação genética localizada no cromossoma 14, que é co-dominantemente expresso no hepatócito. A proteína anômala acumula-se nas células hepáticas, não sendo libertada na circulação venosa adequadamente. A disfunção pulmonar correlaciona-se com a severidade dessa deficiência, que por sua vez se correlaciona com a combinação de certos alelos. As manifestações pulmonares mais comuns e significativas relacionam-se com os alelos Z ou S, especialmente nos fenótipos ZZ e SZ.

A expressão clínica mais dramática é o enfisema bolhoso, com severa obstrução expiratória. Em certos casos, raros, pode ocorrer a combinação de manifestações hepáticas e pulmonares severas. Se a sobrevida é prolongada, deve ser considerado o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Em teoria, a transplantação hepática com normalização da concentração da proteína α , no soro, deveria estabilizar a progressão da disfunção pulmonar.

4 – HIDROTÓRAX HEPÁTICO

Em menos de 10% de pacientes com cirrose hepática, desenvolve-se um derrame pleural unilateral ou bilateral, cuja patogenia é idêntica à da ascite, donde a designação de hidrotórax hepático. Essas efusões pleurais são transudatos e raramente aparecem na ausência de ascite.

A pressão negativa no espaço pleural condicionada pela inspiração, e a pressão peritoneal, facilita a penetração de fluido através de pequenos hiatos diafragmáticos. Pode ocorrer dispneia e hipoxemia, por atelectasia pulmonar e estabelecimento de shunts fisiológicos. O fluido pleural deve ser puncionado e analisado, se existe hepatocarcinoma, dor ou febre.

O tratamento médico inclui terapêutica diurética agressiva. No doente com ascite refractária e toracocenteses repetidas, a colocação de um TIPS pode ser a medida mais adequada. A obliteração do espaço pleural tem sido reportada em casos selecionados. O hidrotórax hepático refractário, induzido por ascite incontrolável, é uma indicação para transplantação hepática.

4. DISFUNÇÃO ENDÓCRINA

A presença de cirrose hepática avançada condiciona invariavelmente desregulação na função de múltiplos sistemas endócrinos. Essa disfunção endócrina inclui as seguintes síndromes:

SÍNDROMES ENDÓCRINAS ASSOCIADAS À CIRROSE	
MANIFESTAÇÃO ENDÓCRINA	CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS
• Hemocromatose	Insuficiência das gônadas Disfunção hipotalâmica Diabetes
• Cirrose Biliar Primária	Doença tiroideia auto-imune Osteopatia
• Cirrose alcoólica	Insuficiência das gônadas Disfunção hipotalâmica
• Feminização e hipogonadismo	Estrogênio ↑ Testosterona livre e total ↓ Disfunção hipotalâmica Atrofia testicular
• Hipotireoidismo	Triiodotironina ↓ Globulina-tiroxina →↑
• Diabetes	Glicemia em jejum ↑ Resistência à insulina

COMENTÁRIOS

Os efeitos da cirrose sobre as hormonas sexuais e tiroideias, são os mais frequentes e os que evidenciam mais impacto clínico. Estas anomalias endócrinas são frequentemente subvalorizadas, no entanto cerca de 60% dos doentes com cirrose apresentam história de diminuição da libido e impotência.

A feminização e o hipogonadismo no homem com cirrose resultam da diminuição em testosterona e aumento relativo nos estrogénios em circulação. As características clínicas da feminização incluem: perda de libido, diminuição na contagem dos espermatozoides, redução nas massas musculares, atrofia testicular, aranhas vasculares, rarefação pilosa. A ginecomastia é também frequente, embora se pense que não resulta somente do excesso de estrogénios. Na mulher, as anomalias endócrinas conduzem a amenorreia, alterações menstruais e perda de libido.

O hipotireoidismo é relativamente comum na cirrose hepática, embora as suas manifestações clínicas não sejam específicas, confundindo-se com as da cirrose. Todos os doentes com esta enfermidade devem ser explorados no tocante à função tiroideia: determinação dos níveis das hormonas da tiróide e da TSH.

O tratamento do hipotireoidismo melhora a fadiga, as anomalias metabólicas e outras manifestações sistêmicas da diminuição na produção da hormona tiroideia.

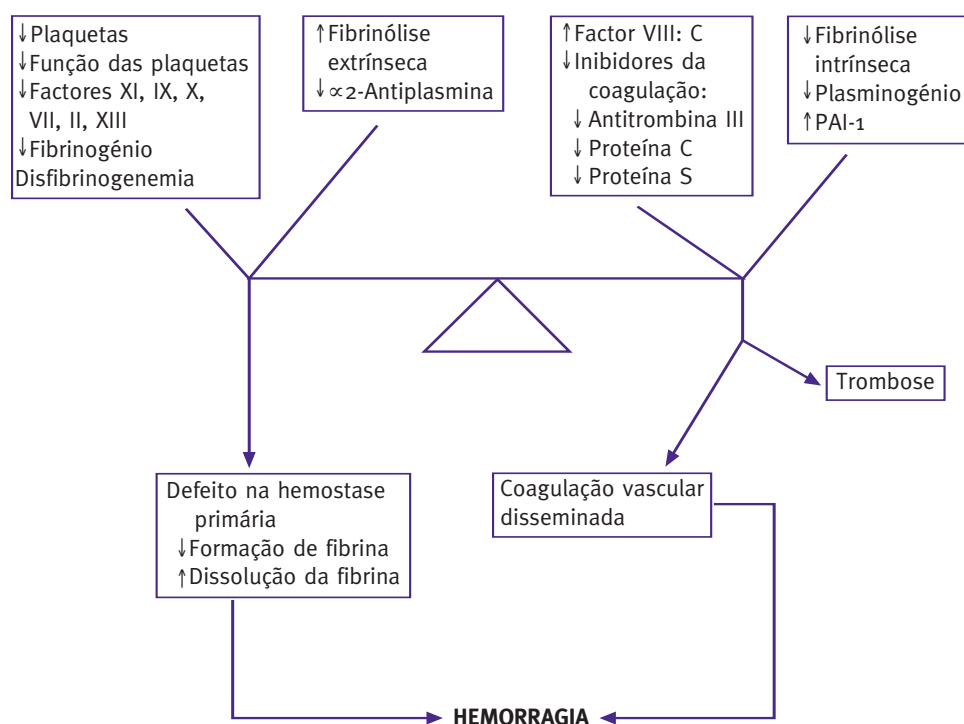
Vários ensaios clínicos avaliaram o papel da testosterona no tratamento da cirrose no homem com feminização e hipogonadismo. Não se confirmaram as expectativas inicialmente criadas.

5. DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

Dado que o fígado desempenha um papel complexo e central na hemostase, não surpreende a frequência de hemorragias – epistaxis, gengivorragias, equimoses, hemorragias do tracto digestivo – nos doentes com cirrose avançada.

No gráfico seguinte, apontam-se as anomalias hemostáticas que podem acontecer na cirrose hepática:



2 – PATOFISIOLOGIA

Esquemáticamente, são os seguintes os mecanismos patofisiológicos das anomalias da coagulação:

Trombocitopenia

- Esplenomegália (hiperesplenismo)
- Destruição imunológica (IgG)
- Produção diminuída de trombopoietina pelo fígado
- Deficiência em ácido fólico e efeito tóxico directo do álcool (na cirrose alcoólica)

Disfunção plaquetar

- Efeito inibitório dos FDP na agregação plaquetar
- Dislipidémia adquirida
- Etanol
- Defeito intrínseco das plaquetas

Anomalias nos factores de coagulação

- Diminuição da síntese hepática dos factores vit. K dependentes – VII, X, IX e II
- ↓ Síntese hepática de factor V
- ↓ Fibrinogénio: redução da síntese hepática, perda em espaços extravasculares (ascite), consumo acelerado mediado pela trombina, catabolismo aumentado
- Disfibrinogénemia (polimerização anormal da fibrina): excessivo teor em ácido siálico

Coagulopatia de consumo (coagulação vascular disseminada)

- Libertação de substâncias pró-coagulantes a partir de hepatócitos necrosados
- Endotoxinas de origem intestinal
- Deficiência em antitrombina III

Fibrinólise anormal (acelerada)

- Activação do plasminogénio no plasma (TPA ↑)
- ↓ Antiplasmina a2
- ↓ Fibrinólise endógena
- Coagulação vascular disseminada

3 – AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Em doentes com suspeita de cirrose, sobretudo em presença de discrasia sanguínea, ou se o doente vai ser submetido a métodos invasivos ou cirurgia, é fundamental estudar o perfil hemostático, integrado usualmente pela contagem de plaquetas,

tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP). Alguns autores propõem também a mensuração do tempo de sangria para estudo da função das plaquetas, se bem que não seja um teste muito fiável. Em situações mais severas, é importante solicitar outros testes: fibrinogénio, tempo de trombina (TT), factor V, factor VII e os FDP (produtos de degradação do fibrinogénio/fibrina).

ANOMALIAS HEMOSTÁTICAS NA DOENÇA HEPÁTICA E NA DEFICIÊNCIA EM VIT. K								
Condição	Plaquetas	TP	TTP	Factor V	Factor VII	TT	Fibrinogénio	FDP
Cirrose (estável)	N ou ↓	↑	N ou ↑	↓ ou N	↓	↑ ou N	N ou ↓	N ou ↑
Cirrose (descompen.)	↓	↑↑	↑ ou N	↓	↓↓	↑ ou N	↓ ou N	N ou ↑
Deficiência em Vit. K	N	↑↑	↑ ou N	N	↓↓	N	N	N

4 – TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da insuficiência hemostática deve ser individualizada em função da natureza, local e extensão da hemorragia. Além disso, a correcção do distúrbio hemostático deve estar intimamente ligado e coordenado com outras medidas terapêuticas fundamentais.

No âmbito da correcção da hemostase, devemos recordar a eventual necessidade de:

Transfusão de plaquetas.

Pode ser útil em doentes com trombocitopenia marcada e hemorragia severa. A aplicação de TIPS pode corrigir parcialmente a trombocitopenia, assim como a embolização esplênica parcial (complicações significativas). Na preparação para cirurgia, é importante fornecer concentrado de plaquetas para atingir valores em torno de 100.000 /µl. A endoscopia, a paracentese, a toracocentese e a punção lombar podem ser realizadas em segurança com valores acima de 50.000/µl. Ainda não se encontra suficientemente testado o interesse clínico da trombopoietina recombinante.

Terapêutica com heparina.

Proposta inicialmente para situações de coagulação vascular disseminada, é uma atitude terapêutica actualmente não recomendada.

Concentrados de antitrombina III.

Benefício clínico ainda não suficientemente testado. Produto caro, com risco de transmissão de vírus.

Inibidores de fibrinólise (ácido aminocapróico, ácido tranexâmico).

Actualmente não recomendados na rotina.

Plasma fresco.

Contém todos os factores da coagulação e inibidores presentes na circulação, sendo por isso teoricamente o agente mais indicado para a correcção das anomalias da hemostase. Na prática, contudo, a substituição efectiva é difícil dada a grande quantidade de plasma requerida para corrigir um tempo de protrombina muito alongado. Além disso, a semi-vida dos factores V e VII é curta, pelo que são necessárias infusões continuadas ou intermitentes de plasma. Por outro lado, deve considerar-se a hipótese, ainda que remota, de transmissão de vírus ou de outros agentes patogénicos.

Crioprecipitados de proteínas.

Úteis nas situações com marcada hipofibrinogenémia ou disfibrinogenémia.

Factor VIIa recombinante.

Evidencia eficácia na normalização do tempo de protrombina moderadamente prolongado, em indivíduos com cirrose sem hemorragia activa. Estão em curso ensaios terapêuticos do produto no âmbito das hemorragias na cirrose hepática com coagulopatia.

REFERÊNCIAS

- Korula J. *Hepatorenal syndrome*. In: Kaplowitz N (Ed.). Liver and Biliary Diseases. Williams & Wilkins 1992:542-551.
- Blei AT. *Hepatic encephalopathy*. In: Kaplowitz N (Ed.). Liver and Biliary Diseases. Williams & Wilkins 1992:552-565.
- Ferenci P, Müller C. *Hepatic encephalopathy; treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds.). Evidence based Gastroenterology and Hepatology. BMJ Books 1999:443-455.
- Mullen KD. *Hepatic encephalopathy*. In: Friedman LS, Keefe EB. Handbook of Liver Disease. Churchill Livingstone 1998:185-196.
- Pyne J, Morgan TR. *Hepatorenal syndrome*. In: Friedman LS, Keefe EB. Handbook of Liver Disease. Churchill Livingstone 1998:167-184.
- Jolst JH, Eby CS. *Complications of cirrhosis: hemostatic failure*. In: Bacon BR, DiBisceglie AM (Eds.). Liver Disease. Diagnosis and Management. Churchill Livingstone 2000:261-268.
- Nunes FA, Olthoff KM, Lucey MR. *Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, and short-term post-transplant management*. In: Bacon BR, DiBisceglie AM (Eds.). Liver Disease. Diagnosis and Management. Churchill Livingstone 2000:383-391.
- Marks JB, Skyler J. *The liver and the endocrine system*. In: Schiff's Diseases of the Liver (8ª Ed.). Lippincott-Raven 1999:477-488.
- Krowka MJ. *Pulmonary manifestations of liver disease*. In: Schiff's Diseases of the Liver (8ª Ed.). Lippincott-Raven 1999:489-502.
- Rutherford CJ, Frenkel EP. *Hemostatic Disorders in Liver Disease*. In: Schiff's Diseases of the Liver (8ª Ed.). Lippincott-Raven 1999:583-598.
- Dasarthy S, Mullen KD. *Therapy of porto-systemic encephalopathy*. In: Wolfe M (Ed.). Therapy of Digestive Disorders. W.B Saunders Co. 2000:385-397.
- Epstein M. *Hepatorenal syndrome*. In: Wolfe M (Ed.). Therapy of Digestive Disorders. W.B Saunders Co. 2000:398-404.
- Abrams GA, Fallon MB. *The hepatopulmonary syndrome*. Clin Liver Dis 1997;1(1):185-200.
- Tomé LFFS. *O triptofano, o amoniaco e a encefalopatia hepática*. Tese de doutoramento (Ed. do autor). Coimbra 1992.
- Freitas D. *Síndrome hepato-renal*. In: Freitas D (Ed.). Temas de Gastroenterologia (2ª vol) Boehringer-Ingelheim 1986:91-104.
- Freitas D. *Encefalopatia hepáticas*. In: Freitas D (Ed.). Temas de Gastroenterologia (2ª vol) Boehringer-Ingelheim 1986:105-126.
- Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, La Villa G. *Ascites and hepatorenal syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Apr;13(4):313-6.
- Bataller R, Gines P, Arroyo V, Rodes J. *Hepatorenal syndrome*. Clin Liver Dis. 2000 May;4(2):487-507.
- Conn HO. *Prolonged infusion of ornithine plus dopamine in the treatment of the hepatorenal syndrome: a breakthrough?* Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3645-6.
- Gines P. *Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome*. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec;14(6):945-57.
- Duhamel C, Maullon J, Berkelmans I, Bourienne A, Tranvouez JL. *Hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: terlipressine is a safe and efficient treatment; propranolol and digitalis treatments: precipitating and preventing factors?* Am J Gastroenterol. 2000 Oct;95(10):2984-5.
- Cardenas A, Uriz J, Gines P, Arroyo V. *Hepatorenal syndrome*. Liver Transpl. 2000 Jul;6(4 Suppl 1):S63-71.
- Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, Bataller R, Mas A, Navasa M, Arroyo V, Rodes J. *Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome*. J Hepatol. 2000 Jul;33(1):43-8.
- Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. *Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study*. Gut. 2000 Aug;47(2):288-95.
- McCormick PA. *Improving prognosis in hepatorenal syndrome*. Gut. 2000 Aug;47(2):166-7.
- Arroyo V. *New treatments for hepatorenal syndrome*. Liver Transpl. 2000 May;6(3):287-9.
- Dagher L, Patch D, Marley R, Moore K, Burroughs A. *Review article: pharmacological treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients*. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14(5):515-21.
- Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Blendis LM. *Ascites and hepatorenal syndrome during cirrhosis: two entities or the continuation of the same complication?* J Hepatol. 1999 Dec;31(6):1088-97.
- Gentilini P, La Villa G, Casini-Raggi V, Romanelli RG. *Hepatorenal syndrome and its treatment today*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Sep;11(9):1061-5.
- Moore K. *Renal failure in acute liver failure*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Sep;11(9):967-75.
- Gulberg V, Biltzer M, Gerbes AL. *Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine*. Hepatology. 1999 Oct;30(4):870-5.
- Bernardi M, Blendis L, Burroughs AK, Laffi G, Rodes J, Gentilini P. *Hepatorenal syndrome and ascites—questions and answers*. Liver. 1999;19(1 Suppl):15-74.
- Gentilini P. *Hepatorenal syndrome and ascites—an introduction*. Liver. 1999;19(1 Suppl):5-14.
- Blendis L, Wong F. *More therapy for hepatorenal syndrome*. Gastroenterology. 1999 May;116(5):1264-6.
- Kaffy F, Borderie C, Chagneau C, Ripault MP, Larzilliere I, Silvain C, Beauchant M. *Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients*. J Hepatol. 1999 Jan;30(1):174.
- Laccetti M, Manes G, Uomo G, Lionello M, Rabitti PG, Balzano A. *Flumazenil in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: a double blind randomized placebo controlled study*. Dig Liver Dis. 2000 May;32(4):335-8.
- Blei AT, Cordoba J. *Hepatic Encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2001 Jul;96(7):1968-76.
- Schliess F, Haussinger D. *Hepatic encephalopathy and nitric oxide*. J Hepatol. 2001 Apr;34(4):610-2.
- Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol. 2001 May;16(5):531-5.
- Ong JP, Mullen KD. *Hepatic encephalopathy*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Apr;13(4):325-34.
- Venturini I, Corsi L, Avallone R, Farina F, Bedogni G, Baraldi C, Baraldi M, Zeneroli ML. *Ammonia and endogenous benzodiazepine-like compounds in the pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Scand J Gastroenterol. 2001 Apr;36(4):423-5.
- Hassoun Z, Deschenes M, Lafortune M, Dufresne MP, Perreault P, Lepanto L, Gianfelice D, Bui B, Pomier-Layrargues G. *Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2001 Apr;96(4):1205-9.
- Blei AT. *Helicobacter pylori, harmful to the brain?* Gut. 2001 May;48(5):590-1.
- Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. *Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible*. Postgrad Med. 2001 Feb;109(2):52-4, 57-60, 63-5.
- Cadranet JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, Pidoux B, Valla D, Opolon P. *Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity?* Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):515-8.
- Kyprianou A, Hanna J, Mullen KD. *Focal neurological signs in cirrhotic patients with episodes of hepatic encephalopathy*. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):273-4.
- Jones EA. *Pathogenesis of hepatic encephalopathy*. Clin Liver Dis. 2000 May;4(2):467-85.
- Gerber T, Schomerus H. *Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management*. Drugs. 2000 Dec;60(6):1353-70.
- Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. *The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy*. Adv Intern Med. 2001;46:155-76.

- **Blei AT.** *Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000 Dec;14(6):959-74.
- **Watanabe A.** *Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: classification of clinical types, diagnosis and treatment.* J Gastroenterol Hepatol. 2000 Sep;15(9):969-79.
- **Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, Das G, Ram S, Dilawari JB.** *Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy.* Dig Dis Sci. 2000 Aug;45(8):1549-52.
- **Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW.** *The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy.* Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95(8):2029-34.
- **Strauss GI, Hansen BA, Herzog T, Larsen FS.** *Cerebral autoregulation in patients with end-stage liver disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Jul;12(7):767-71.
- **Blei AT.** *Brain edema and portal-systemic encephalopathy.* Liver Transpl. 2000 Jul;6(4 Suppl 1):S14-20.
- **Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW.** *Screening of subclinical hepatic encephalopathy.* J Hepatol. 2000 May;32(5):748-53.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXX

DOENÇAS HEPÁTICAS AUTO-IMUNES

1. Hepatite Auto-Imune
2. Cirrose Biliar Primária
3. Colangite Esclerosante Primária

1. HEPATITE AUTO-IMUNE

1. CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Inicialmente designada de hepatite lupóide, por Mackay, a hepatite auto-imune (HAI) é uma doença hepática necro-inflamatória de causa desconhecida, associada à presença de auto-anticorpos séricos específicos do fígado e/ou de auto-anticorpos não específicos de órgão. A hipergamaglobulinémia é um achado típico, sendo também característica a resposta favorável à corticoterapia.

O quadro histológico é usualmente caracterizado por infiltrado portal linfoplasmacitário e necrose periportal (“piecemeal necrosis” ou necrose marginal), podendo evoluir para necrose focal do parênquima, formação activa de septos fibrosos e cirrose hepática.

O diagnóstico de HAI exige a exclusão de outras hepatopatias com apresentação clínica similar: hepatite crónica viral, hepatite tóxica, hemocromatose, doença de Wilson, esteatohepatite não alcoólica, deficiência em α_1 -antitripsina, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e colangite auto-imune.

A prevalência estimada é de 50 e 200 casos por milhão de habitantes, respectivamente na Europa Ocidental e na América do Norte. Esta taxa de prevalência compara-se à de outras doenças auto-imunes, como a cirrose biliar primária, o lúpus eritematoso sistémico e a miastenia grave. Nestas áreas do globo, a HAI compreende até 20% das situações de hepatite crónica.

A prevalência é mais elevada em indivíduos europeus e norte-americanos, de raça branca, portadores dos haplotipos HLA-DR3 e -DR4.

Nas zonas de elevada endemicidade de hepatite viral (África e Ásia), a prevalência de HAI é mais baixa. No Japão associa-se usualmente ao HLA-DR4.

É importante sublinhar que a maioria dos dados epidemiológicos actualmente disponíveis reportam-se ao período que precedeu a detecção do vírus da hepatite C.

2. ETIOPATOGENIA

Múltiplos agentes têm sido postulados como eventuais indutores da auto-perpetuação do processo imunitário da HAI (vírus, bactérias, químicos, drogas, genética), com ênfase recente nos vírus. Todos os principais vírus hepatotrópicos foram incriminados na origem da HAI: vírus do sarampo, VHB, VHC, VHD, VHGE, vírus do herpes simplex e vírus Epstein Barr.

Embora existam várias observações que sugerem o desenvolvimento de processos de

HAI após infecções agudas por esses vírus, não está ainda indiscutivelmente comprovado o papel etiológico destes agentes infecciosos. Tão-pouco foi identificada, até ao momento, uma droga específica como verdadeiro agente etiológico da HAI.

A existência de um fundo imunogenético específico parece constituir um importante requisito para o desenvolvimento da HAI. Esta resultaria de múltiplos factores, postulando-se a contribuição de dois mecanismos fundamentais: uma base genética específica, e um agente específico que desencadearia o processo auto-imunitário, eventualmente um vírus ou um agente químico. Outros cofactores poderiam ser necessários: por exemplo, as hormonas femininas, auto-antigénios ou factores ambientais, designadamente o álcool, a nicotina e nutrientes.

Postula-se que a perda de tolerância contra o próprio fígado, num contexto de predisposição genética, é o mecanismo patogénico primário. Não está esclarecido se o processo mórbido auto-agressivo se desenvolve espontaneamente, ou se agentes ambientais específicos desencadeiam a HAI em indivíduos geneticamente susceptíveis. Auto-anticorpos contra o tecido hepático são indicadores desse processo auto-imune. No entanto, nenhum dos auto-anticorpos até ao momento identificados evidencia efeito patogénico. Têm, no entanto, grande valor como meio de diagnóstico laboratorial da HAI.

Vários estudos sugerem um papel central desempenhado pelos linfócitos T helper (CD4) hiperactivos como mediadores da doença: no modelo animal da HAI, as células T, e não o soro, transferem a doença; na imunohistologia, os linfócitos CD4 activados predominam no infiltrado inflamatório; e in vitro a resposta das células T aos auto-antigénios hepáticos correlaciona-se com a actividade da doença.

Como se referiu, está comprovada a susceptibilidade individual para a HAI. Com efeito, existe associação entre esta doença auto-imune e a existência do haplotipo HLA A1-B8-DR3 ou DR4. Recentes avanços em biologia molecular, identificaram que nos doentes com HAI tipo 1, ocorre uma elevada do haplotipo HLA-DRB1* 0301-DRB3* 0101-DQA1* 0501-DQB1* 0201, e uma forte associação secundária com um dos alelos DR4, DRB1* 0401. O nosso conhecimento da susceptibilidade imunogenética para a HAI é ainda incompleto. Prevê-se que futuros trabalhos de pesquisa poderão clarificar melhor este magno problema, nomeadamente no que respeita à identificação de doentes em risco de desenvolverem um curso severo da doença ou síndromes extra-hepáticos concomitantes.

3. ESPECTRO CLÍNICO

A hepatite auto-imune pode surgir em qualquer idade e em qualquer sexo, embora ocorra mais frequentemente no sexo feminino, com um pico entre os 10 e 30 anos, e um segundo pico na meia idade tardia.

Em cerca de 30% dos casos a apresentação é aguda, podendo mimetizar uma hepatite aguda viral. Por isso não deve ser utilizada nesta doença a designação de hepatite crónica activa auto-imune.

Nos restantes casos o início é insidioso, e a doença pode não ser reconhecida senão numa fase avançada da lesão hepática.

Uma percentagem significativa de doentes apresentam icterícia. São comuns a anorexia, a fadiga e a amenorreia. A dor abdominal ocorre em 10 a 40%, e a febre acontece em percentagens que chegam a atingir os 20%.

A maioria dos doentes apresentam hepatomegália no exame físico, e em 50% dos casos existe esplenomegália.

Entre 30 a 80% dos doentes houve progressão para um estágio de cirrose no momento da apresentação, e 10 a 20% evidenciam sinais de descompensação com ascite e, menos frequentemente, encefalopatia. Cerca de 20% dos doentes apresentam varizes esofágicas.

Ocorrem frequentemente manifestações extra-hepáticas: artropatias e edema periarticular (16-36%), erupções cutâneas maculopapulares ou acneiformes (20%), capilarite alérgica, lichen planus e úlceras nos membros inferiores. Pode observar-se também associação com colite ulcerosa, colangite primária esclerosante (particularmente em crianças), tiroidite auto-imune, síndrome de Sjögren, acidose tubular renal, alveolite fibrosante, glomerulonefrite, neuropatia periférica, doença de Gaves, anemia perniciosa, anemia hemolítica.

4. DIAGNÓSTICO

Perante a suspeita clínica de HAI devem ser solicitados os seguintes estudos:

- Testes laboratoriais hepáticos.

- Imunoglobulinas séricas.

- Testes serológicos e eventualmente virológicos das hepatites virais.

- Ceruloplasmina sérica, fenotipo da α_1 -antitripsina e níveis séricos do ferro, transferrina e ferritina.

- Biópsia hepática.

- Pesquisa de auto-anticorpos (podem estar ausentes no início (10-20%) ou serem intermitentes no decurso da doença):

 - Anticorpo antinuclear (ANA)

 - Anticorpo antimúsculo liso (ASMA)

 - Anticorpos LKM-1 (Liver Kidney microsome)

Além destes auto-anticorpos, correntemente utilizados na rotina clínica, foram

identificados outros auto-anticorpos específicos do fígado, ocorrendo isoladamente, em associação entre si, ou com os acima descritos. Estes auto-anticorpos, ainda em fase de estudo no âmbito da aplicação clínica, são os seguintes:

LSP (liver specific membrane lipoprotein)

SLA (soluble liver antigen)

LC (liver cytosolic antigen)

LP (liver-pancreas antigen)

ASGP-R (hepatocyte-specific asialoglycoprotein receptor antigen)

Efectuados os estudos acima indicados, estabelece-se um diagnóstico definitivo de HAI desde que sejam satisfeitos os seguintes requisitos:

Ausência de exposição a drogas ou químicos hepatotóxicos. Consumo limitado de álcool.

Testes serológicos ou virológicos negativos (VHA, VHB, VHC, VHD, Epstein-Barr, citomegalovírus).

Transaminases elevadas. Hipergamaglobulinémia.

α_1 -antitripsina, cobre sérico, ceruloplasmina e metabolismo do ferro normais.

Na biópsia hepática: moderada a severa necrose marginal ("piecemeal necrosis"), com ou sem hepatite lobular ou necrose confluyente centro-portal.

Titulos dos auto-anticorpos ANA, ASMA ou LKM-1 $> 1:80$ no adulto, e $> 1:20$ na criança.

No caso de não serem satisfeitos todos estes critérios, o diagnóstico não pode ser considerado definitivo.

A presença de alterações histológicas de colestase na biópsia, incluindo lesões dos ductos biliares e ductopenia, ou alterações sugestivas de outras doenças (esteatose, cobre, sobrecarga em ferro, agregados linfóides portais), depõem contra o diagnóstico de HAI.

A evidência de infecção por vírus, impede o diagnóstico definitivo de HAI.

Os doentes com auto-anticorpos convencionais negativos, mas que satisfazem outros critérios e são seropositivos para o anti-SLA, anti-LP, anti-LC ou anti-ASGPR, justificam um diagnóstico provável de HAI.

5. SUBTIPOS DA HAI

A – Hepatite Auto-Imune Tipo 1

Presença no soro de ANA e/ou ASMA. Os anticorpos anti-actina (ASMA) são específicos mas apresentam baixa sensibilidade (38-74%).

Ocorre em qualquer idade mas tipicamente apresenta uma distribuição etária bimodal.

A maioria dos doentes são do sexo feminino (relação mulher: homem, 3,6.1).

Em cerca de 40% dos doentes ocorrem manifestações extra-hepáticas. A existência de colite ulcerosa obriga à realização de colangiografia para exclusão de colangite esclerosante primária.

Início agudo em 40% dos casos, por vezes sob a forma de hepatite fulminante.

Dentre os novos auto-anticorpos em estudo, o anti-ASGPR é o mais promissor, pelo seu valor no diagnóstico e no prognóstico.

Os haplotipos HLA-DR3 e DR4 são factores de risco de susceptibilidade independentes, sugerindo uma anomalia proliférica.

B – Hepatite Auto-Imune Tipo 2

Presença no soro de auto-anticorpos LKM1.

Afecta sobretudo crianças (2-14 anos).

20% dos doentes europeus são adultos, e só 4% dos pacientes norte-americanos são adultos.

Pode ter uma apresentação aguda ou fulminante.

Comummente associada a doenças imunológicas concomitantes: vitiligo, diabetes mellitus, tiroidite.

Ocorrência frequente de auto-anticorpos específicos de órgão, designadamente contra as células parietais, a tiróide e os ilhéus de Langerhans.

Concentrações de imunoglobulinas menos elevadas do que no tipo 1.

Progressão mais frequente para cirrose do que no tipo 1. Pior prognóstico.

Possíveis factores de susceptibilidade: HLA-B14, DR3 e CA4-QO

C – Hepatite Auto-Imune 3

Discutível como subgrupo distinto.

Presença de auto-anticorpos anti-SLA, dirigidos contra citoqueratinas 8 e 18.

ANA e anti-KLM 1 ausentes. Comummente presentes: ASMA (35%), anticorpos anti-mitochondriais (22%), factor reumatóide (22%) e anti-LSP (26%).

Anticorpos anti-SLA ausentes na hepatite crónica viral, mas presentes em 11% das HAI tipo 1, sugerindo que o tipo 3 é uma variante e não uma entidade separada.

6 - VARIANTES DA HAI

A – Síndrome de Sobreposição com Cirrose Biliar Primário (CBP)

Definida por aspectos de hepatite auto-imune associada a anticorpos antimitocondriais (AAM) e/ou achados histológicos de lesão ou perda dos ductos biliares.

A maioria tem títulos de AAM $\leq 1:160$ e rara seropositividade para anticorpos contra auto-antígenos M2.

Acumulação de cobre hepático em 20% dos casos, sugerindo CBP.

A terapêutica empírica com corticóides durante 3-6 meses melhora a hepatite auto-imune arguindo contra o diagnóstico de CBP.

B – Síndrome de Sobreposição com Colangite Esclerosante Primária (CEP).

Definida por aspectos de hepatite auto-imune associada a doença inflamatória intestinal, padrão bioquímico de colestase, evidência histológica de lesão dos ductos biliares e/ou resistência à corticoterapia

No exame colangiográfico evidenciam-se alterações radiográficas dos canais biliares intra e/ou extra-hepáticos, diagnósticas de sobreposição no contexto clínico da HAI.

Aspectos histológicos de colangite fibrótica ou de colangite obliterativa, com colangiograma normal, indicam uma variante dos pequenos ductos.

As chaves do diagnóstico são a doença inflamatória intestinal, a resposta deficiente à corticoterapia e/ou elevação sérica da fosfatase alcalina.

Os achados histológicos vão desde a hepatite periportal exclusiva, até hepatite periportal associada a lesão ou obstrução dos ductos biliares.

É típica a resistência à corticoterapia, justificando-se o cancelamento deste tipo de tratamento logo que se comprove a sua ineficácia.

C – Síndrome de Sobreposição com Hepatite Viral

A presença concomitante de infecção viral e de auto-anticorpos define a síndrome de sobreposição de HAI e hepatite crônica viral.

Só em cerca de 4% de situações de HAI se detectam verdadeiras reacções positivas anti-VHC e anti-VHB. Em 10% das HAI que não respondem à corticoterapia, detecta-se a presença do ARN-VHC.

Em cerca de 20% das hepatites crônicas virais detectam-se auto-anticorpos: ASMA (10%), ANA (28%) e outros anticorpos, e concomitante doença imunológica. Os títulos de ASMA e de ANA habitualmente são baixos.

O tratamento é seleccionado em função do quadro clínico dominante: doença auto-imune predominante Definida por títulos de ASMA ou ANA $\geq 1:320$, ou positi-

vidade simultânea para o ASMA e o ANA, quaisquer que sejam os títulos; ou doença viral predominante, definida por indiscutível infecção viral + anti-LKM1 ou infecção viral + seropositividade com títulos baixos ($< 1:320$) para o ASMA ou ANA.

As alterações histológicas podem definir o predomínio auto-imune ou viral, mas a sensibilidade é incerta.

O tratamento deve ser adequado à condição mais prevalente: corticoterapia para as situações de predomínio auto-imune, e interferon para os casos de predomínio viral. Os resultados devem ser avaliados aos 3 meses, considerando-se uma terapêutica alternativa se a resposta é fraca.

D – Colangite Auto-Imune

Apresenta aspectos comuns à HAI e à cirrose biliar primária sem evidência de anticorpos antimitocondriais.

É característica desta entidade a coexistência de ANA e/ou ASMA, colangiograma normal, padrão bioquímico de colestase e achados histológicos de lesão dos ductos biliares.

Resposta variável à corticoterapia ou ao ácido ursodesoxicólico. Melhoria do quadro clínico e laboratorial, sem alteração no padrão histológico.

E – Hepatite Crônica Criptogênica

Apresenta todos os critérios da hepatite auto-imune, contudo sem os característicos auto-anticorpos.

Responde também à corticoterapia, como acontece na HAI.

Provavelmente representa uma forma de HAI que escapou à detecção pelos testes imunoserológicos convencionais.

A utilização de testes mais sofisticados, designadamente o anti-SLA e o anti-LP, e a repetição da pesquisa de auto-anticorpos tradicionais, recolocará muitas destas formas de hepatite criptogênica no contexto da HAI.

7 - TRATAMENTO

A – INDICAÇÕES

São indicações absolutas para tratamento da hepatite auto-imune: sintomas incapacitantes, progressão clínica inexorável, transaminases ≥ 10 vezes o normal, transaminases ≥ 5 vezes o normal + gamaglobulina ≥ 2 vezes o normal, necrose hepática confluyente, necrose multilobular.

São indicações relativas: sintomas ligeiros ou ausentes, transaminases 3-9 vezes o

normal, transaminases ≥ 5 vezes o normal e gamaglobulina < 2 vezes o normal, hepatite periportal.

Não justificam tratamento as situações caracterizadas por: ausência de sintomas com dados laboratoriais discretos, prévia intolerância à prednisona e/ou azatioprina, transaminases < 3 vezes o normal, citopenia severa, cirrose inactiva, hepatite portal e cirrose descompensada com hemorragia por varizes.

B – FÁRMACOS

A prednisona isolada ou em combinação com azatioprina, são as propostas actuais de tratamento farmacológico. O regime da associação medicamentosa é preferível, na medida em que se utilizam menores doses de corticóides.

Posologia: iniciar com 30 mgr/dia, durante a 1ª semana, reduzir para 20 mgr/dia na 2ª semana, reduzir para 15 mgr/dia na 3ª e 4ª semanas, reduzir para 10 mgr até final do tratamento. Associar, desde o início, azatioprina (50 mgr/dia).

Utilizando este último fármaco, é importante contar os leucócitos e as plaquetas durante o tratamento, com intervalos de 6 semanas, para monitorizar a toxicidade medular.

O doente deve ser submetido a controlos clínicos e laboratoriais cada seis meses durante o tratamento, ou mais cedo no caso de surgir insuficiência hepática ou intolerância aos fármacos.

A ascite e a encefalopatia não contra-indicam esta terapêutica.

O doente com necrose multilobular no exame histológico, onde um tratamento de duas semanas não normaliza pelo menos um parâmetro laboratorial ou melhora a hiperbilirrubinemia, têm elevado risco de mortalidade, devendo ser avaliados para transplantação hepática caso existam sinais de descompensação.

O tratamento deve ser prosseguido até obtenção de remissão, definida por: ausência de sintomas, transaminases < 2 vezes o valor normal, normalização dos outros testes bioquímicos e histologia hepática inactiva ou minimamente activa. A remissão ocorre em cerca de 65% dos doentes, dentro de 2 anos.

Obtida a remissão deve reduzir-se paulatinamente a dose de corticóides e de azatioprina, durante um período de seis semanas.

Após o tratamento, cerca de 50% dos doentes mantêm a remissão, mas nos restantes acontece uma recidiva dentro de 6 meses. Neste caso, deve reinstituir-se o tratamento inicial. Se acontecer nova recidiva, deve prescrever-se terapêutica indefinida

com prednisona ou azatioprina, ou ponderar a transplantação hepática.

Em cerca de 10 % dos doentes, a associação corticóides + azatioprina, nas doses indicadas, não induz remissão. Nesses casos, deve ponderar-se o aumento das doses (por ex. 30 mgr/dia de prednisona + 150 mgr/dia de azatioprina). Neste subgrupo de doentes há usualmente necessidade de terapêutica de manutenção durante anos, ou indefinidamente. Uma alternativa será a transplantação hepática.

Em cerca de 15% dos doentes ocorre toxicidade aos fármacos: obesidade intolerável, compressão vertebral, citopenia severa, psicose, erupções cutâneas, náuseas e vômitos. Nesses casos, há necessidade de reduzir ou interromper os fármacos.

Outras propostas farmacológicas têm sido aventadas, encontrando-se ainda em fase experimental: ciclosporina, tacrolimus, budesonido, ácido ursodesoxicólico, extratos de hormona do timo, 6- mercaptopurina.

C – TRANSPLANTAÇÃO HEPÁTICA

Eficaz no doente descompensado onde falhou a corticoterápia . Outra indicação é a forma aguda fulminante.

A sobrevida aos 5 anos é de cerca de 96%.

É rara a recorrência da doença no enxerto. Acontece sobretudo em doentes inadequadamente tratados com imunossupressão, ou em receptores HLA/DR3 – positivos de dadores HLA/DR3 – negativos.

2. CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença crónica colestática de etiologia desconhecida, que afecta predominantemente a mulher na idade média de vida.

Morfológicamente a CBP é caracterizada por inflamação portal e necrose das células que tapetam os ductos biliares de pequeno e médio calibre.

A doença é caracterizada bioquimicamente por um quadro de colestase e imunologicamente pela presença, quase constante, de anticorpos antimitocondriais e menos frequentemente por anticorpos antinucleares.

Embora a CBP seja uma doença progressiva, o ritmo de progressão é muito variável.

A fase terminal é caracterizada por hiperbilirrubinemia e morfológicamente por cirrose.

1. EPIDEMIOLOGIA

As estimativas de prevalência indicam 100-200 casos por milhão de habitantes, com muito forte prevalência feminina (10:1) e uma idade média de diagnóstico na faixa dos 50-55 anos. A doença nunca foi descrita na infância ou na adolescência.

A prevalência da CBP em famílias com um membro afectado é de cerca de 4% (bastante mais elevada do que na população global). Similarmente, é comum a ocorrência de outras afecções de base imunológica nos parentes em 1º grau de doentes com CBP. Existe uma fraca associação entre a doença e o antígeno HLA DR8. Também foi reportado um excesso de frequência do haplotipo C4AQO.

2. ANOMALIAS IMUNOLÓGICAS E PATOGÉNESE

A – Anomalias Imunológicas

O grande número de anomalias imunológicas da CBP sugere que a doença é causada por alterações nos mecanismos da imunoregulação. Contudo não há evidência directa desta hipótese. As principais anomalias evidenciadas na CBP são:

Anticorpos Antimitocondriais (AAM)

Detectados em cerca de 95% dos doentes com CBP. Não são específicos para esta doença e não afectam a sua evolução. Podem surgir, em pequena percentagem, na hepatite auto-imune e nas hepatopatias por drogas.

Dentre os vários anticorpos antimitocondriais, destacam-se os anti-M2, dirigidos sobretudo contra o componente E2 de complexos de desidrogenases cetoácidas localizadas na membrana interna das mitocôndrias.

Além dos anti-M2, descrevem-se outros anticorpos antimitocondriais na CBP. Anti-M4, anti-M8 e anti-M9- A sua existência tem sido impugnada em estudos recentes.

Os alvos principais da reacção imunológica são os colangiócitos. Vários argumentos sugerem que os anti-M2 não são citotóxicas. De facto, não se encontram sistematicamente presentes na CBP, e a severidade desta não se correlaciona com os títulos dos anticorpos. Estes podem estar presentes, aliás, na ausência de lesões sugestivas de necrose biliar.

Outros Auto-Anticorpos

Anticorpos antinucleares (em percentagem que pode atingir 70%)
Anticorpos anti-músculo liso
Anticorpos anti-tiroideus
Anticorpos linfocitóticos
Anticorpos anti-plaquetares
Factor reumatóide

Elevação Sérica de Imunoglobulinas

Encontram-se níveis aumentados da IgM (no soro, altamente imunoreactivas).
Podem induzir falsos positivos em ensaios de detecção de imuno-complexos.

Associação com Doenças Auto-Imunes

Tiroidite, hipotiroidismo.
Artrite reumatóide.
Síndrome CREST (calcinose, fenómenos de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias).
Síndrome de Sjögren
Esclerodermia.

Anomalias na Imunidade Celular

Diminuição na regulação das células T.
Redução no número de linfócitos T circulantes.
Sequestração de linfócitos T nos espaços porta.
Testes cutâneos de hipersensibilidade retardada negativos.

B – PATOGÉNESE

Postulam-se dois mecanismos na indução da lesão hepática e dos sintomas clínicos da CBP:

O processo inicial é a destruição crónica dos pequenos ductos biliares, presumivelmente mediada por linfócitos T activados. Admite-se que a lesão destrutiva inicial dos ductos biliares seja causada por linfócitos T citotóxicos porque:

Em doentes com CBP os colangiócitos expressam quantidades excessivas de complexos antigénicos de histocompatibilidade da classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e antígenos HLA-DR da classe II.

As lesões biliares lembram as produzidas por linfócitos T citotóxicos, como sucede na rejeição de enxertos hepáticos.

Como noutras doenças auto-imunes, factores ambientais têm sido incriminados na patogénese das lesões em hospedeiros geneticamente susceptíveis. Um desses factores é a infecção bacteriana. Há dados que indicam a existência de reacção cru-

zada entre os anti-M2 e antígenos do *Escherichia coli* ou de outras bactérias (*Mycobacterium gordonii*). Esses dados indicam que essas bactérias expressam o componente E2 da piruvato – desidrogenase, que os colangiócitos de doentes com CBP exibem em quantidades superiores ao normal.

O segundo mecanismo é a agressão química dos hepatócitos em áreas hepáticas onde a drenagem biliar está comprometida pela destruição dos pequenos ductos biliares, resultando uma rarefação destas estruturas no parênquima hepático:

Há retenção de ácido biliares, bilirrubina, cobre e outras substâncias que são normalmente segregadas ou excretadas para a bilis.

O aumento da concentração de alguns desses produtos, designadamente os ácidos biliares, pode originar lesão dos hepatócitos.

Os sinais e sintomas da CBP são devidos ao quadro prolongado de colestase.

A destruição dos canálculos biliares conduz eventualmente a inflamação portal e fibrose, e finalmente a cirrose e insuficiência hepática.

3 - HISTOPATOLOGIA

A biópsia hepática é um exame essencial no diagnóstico da CBP. É importante sublinhar, no entanto, que o fígado pode não se encontrar uniformemente afectado, pelo que a biópsia hepática está sujeita a variações de amostragem. Por outro lado, vários estádios lesionais podem ser observados num fragmentos de biópsia, tendo-se convencionalmente que a lesão mais avançada define o estadiamento da doença.

São quatro os estádios histopatológicos descritos na CBP:

ESTÁDIO I:

Ductos biliares lesados e usualmente rodeados de densos infiltrados de células mononucleares, a maioria delas linfócitos.

Estas lesões destrutivas, flúridas e assimétricas dos canais biliares interlobulares estão irregularmente distribuídas pelos espaços porta.

A inflamação confina-se a esses espaços.

ESTÁDIO II:

As lesões são mais disseminadas mas menos específicas.

Pode observar-se redução do número de ductos biliares nos espaços porta, e proliferação de neo-ductos atípicos, com irregularidades na conformação do lume.

Há fibrose portal difusa, com densos infiltrados mononucleares.

Essa inflamação pode invadir as áreas limítrofes periportais (piecemeal necrosis).

A rarefação no número dos ductos biliares num fragmento de biópsia que não revela outras alterações significativas, deve alertar para a possibilidade de CBP.

ESTÁDIO III:

Similar ao estágio II, no entanto observam-se septos fibrosos formando pontes porta-portais.

ESTÁDIO IV:

Representa o estágio final da lesão, com cirrose marcada e nódulos de regeneração. Os achados são indistinguíveis de outros tipos de cirrose, no entanto a pobreza de ductos biliares normais em áreas de fibrose alerta para a possibilidade de CBP.

4 – CLÍNICA

A – Sintomas

Cerca de 50-60% dos doentes são assintomáticos no momento do diagnóstico.

Os sintomas e os sinais de CBP são motivados por colestase prolongada. Os sintomas mais eloquentes são:

FADIGA.

É o sintoma mais comum, identificado até 80% dos doentes que consultam.

PRURIDO.

A mais precoce queixa específica da CBP. Caracteristicamente mais pronunciado no leito, o prurido tem origem desconhecida. Não é devido à retenção de ácidos biliares primários ou secundários. Recentemente apontou-se um aumento do tonus opioideérgico na colestase crônica como potencial indutor do prurido. Este pode iniciar-se no terceiro trimestre da gravidez, e persistir depois do parto. Raramente desaparece espontaneamente até ao estágio final de cirrose, sendo a transplantação hepática eventualmente o único recurso terapêutico.

MÁ ABSORÇÃO.

Essencialmente motivada pela diminuição da concentração de ácidos biliares no lume intestinal, pelo que ocorre deficiente digestão e absorção dos triglicerídeos neutros da dieta. O doente queixa-se de diarreia noturna, as fezes são volumosas e lustrosas e há perda de peso, ainda que o apetite esteja conservado. Pode ocorrer má absorção de vitaminas lipossolúveis – vit. A, D, E e K -, e de cálcio. A insuficiência pancreática pode contribuir para a má absorção.

OSTEOPOROSE.

A doença óssea osteopénica ocorre em cerca de 25% dos doentes com CBP.

A patogénese não está ainda esclarecida. A osteomalácia é rara. Síntomas clínicos da osteoporose: dores ósseas, colapso espontâneo dos corpos vertebrais e microfracturas das costelas. São menos comuns as fracturas dos ossos longos.

B – Sinais

Detecta-se hepatomegália em cerca de 70% dos doentes com CBP.

Esplenomegália em 35%.

Manifestações cutâneas:

- Pigmentação da pele por melanina

- Excoriações por prurido intratável.

- Icterícia, usualmente em fases avançadas da doença.

- Xantelasmas e xantomas, correlacionados com hipercolesterolémia.

- Pode detectar-se o anel de Kayser-Fleisher no exame ocular, ainda que raramente, por depósitos de cobre.

- Estádio final da CBP: sinais características de cirrose hepática.

C – História Natural

A expectativa de vida é maior nos doentes sem sintomas, variando entre 10-16 anos. A sobrevida média nos doentes sintomáticos varia entre 7-10 anos, sendo de cerca de 7 anos para os estádios III e IV.

A maioria dos doentes assintomáticos desenvolve sintomas usualmente dentro de 2-4 anos.

A presença ou título dos AAM não influencia a sobrevida.

5 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da CBP baseia-se na clínica, em testes laboratoriais, na biópsia hepática e em exames imagiológicos. Os dados clínicos já foram explanados. Analisemos o interesse dos restantes métodos:

A – Testes Laboratoriais

Provas funcionais hepáticas:

- Padrão de colestase. As anomalias iniciais consistem na elevação da fosfatase alcalina e da γ -GT. Não têm valor prognóstico.

- Transaminases levemente elevadas, com flutuações durante a evolução da doença. Sem valor prognóstico.

Bilirrubinemia usualmente normal nos estádios iniciais, elevando-se com a progressão da doença.

Anticorpos antimitocondriais positivos em 95% dos doentes.

Outros achados laboratoriais:

Albuminemia e protrombinemia normais nos estádios iniciais. Níveis séricos baixos com a evolução do processo, sinal de mau prognóstico.

Elevação da IgM no soro.

Elevação do colesterol em cerca de 50% dos doentes. Também pode ocorrer elevação das HDL.

Ocorre eventualmente subida dos níveis séricos do cobre e da ceruloplasmina, bem como da TSH (traduzindo hipotireoidismo).

B – Biópsia Hepática

Confirma o diagnóstico e estima a duração da doença. Útil na avaliação prognóstica e na resposta à terapêutica. É um exame indispensável.

C – Exames Imagiológicos

Ultra-sonografia: método não invasivo e usualmente adequado para eliminar a hipótese de obstrução das vias biliares.

Nos casos onde a ecografia foi tecnicamente insatisfatória, deve solicitar-se TAC.

CPRE: usualmente não necessária, excepto em doentes com anticorpos antimitocondriais negativos, onde é de aventar a hipótese de colangite esclerosante primária.

6 - TERAPÊUTICA

O tratamento da cirrose biliar primária desdobra-se em dois aspectos: tratamento das complicações da colestase crônica, e terapêutica específica do processo de base.

A – Tratamento das complicações da Colestase Crônica

PRURIDO.

Nos casos discretos, recomendar banhos quentes, emolientes e antihistamínicos. No prurido moderado ou severo, é preferível utilizar resinas fixadoras dos ácidos biliares, como a colestiramina e o colestipol, que se ligam a uma substância pruritogénica não

identificada da bilis. A dose de colestiramina varia de 4 gr uma vez por dia, até 24 gr/dia, em doses divididas. O colestipol deve usar-se nos doentes que não toleram a colestiramina, que tem um sabor desagradável, origina obstipação e pode interferir com a absorção de outros fármacos. A dose usual de colestipol é de 5 gr. três vezes por dia. Outra opção terapêutica é o ácido ursodesoxicólico, que pode aliviar o prurido nalguns doentes. No entanto, pode levar semanas a evidenciar efeito benéfico. Nos casos onde não houve sucesso com os fármacos indicados, deve tentar-se a administração de fenobarbital (60-90 mgr/dia), rifampicina (300-600 mgr/dia), testosterona, fototerapia com raios ultra-violeta, glucocorticóides, ondansetron ou naloxona. A plasmáfereze pode ser eventualmente útil no prurido severo. A última opção terapêutica é a transplantação hepática.

MÁ ABSORÇÃO.

Os níveis plasmáticos das vitaminas A, D, E e K devem ser avaliados, e tratadas as eventuais carências. A esteatorreia sintomática deve tratar-se com dieta pobre em gordura, suplementada com triglicerídeos de cadeia média (60 ml/dia). Nalguns doentes pode coexistir insuficiência pancreática, que exige terapêutica substitutiva.

OSTEODISTROFIA.

Não está ainda esclarecida a patogénese da osteopenia da CBP. Não existe terapêutica comprovada para as situações de osteoporose destes doentes. A vit.D e suplementos de cálcio podem ser prescritos, avaliando periodicamente a excreção urinária de cálcio. Em avaliação encontram-se os seguintes fármacos: fluoretos, calcitonina e alendronato. A transplantação hepática melhora a densidade óssea.

HIPERTENSÃO PORTAL E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

(ver capítulo sobre cirrose hepática e suas complicações).

B – Tratamento da Doença de Base

FÁRMACOS INEFICAZES OU TÓXICOS

Glucocorticóides

Azatioprina

D-Penicilamina

Ciclosporina

FÁRMACOS COM EFEITOS PROMISSORES

Ácido ursodesoxicólico: um ácido biliar com propriedades coleréticas, que diminui os níveis séricos dos ácidos biliares. É um fármaco inócuo e bem tolerado. Na dose de 13-15 mgr/kg de peso e por dia, este fármaco melhora os testes laboratoriais, pode

aliviar o prurido e prolonga o tempo até à deterioração clínica ou à transplantação hepática. Existe um efeito benéfico aditivo se associado à colchicina. São menos claros os efeitos deste ácido biliar no tocante ao quadro histológico.

Colchicina: pode melhorar o perfil bioquímico, na dose de 0.6 mgr duas vezes por dia. Em 10% dos casos ocorre diarreia. Não melhora o quadro histológico nem os sintomas. No entanto, está comprovado que atrasa o desenvolvimento da doença.

Metotrexato: um estudo piloto, com doses baixas do fármaco por via oral (15 mgr/semana), ocorreram melhorias clínicas, bioquímicas e histológicas. Estudos mais recentes comprovam que a administração deste fármaco, isoladamente ou associado ao ácido ursodesoxicólico e eventualmente à colchicina, tem evidentes benefícios relativamente ao placebo. É importante a titulação do fármaco nos casos individuais, e a monitorização da resposta mediante estudos da função hepática e da biópsia hepática. A resposta ao fármaco é lenta, demorando em regra vários meses. Pode registar-se um aumento transitório das transaminases entre as duas semanas e oito meses após o início da terapêutica. Esse achado parece ser um marcador de boa resposta final ao fármaco.

Em cerca de 5-15% dos doentes com CBP, pode ocorrer pneumonite alérgica. A supressão medular acontece raramente. Os doentes com formas avançadas de CBP não respondem ao metotrexato ou a qualquer outro fármaco.

Comentário

A CBP é geralmente considerada uma doença progressiva na maioria dos casos. Embora a terapêutica médica actualmente disponível não altere a história natural da doença, a relação risco-benefício dos fármacos analisados supera a alternativa de abstenção farmacológica. A maioria dos autores prefere iniciar o tratamento com o ácido ursodesoxicólico, advogando outras opções farmacológicas ou combinações terapêuticas em caso de insucesso com esse ácido biliar.

C – Transplantação Hepática

Os doentes com CBP em estágio avançado são excelentes candidatos à realização de transplantação hepática.

A sobrevida ao fim de um ano pós-transplantação é de 85-90%.

É rara a recorrência da doença após transplantação com adequada imunossupressão.

3. COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica, caracterizada por inflamação e fibrose da árvore biliar intra e extra-hepática.

A evolução histopatológica culmina em danos irreversíveis para os canais biliares, que acabam por induzir processos de colestase, cirrose, insuficiência hepática e morte prematura, a não ser que se efectue uma transplantação hepática.

O conceito de “colangite esclerosante primária” define uma situação idiopática, que deve distinguir-se dos processos de colangite secundária resultante de causas bem identificadas: cirurgia biliar, coledocolitíase, trauma, isquemia, quimioterapia,, agentes infecciosos, anomalias congénitas, SIDA, neoplasias malignas, ductopenia idiopática do adulto e amiloidose.

1 - APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A CEP atinge predominantemente os indivíduos do sexo masculino de meia idade. Cerca de 70% dos doentes são homens, com idade média de cerca de 40 anos na altura do diagnóstico.

São vários os modos de apresentação clínica:

Doente assintomático com testes laboratoriais hepáticos anormais (perfil bioquímico de colestase).

Prurido, astenia, icterícia

Colangite recorrente

Complicações de doença hepática crônica

Descoberta fortuita na laparotomia.

Sintomas da CEP: astenia (75%), prurido (70%), icterícia (65%) perda de peso (40%), febre (35%).

Sinais da CEP: hepatomegália (55%), icterícia (50%) esplenomegália (30%), hiperpigmentação (25%), xantomas (4%).

Alterações bioquímicas mais frequentes: fosfatase alcalina (99%), aminotransferases (95%), bilirrubinémia (65%), albuminémia (20%), tempo de protrombina (10%), cobre sérico (50%), ceruloplasmina (75%), cobre urinário (65%).

Dados histológicos (biópsia): praticamente todos os doentes evidenciam anomalias. As principais consistem em: fibrose periductal, inflamação, e proliferação de ductos biliares alternando com a sua obliteração ou ductopenia.

Achados colangiográficos: constituem o meio mais importante de diagnóstico da CEP. A colangiografia por via endoscópica ou transhepática representou a causa principal para o aumento de frequência no diagnóstico da CEP. Os achados radiológicos mais comumente observados são: estenoses anulares multifocais difusamente distribuídas, intervalando com segmentos de ductos biliares normais ou levemente ectasiados; estenoses curtas e saculações pseudo-diverticulares.

O diagnóstico da CEP assenta nos seguintes critérios:

Perfil bioquímico de colestase (fosfatase alcalina superior a 1.5 vezes o limite superior normal durante 6 meses)

Achados colangiográficos peculiares

Biópsia hepática compatível com CEP e excluindo outras causas de doença hepática.

Exclusão de colangite esclerosante secundária.

2 - DOENÇAS ASSOCIADAS

A CEP pode associar-se a uma grande variedade de doenças: doença inflamatória intestinal, sprue celíaco, sarcoidose, pancreatite crônica, artrite reumatóide, fibrose retroperitoneal, tiroidite, síndrome de Sjögren, hepatite auto-imune, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso, vasculite, doença de Peyronie, nefropatia membranosa, bronquiectasias, anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica imune, histiocitose X, fibrose quística, eosinofilia.

Em mais de 75% dos casos a CEP associa-se a doença inflamatória intestinal (DII). O diagnóstico de DII usualmente precede o de CEP; no entanto, a CEP pode ocorrer antes da DII ou anos após a protocolectomia. Além disso, a DII pode desenvolver-se após transplantação hepática por CEP. Não se encontrou diferença na evolução ou severidade da CEP com ou sem DII.

3 - ETIOPATOGENIA

É desconhecida a causa da CEP. Apontam-se como potenciais factores etiopatogénicos: bacteriemia portal, toxinas absorvidas no cólon, ácidos biliares tóxicos, toxicidade pelo cobre, infecção viral, predisposição genética, mecanismos imunológicos e lesão isquêmica arteriolar.

Postula-se correntemente que a patogenia da CEP tem a ver com mecanismos imunitários:

A CEP associa-se a outras doenças de filiação provavelmente ou seguramente imunitária;

A CEP associa-se aos antígenos HLA-B8 e HLA-DR3, frequentemente detectados em doenças imunitárias;

As anomalias imunológicas encontradas em doentes com CEP incluem: elevação sérica da IgM, imunocomplexos circulantes, aumento do metabolismo do complemento, aumento da autoreactividade dos linfócitos T citotóxicos no sangue periférico e expressão de antígenos HLA da classe II nas células epiteliais biliares.

4 – COMPLICAÇÕES

A CEP é usualmente uma doença lentamente progressiva, com uma média de sobrevida de cerca de 12 anos desde o início do diagnóstico.

Os estádios finais da CEP associam-se frequentemente com complicações da hipertensão portal: hemorragias por varizes esofágicas e por varizes peri-estoma (em doentes submetidos a proctocolectomia), ascite, peritonite bacteriana espontânea e encefalopatia portosistémica.

Dado que se trata de uma doença colestática crónica, a CEP pode originar: astenia, prurido, esteatorreia, carência em vitaminas lipossolúveis e doença metabólica óssea.

Consideram-se complicações específicas da CEP, as seguintes:

- Colangite bacteriana.
- Litíase biliar.
- Estenose obstrutiva.
- Colangiocarcinoma (pode surgir em cerca de 30% dos doentes com CEP de longa evolução).

5 – TERAPÊUTICA

A – Tratamento dos Sintomas da Colestase Crónica

(ver “Cirrose biliar primária”).

B - Tratamento das Complicações da Hipertensão Portal

(ver “Cirrose hepática e suas complicações”).

C - Tratamento de Complicações Específicas da CEP:

Colangite bacteriana: antibiótoterapia de largo espectro i.v. Terapêutica profiláctica com ciprofloxacina recomendada por muitos autores.

Estenose biliar dominante: terapêutica endoscópica ou imagiológica com dilatação por balão. Em todos os casos realizar citologia dirigida para exclusão de colangiocarcinoma. É frequentemente necessária a colocação de uma endoprótese biliar.

Colangiocarcinoma: tem mau prognóstico, não respondendo à quimioterapia ou radioterapia. Muitos programas de transplante hepático consideram o colangiocarcinoma associada à CEP uma contra-indicação absoluta ou relativa para transplantação.

D – Terapêutica Específica visando retardar a progressão da CEP.

TRATAMENTO MÉDICO

Suporte

Fármaco cuprurético: penicilamina.

Fármaco antifibrinogénico: colchicina.

Fármacos imunossupressores: prednisona, azatioprina, ciclosporina, metotrexato
coleréticos, ácido ursodesoxicólico.

TRATAMENTO RADIOLÓGICO/ENDOSCÓPICO

Colangioplastia.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Cirurgia biliar reconstrutiva.

Proctocolectomia.

Transplantação hepática.

COMENTÁRIO:

A terapêutica médica tem sido desapontadora, não impedindo a progressão da doença.

A terapêutica endoscópica/radiológica pode melhorar a icterícia e eliminar a colangite bacteriana, mas não evita a progressão da doença.

A cirurgia biliar reconstrutiva alivia os sintomas e tem a vantagem de excluir o colan-

giocarcinoma. No entanto, também não impede a progressão da doença.

A proctocolectomia, ainda que indicada no contexto da DII, não melhora ou previne a progressão da CEP.

A transplantação hepática é presentemente o tratamento de escolha para o doente com CEP num estágio avançado. Resultados recentes evidenciam taxas de sobrevida pós-transplantação, de 90% ao fim de 1 ano, e de 75% aos 5 anos.

Após o transplante, ocorre recorrência da doença em cerca de 15-20% dos doentes. Contudo, o diagnóstico de CEP é difícil neste contexto, na medida em que outros factores podem estar incriminados nas lesões estenóticas dos ductos biliares: rejeição crónica, infecção por vírus citomegálico e isquémia prolongada.

REFERÊNCIAS

- **Lazaridis CN, Wiesner RH, Parayko MK et al.** *Primary Sclerosing Cholangitis*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds.). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lipincott-Raven 1999:649-670.
- **Lindor KD, Dickson ER.** *Primary biliary cirrhosis*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds.). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lipincott-Raven 1999:679-692.
- **Manns MP.** *Autoimmune Hepatitis*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds.). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lipincott-Raven 1999:919-936.
- **Poupon R, Poupon RE.** *Primary biliary cirrhosis*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds.). *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone 2000:191-201.
- **Hamols D, Wiesner RH, Larusso NF.** *Primary sclerosing cholangitis*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds.). *Liver Disease. Diagnosis and Management*. Churchill Livingstone 2000:211-228.
- **Manns MP, Schöler A.** *Autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds.). *Evidence based Gastroenterol & Hepatol*. BMJ Books 1999:360-371.
- **Mitchell AS, Chapman R.** *Primary sclerosing cholangitis: etiology, diagnosis, prognosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds.). *Evidence based Gastroenterol & Hepatol*. BMJ Books 1999:372-388.
- **Heathcote J.** *Primary biliary cirrhosis diagnosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds.). *Evidence based Gastroenterol & Hepatol*. BMJ Books 1999:345-359.
- **Monteiro E.** *Doenças hepato-biliares auto-imunes. Aspectos imunológicos e clínicos*. In: Grima N, Camilo ME, Oliveira AG et al. *Doenças das Vias Biliares e Pâncreas*. Ed. Bial 1996:413-424.
- **Manns MP, Strassburg CP.** *Autoimmune hepatitis: clinical challenges*. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1502-17.
- **Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, et al.** *Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):354-5.
- **Sasaki M, Yamauchi K, Tokushige K, et al.** *Clinical significance of autoantibody to hepatocyte membrane antigen in type 1 autoimmune hepatitis*. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):846-51.
- **Czaja AJ, Santrach PJ, Breannan Moore S.** *Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease*. *Dig Dis Sci*. 2001 Jan;46(1):140-7.
- **McFarlane IG.** *Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria*. *Can J Gastroenterol*. 2001 Feb;15(2):107-13.
- **Mabee CL, Thiele DL.** *Mechanisms of autoimmune liver disease*. *Clin Liver Dis*. 2000 May;4(2):431-45.
- **Faust TW.** *Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation*. *Semin Liver Dis*. 2000;20(4):481-95.
- **Toda G.** *Revised criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. *Intern Med*. 2000 Dec;39(12):999-1000.
- **Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al.** *Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis*. *Gut*. 2001 Jan;48(1):97-102.
- **Lake JR.** *Autoimmune hepatitis: a fertile field*. *Gut*. 2001 Jan;48(1):7-8.
- **Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ.** *LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series*. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3238-41.
- **Chazouilleres O.** *Diagnosis of primary sclerosing cholangitis—autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score?* *J Hepatol*. 2000 Oct;33(4):661-3.
- **van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, et al.** *High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis*. *J Hepatol*. 2000 Oct;33(4):543-8.
- **Kaya M, Angulo P, Lindor KD.** *Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system*. *J Hepatol*. 2000 Oct;33(4):537-42.
- **Dhawan A, Mieli-Vergani G.** *Mycophenolate mofetil—a new treatment for autoimmune hepatitis?* *J Hepatol*. 2000 Sep;33(3):480-1.
- **Richardson PD, James PD, Ryder SD.** *Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine*. *J Hepatol*. 2000 Sep;33(3):371-5.
- **Reich DJ, Fiel I, Guarerra JV, et al.** *Liver transplantation for autoimmune hepatitis*. *Hepatology*. 2000 Oct;32(4 Pt 1):693-700.
- **Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, et al.** *Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study*. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):185-92.
- **Rozenendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, et al.** *Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases*. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):734-41.
- **Griga T, Tromm A, Müller KM, May B.** *Overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in two cases*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 May;12(5):559-64.
- **Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Verbaan H, Wieslander J.** *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease*. *Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK)* *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):437-42.
- **McFarlane IG.** *Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis*. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1475-6.
- **Zeniya M, Toda G.** *Autoimmune liver disease: current therapy*. *Intern Med*. 2000 Apr;39(4):346-7.
- **Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH.** *Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges*. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1194-200.
- **Czaja AJ, Slevers C, Zelin NN.** *Nature and behavior of serum cytokines in type 1 autoimmune hepatitis*. *Dig Dis Sci*. 2000 May;45(5):1028-35.
- **Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP.** *Autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):181-97.
- **Manns MP.** *Hepatitis C and autoimmune hepatitis*. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):811-2.
- **Vergani D.** *LKM antibody: getting in some target practice*. *Gut*. 2000 Apr;46(4):449-50.
- **Agarwal K, Czaja AJ, Jones DE, Donaldson PT.** *Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis*. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):49-53.
- **Tribl B, Schoniger-Hekele M, Petermann D, et al.** *Prevalence of GBV-C/HGV-RNA, virus genotypes, and anti-E2 antibodies in autoimmune hepatitis*. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3336-40.
- **Manns MP, Jaeckel E.** *Searching for the needle in the haystack: another candidate needle in autoimmune hepatitis?* *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):728-32.
- **Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, et al.** *Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis*. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):645-52.
- **Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado EL, et al.** *Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2*. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1906-13.
- **Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al.** *Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals*. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1078-84.

- Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jan;94(1):241-8.
- Wadstrom T, Ljungh A, Willen R. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin! *Gut.* 2001 Sep;49(3):454.
- Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):243-8.
- Blachar A, Federle MP, Brancatelli G. Primary biliary cirrhosis: clinical, pathologic, and helical CT findings in 53 patients. *Radiology.* 2001 Aug;220(2):329-36.
- Odin JA, Huebert RC, Casciola-Rosen L, LaRusso NF, Rosen A. Bcl-2-dependent oxidation of pyruvate dehydrogenase-E2, a primary biliary cirrhosis autoantigen, during apoptosis. *J Clin Invest.* 2001 Jul;108(2):223-32.
- Gershwin ME, Van de Water J. Cholangiocytes and primary biliary cirrhosis: prediction and predication. *J Clin Invest.* 2001 Jul;108(2):187-8.
- Newton J, Francis R, Prince M, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut.* 2001 Aug;49(2):282-7.
- Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, et al. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. *Gut.* 2001 Aug;49(2):276-81.
- Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver.* 2001 Jun;21(3):223-4.
- Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Alterations in tight junctions differ between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2001 Jun;33(6):1460-8.
- Nishio A, Bass NM, Luketic VA, et al. Primary biliary cirrhosis: from induction to destruction. *Semin Gastrointest Dis.* 2001 Apr;12(2):89-102.
- Nakashima T, Yoh T, Sumida Y, Kakisaka Y, Mitsuyoshi H. Differences in the efficacy of ursodeoxycholic acid and bile acid metabolism between viral liver diseases and primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 May;16(5):541-7.
- Caballeria L, Pares A, Castells A, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1160-3.
- Angulo P, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 1999 Aug;3(3):529-70.
- Van de Water J, Ishibashi H, Coppel RL, Gershwin ME. Molecular mimicry and primary biliary cirrhosis: premises not promises. *Hepatology.* 2001 Apr;33(4):771-5.
- Burroughs AK, Leandro G, Goullis J. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2001 Feb;34(2):352-3.
- Battista S, Bar F, Mengozzi G, et al. Evidence of an increased nitric oxide production in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):869-75.
- Czaja AJ, Santrach PJ, Breannan Moore S. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2001 Jan;46(1):140-7.
- Harding G, McKenna R, Minuk G. The immune response to alkaline phosphatase and other immunogens in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepato-gastroenterology.* 2001 Jan-Feb;48(37):66-70.
- Weyman RL, Voigt M. Consecutive occurrence of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):585-7.
- Sherlock S. Primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2000 Feb;4(1):97-113.
- Miyakawa H, Kikuchi K, Jong-Hon K, et al. High sensitivity of a novel ELISA for anti-M2 in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2001;36(1):33-8.
- Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, et al. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):8-15.
- Ishibashi H. Are primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis reflective of the pendulum of a clock and therefore represent a 'phase' of the same disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Feb;16(2):121-3.
- Donaldson P, Agarwal K, Craggs A, et al. HLA and interleukin 1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut.* 2001 Mar;48(3):397-402.
- Yabushita K, Yamamoto K, Ibusi N, Okano N, Matsumura S, Okamoto R, Shimada N, Tsuji T. Aberrant expression of cytokeratin 7 as a histological marker of progression in primary biliary cirrhosis. *Liver.* 2001 Feb;21(1):50-5.
- Kawamura K, Kobayashi Y, Kageyama F, et al. Enhanced hepatic lipid peroxidation in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3596-601.
- Miyaguchi S, Ebinuma H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepato-gastroenterology.* 2000 Nov-Dec;47(36):1518-21.
- Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol.* 2000 Dec;33(6):878-82.
- Jones DE. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol.* 2000 Nov;53(11):813-21.
- Almasio PL, Floreani A, Chiaramonte M, et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Dec;14(12):1645-52.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Dec;32(6):1196-9.
- Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver.* 2000 Oct;20(5):366-73.
- Kurihara T, Niimi A, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K. Bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2990-2.
- Tanaka A, Nalbantian G, Leung PS, et al. Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):910-5.
- Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):897-900.
- Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):669-80.
- Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):657-68.
- Wolfhagen FH, van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):629-41.
- Poupon R, Poupon RE. Treatment of primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):615-28.
- Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):601-13.
- Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):585-99.
- Jansen PL. The pathophysiology of cholestasis with special reference to primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Aug;14(4):571-83.
- Nakanuma Y, Tsuneyama K, Sasaki M, Harada K. Destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin*

- Gastroenterol. 2000 Aug;14(4):549-70.
- **Fracchia M, Secreto P, Tabone M, et al.** Serum interferon gamma in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid and prednisone therapy alone and in combination. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Apr;12(4):463-8.
 - **Heathcote EJ.** Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):1005-13.
 - **Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, Deguchi A, Nishioka M.** Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jan;95(1):326-7.
 - **Wiesner RH.** Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of inflammatory bowel disease and recurrence of disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):667-80.
 - **Meier PN, Manns MP.** Medical and endoscopic treatment in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):657-66.
 - **Bergquist A, Broome U.** Hepatobiliary and extra-hepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):643-56.
 - **Terjung B, Worman HJ.** Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):629-42.
 - **Donaldson PT, Norris S.** Immunogenetics in PSC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):611-27.
 - **Cullen S, Chapman R.** Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):577-89.
 - **Talwalkar JA, Lindor KD.** Natural history and prognostic models in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):563-75.
 - **Schrumpf E, Boberg KM.** Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Aug;15(4):553-62.
 - **Satsangi J, Chapman RW, Haldar N, et al.** A functional polymorphism of the stromelysin gene (MMP-3) influences susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001 Jul;121(1):124-30.
 - **Freeman ML, Cass OW, Dailey J.** Dilatation of high-grade pancreatic and biliary ductal strictures with small-caliber angioplasty balloons. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jul;54(1):89-92.
 - **Linder S, Soderlund C.** Endoscopic therapy in primary sclerosing cholangitis: outcome of treatment and risk of cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001 Mar-Apr;48(38):387-92.
 - **Hamois DM, Angulo P, Jorgensen RA, LaRusso NF, Lindor KD.** High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96(5):1558-62.
 - **Torok N, Gores GJ.** Cholangiocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2001 Apr;12(2):125-32.
 - **Zein CO, Lindor KD.** Primary sclerosing cholangitis. *Semin Gastrointest Dis.* 2001 Apr;12(2):103-12.
 - **Fleming KA, Boberg KM, Glaumann H, et al.** Biliary dysplasia as a marker of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2001 Mar;34(3):360-5.
 - **Goolamali SI, Taylor-Robinson SD.** Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography appearances of early primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001 May-Jun;32(5):460-1.
 - **Kaya M, de Groen PC, Angulo P, Nagorney DM, Gunderson LL, Gores GJ, Haddock MG, Lindor KD.** Treatment of cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1164-9.
 - **Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al.** Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1059-66.
 - **Norris S, Kondeatis E, Collins R, et al.** Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis: the role of MICA polymorphism. *Gastroenterology.* 2001 Mar;120(6):1475-82.
 - **Angulo P, Lindor KD.** Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 1999 Aug;3(3):529-70.
 - **Hatzis GS, Vassiliou VA, Delladetsima JK.** Overlap syndrome of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Feb;13(2):203-6.
 - **Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N.** Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2001 Mar;53(3):308-12.
 - **Schrumpf E, Boberg KM.** Primary sclerosing cholangitis: challenges of a new millenium. *Dig Liver Dis.* 2000 Dec;32(9):753-5.
 - **Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al.** Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med.* 2001 Jan 16;134(2):89-95.
 - **Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW.** Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut.* 2001 Mar;48(3):430-4.
 - **Kubicka S, Kuhnel F, Flemming P, et al.** K-ras mutations in the bile of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2001 Mar;48(3):403-8.
 - **Bjorsson ES, Kilander AF, Olsson RG.** Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis—a study of bile cultures from ERCP. *Hepatogastroenterology.* 2000 Nov-Dec;47(36):1504-8.
 - **Angulo P, Lindor KD.** Primary sclerosing cholangitis: emerging new promising therapies. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Dec;31(4):271-2.
 - **Saarinne S, Olerup O, Broome U.** Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Nov;95(11):3195-9.
 - **Talwalkar JA, LaRusso NF, Lindor KD.** Defining the relationship between autoimmune disease and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Nov;95(11):3024-6.
 - **van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, van de Meeberg PC, Van Leeuwen DJ.** Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dutch PSC Study Group. Endoscopy.* 2000 Oct;32(10):779-82.
 - **Haider MA, Bret PM.** The role of magnetic resonance cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000 Oct;33(4):659-60.
 - **Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, et al.** Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000 Oct;33(4):520-7.
 - **Bharucha AE, Jorgensen R, Lichtman SN, LaRusso NF, Lindor KD.** A pilot study of pentoxifylline for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Sep;95(9):2338-42.
 - **Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD.** Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Sep;95(9):2333-7.
 - **Angulo P, Lindor KD.** Medical treatment for primary sclerosing cholangitis: risk versus benefit. *Hepatology.* 2000 Oct;32(4 Pt 1):871-2.
 - **Domschke W, Klein R, Terracciano LM, et al.** Sequential occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis type III in a patient with ulcerative colitis: a follow up study over 14 years. *Liver.* 2000 Jul;20(4):340-5.
 - **van Hoogstraten HJ, Vleggaar FP, Boland GJ, et al.** Budesonide or prednisone in combination with ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a randomized double-blind pilot study. *Belgian-Dutch PSC Study Group. Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):2015-22.
 - **Fong DG, Lindor KD.** Future directions in the medical treatment of primary sclerosing cholangitis: the need for combination drug therapy. *Am J Gastroenterol.* 2000 Aug;95(8):1861-2.
 - **Chung JP.** Primary or secondary sclerosing cholangitis? *Endoscopy.* 2000 Aug;32(8):664-5.

- **Boberg KM, Schrupf E, Bergquist A, et al.** Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and Tp53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol.* 2000 Mar;32(3):374-80.
- **Tsunezama K, Saito K, Ruebner BH, et al.** Immunological similarities between primary sclerosing cholangitis and chronic sclerosing sialadenitis: report of the overlapping of these two autoimmune diseases. *Dig Dis Sci.* 2000 Feb;45(2):366-72.
- **Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al.** Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000 Feb;32(2):182-7.
- **Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, Price LL, Guyatt G.** Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2000 Feb;95(2):497-502.
- **Tillmann HL, Jackel E, Manns MP.** Liver transplantation in autoimmune liver disease—selection of patients. *Hepatogastroenterology.* 1999 Nov-Dec;46(30):3053-9.
- **de Groen PC.** Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: who is at risk and how do we screen? *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):247-8.
- **Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al.** Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):7-11.
- **Schramm C, Schlimmacher P, Helmreich-Becker I, et al.** Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med.* 1999 Dec 21;131(12):943-6.
- **Angulo P, Larson DR, Thorneau TM, et al.** Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Nov;94(11):3310-3.
- **Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al.** Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1121-7.
- **Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, Huibregtse K, Tytgat GN.** Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Sep;94(9):2403-7.
- **Al-Kawas FH.** Endoscopic management of primary sclerosing cholangitis: less is better! *Am J Gastroenterol.* 1999 Sep;94(9):2235-6.
- **Ponsioen CY, Kulper H, Ten Kate FJ, et al.** Immunohistochemical analysis of inflammation in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Jul;11(7):769-74.
- **D'Odorico A, Melis A, Baragiotta A, et al.** Oxygen-derived free radical production by peripheral blood neutrophils in chronic cholestatic liver diseases. *Hepatogastroenterology.* 1999 May-Jun;46(27):1831-5.
- **Angulo P, Lindor KD.** Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999 Jul;30(1):325-32.
- **Stiehl A.** Value of brush border cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy.* 1999 May;31(4):333-4.
- **Ponsioen CY, Vrouwenraets SM, van Milligen de Wit AW, et al.** Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy.* 1999 May;31(4):305-9.
- **Raj V, Lichtenstein DR.** Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999 Jun;28(2):491-513.
- **Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA.** The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jun;94(6):1643-9.
- **Kim WR, Poterucha JJ, Wiesner RH, LaRusso NF, et al.** The relative role of the Child-Pugh classification and the Mayo natural history model in the assessment of survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1999 Jun;29(6):1643-8.
- **Olsson R, Broome U, Danielsson A, et al.** Spontaneous course of symptoms in primary sclerosing cholangitis: relationships with biochemical and histological features. *Hepatogastroenterology.* 1999 Jan-Feb;46(25):136-41.
- **van Milligen de Wit AW, Kulper H, Camoglio L, et al.** Does ursodeoxycholic acid mediate immunomodulatory and anti-inflammatory effects in patients with primary sclerosing cholangitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Feb;11(2):129-36.
- **Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al.** Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1050-6.
- **Berr F, Wiedmann M, Mossner J, et al.** Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology.* 1999 Feb;29(2):611-3.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXXI

DOENÇAS METABÓLICAS E GENÉTICAS

- 1. Hepatopatias Esteatósicas Não Alcoólicas**
- 2. Hemacromatose Hereditária**
- 3. Doença de Wilson**

1. HEPATOPATIAS ESTEATÓSICAS NÃO ALCOÓLICAS

As hepatopatias esteatósicas não alcoólicas (HENAs) constituem um espectro de entidades que incluem a esteatose simples, a esteatose com inflamação não específica, a esteatonecrose e a esteatohepatite. Todas estas doenças hepáticas esteatósicas não alcoólicas são caracterizadas pela elevação sérica das aminotransferases na ausência de consumo excessivo de álcool ou de outras hepatopatias.

As HENAs são mais comuns no obeso e nos diabéticos tipo II, embora possam ocorrer em doentes magros e não diabéticos. Além disso, diferentes tipos de HENAs têm sido descritos em múltiplas situações: “bypass jejunoileal”, ressecção intestinal, abetalipoproteinemia, doença de Weber-Christian e toma de amiodarona, glucocorticóides, estrogênios sintéticos e tamoxifeno.

1 – EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de HENAs na população global não se encontra ainda bem definida. Em séries de autópsia, estimou-se em 3% a prevalência de esteatose simples. Num outro estudo envolvendo autópsia em mais de 250 indivíduos, a prevalência de esteatonecrose foi de cerca de 3% em indivíduos magros e de aproximadamente 19% em obesos. A prevalência poderá atingir taxas de 20-50% em certos grupos populacionais de alto risco (obesidade e diabetes tipo II). Na clínica corrente, uma das principais causas de elevação das transaminases em indivíduos assintomáticos, é a HENA.

Continua a ser matéria de debate a possibilidade das HENAs evoluírem para doença hepática avançada e cirrose. Embora os estudos mais antigos sugerissem uma evolução benigna e não progressiva, dados recentes evidenciam que cerca de 8-17% dos doentes com esteatohepatite não alcoólica progridem para a cirrose num período de 1-7 anos. Em contraste, a esteatose simples não evidencia propensão para cirrose.

2 – PATOGÉNESE

A patogénese das HENAs não está ainda classificada. Postula-se que o stress oxidativo joga um papel central na patogenia das formas agressivas de HENA. Num primeiro tempo, ocorre excessiva acumulação de gordura no parênquima hepático, que pode resultar de múltiplas causas, designadamente da obesidade e da hiperlipidémia. Num segundo tempo, sobrevém o stress oxidativo hepático, que resultaria de anomalias no metabolismo dos ácidos gordos livres, de um aumento da resistência à insulina, ou de uma actividade anormal de proteínas mitocondriais. O stress oxidativo é usualmente balanceado pelos mecanismos antioxidantes de defesa do organismo. Quando esses mecanismos estão ultrapassados, ocorre numa cascata de eventos que induz

lesão hepatocitária directa, activação das células de Ito e geração de citocinas pró-inflamatórias, com consequente progressão da doença. Admite-se que o stress oxidativo induz peroxidação lipídica e metabolitos intermediários potencialmente tóxicos responsáveis pela inflamação e desenvolvimento de balonização dos hepatócitos e fibrose. Esse stress oxidativo pode ser agravado por vários factores, designadamente pela sobrecarga de ferro.

3 – AVALIAÇÃO CLÍNICA

Correntemente o doente com HENA apresenta-se assintomático, eventualmente com elevação das transaminases séricas ou hepatomegália. Pode referir fadiga, mal estar, sensação dolorosa vaga no hipocôndrio direito e outros sintomas não específicos. Embora tipicamente ocorra na quarta década da vida, a HENA, pode surgir mais precocemente.

Na avaliação do doente, é essencial obter uma história rigorosa quanto ao consumo de álcool. Actualmente, a maioria dos autores considera excessivo o consumo superior a 20 gr/dia na mulher, e mais de 30-40 gr/dia no homem. Devem ser solicitados testes laboratoriais indiciadores de consumo de álcool.

É importante também, nessa avaliação clínica, excluir outras hepatopatias, pois a HENA é um diagnóstico de exclusão. Por outro lado, deve investigar-se a existência de hiperlipidémia, diabetes de tipo II e grau de obesidade.

No tocante a testes laboratoriais hepáticos, as transaminases oxalacética e pirúvica estão tipicamente elevadas em mais de 90% dos doentes com HENA. Essas elevações são modestas, não excedendo 3 vezes o padrão normal, geralmente com a relação TGP/TGO > 1, ao contrário do que sucede na doença hepática alcoólica. A fosfatase alcalina, a albumina sérica, a bilirrubinémia, protrombinémia e a γ GT podem encontrar-se ocasionalmente alteradas.

No respeitante a estudos imagiológicos, nomeadamente ultra-sonografia, TAC e RM, podem sugerir infiltração esteatósica na vigência de textura hiperecogénica, mas não distinguem entre esteatose simples e esteatohepatite. A ecografia é o exame mais barato e não é invasivo.

A biópsia hepática é o exame gold standard para o diagnóstico de HENA, na medida em que distingue os seus vários subtipos histológicos. Esta informação pode ser especialmente importante para estadiar a doença hepática e prognosticar o curso potencial da enfermidade.

Embora o estudo histológico seja importante para a definição da HENA, ainda não existe consenso quanto às características histológicas exactas para estabelecer o diag-

nóstico de esteatohepatite não alcoólica. Embora esta designação tenha colhido ampla aceitação, é importante lembrar que o termo esteatohepatite significa literalmente esteatose + inflamação. No entanto, o conceito actual de esteatohepatite não alcoólica descreve uma entidade caracterizada histologicamente por acumulação progressiva de gordura no fígado, balonização hepatocitária, necrose e/ou fibrose. As fronteiras histológicas entre os restantes subtipos da HENA não estão ainda exactamente definidas. No intuito de padronizar o diagnóstico anátomo-patológico das HENAs, uma reunião de consenso recentemente realizada identificou 6 aspectos lesionais, entre 19 previamente seleccionados, que concitaram o melhor índice de concordância inter e intra-observadores: extensão da esteatose, grau de fibrose, presença de fibrose sinusoidal e perivenular, vacúolos nucleares e balonização. Concluiu-se que a biópsia provê importante informação prognóstica, não estando ainda bem esclarecido o seu valor no tocante ao diagnóstico e tratamento das HENAs. A biópsia é essencial na investigação clínica desta entidade, e joga um papel central no estudo da progressão da doença ao longo do tempo. Na prática clínica, é controversa a utilização rotineira da biópsia hepática, postulando-se que deve ser considerada em doentes jovens (sobretudo com diabetes tipo II) e nos que não evidenciam alterações após a eliminação dos factores de risco e condições associadas.

4 – TERAPÊUTICA

O principal objectivo da terapêutica das HENAs é prevenir que a fibrose evolua para cirrose. Não existe presentemente nenhum fármaco que concretize esse objectivo.

No doente obeso, deve reduzir-se gradualmente o peso. Há indicações de que esta medida é benéfica para a hepatopatia. É também importante tratar a hiperlipidémia e a diabetes mellitus.

Foi proposta recentemente como terapêutica médica das HENAs, e designadamente da esteatohepatite não alcoólica, a combinação do ácido ursodesoxicólico com antioxidantes (Vit. E). os resultados promissores registados em ensaios preliminares, estão a ser presentemente investigados no âmbito de ensaios randomizados e controlados.

2. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

1 – INTRODUÇÃO

A recente identificação e clonagem do gene HFE da hemocromatose hereditária (HH) representa uma descoberta de enorme relevância na compreensão e abordagem da doença.

Por outro lado, foi progressivamente comprovado que o ferro desempenha um importante papel em várias doenças hepáticas, além da HH. Por exemplo, em 40-50% dos doentes com doença hepática alcoólica, hepatite crônica C e esteatohepatite não alcoólica, existem anomalias em vários marcadores séricos do metabolismo do ferro. Além disso, comprovou-se a existência de elevada prevalência de heterozigotia para o gene da HH em doentes com porfiria cutânea tarda e esteatohepatite não alcoólica.

O termo hemocromatose deve ser reservado para a doença heredofamiliar ligada ao gene HFE, induzida pela absorção inapropriada de ferro pela mucosa gastrointestinal, que determina a sua acumulação excessiva nas células parenquimatosas do fígado, pâncreas, coração e outros órgãos. Este depósito de ferro pode induzir lesões celulares e tissulares, fibrose e insuficiência funcional.

Existem vários síndromas de sobrecarga de ferro clinicamente distintos da hemocromatose hereditária, com a qual não devem ser confundidos:

SOBRECARGA SECUNDÁRIA DE FERRO

Anemia por eritropoiese ineficaz (β -talassémia, anemia sideroblástica, anemia aplásica)

Doenças hepáticas (doença hepática alcoólica, hepatite crônicas B e C, shunt porto-cava, porfiria cutânea tarda)

Miscelânea (ingestão excessiva de ferro, atransferrinémia congénita)

SOBRECARGA PARENTERAL DE FERRO

Transfusões de glóbulos vermelhos

Injecções de dextrano ferroso

Hemodiálise de longa evolução

SOBRECARGA DE FERRO NEONATAL

Doença rara, provavelmente resultante de afecção viral durante a gravidez

A hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem frequente do metabolismo do ferro que afecta cerca de 1 em 250-300 indivíduos caucasianos. Existem actualmente métodos de detecção precoce da HH em indivíduos afectados e seus familiares próximos, não sendo mais justificado confinar o diagnóstico exclusivamente aos indivíduos sintomáticos ou que evidenciam patologia de órgão, designadamente cirrose, diabetes, insuficiência cardíaca, artrite ou pigmentação cutânea.

2 – GENÉTICA

O gene HFE codifica uma proteína do complexo de histocompatibilidade major (MHC), classe I, que requer a interação com a β 2-microglobulina (β 2M) para a sua normal apresentação na superfície celular. Nos doentes com HH, foram identificadas até ao momento duas mutações nesse gene: uma resulta da troca de cisteína por tirosina na posição 282 (C282Y); a Segunda consiste na troca de histidina por aspartato na posição 63 da cadeia de aminoácidos (H63D). no estudo original de Feder e al., 83% dos fenótipos com HH eram homozigotos para a mutação C282Y, enquanto que oito doentes com HH (4%) eram heterozigotos, caracterizados por apresentarem num alelo com a mutação H63D. Estudos posteriores confirmaram as observações destes investigadores norte-americanos, no entanto reportam-se ainda cerca de 10-15% de doentes com um síndrome clínico fenotipicamente similar à HH, que não evidenciam a presença da mutação C282Y. desconhece-se ainda o significado destes achados.

3 – PATOFISIOLOGIA

Ainda é desconhecido o mecanismo pelo qual o gene HFE regula a absorção intestinal de ferro, bem como a causa que motiva a absorção excessiva de ferro pela mutação C282Y. uma hipótese será a existência de deficiência da β 2M.

Estudos recentes evidenciaram que o HFE parece Ter algum tipo de associação física com os receptores da transferrina, ao contrário do que sucederia com a mutação C282Y.

4 – CLÍNICA

A HH foi considerada, durante longos anos, uma afecção rara, na medida em que era diagnosticada essencialmente com base nos sintomas e sinais clínicos: diabetes e pigmentação da pele (diabetes bronzada) e cirrose. Com os modernos métodos de detecção apurou-se que a HH surge em 1 por 250 indivíduos caucasianos, e a frequência de heterozigotia ocorre aproximadamente em 1 em 10 indivíduos. A HH é actualmente considerada a mais frequente doença hereditária na população de raça branca.

A maioria dos doentes (\pm 75%), identificados em metodologias de rastreio são assintomáticos, mas exibindo nenhuma das manifestações tardias da HH. Cerca de 25% desses doentes refere fadiga, que melhora com o tratamento. É importante por isso sublinhar que, sendo tão comum a HH, deve ser suspeitada em doentes com elevação da saturação da transferrina ou elevação sérica da ferritina.

Quando os doentes apresentam sintomatologia, as queixas mais típicas são: fadiga,

dor no hipocôndrio direito, artralguas, impotência, diminuição da libido, sintomas de insuficiência cardíaca ou diabetes.

Relativamente ao exame físico, podemos encontrar sinais de hepatomegália, cirrose, manifestações extra-hepáticas de doença hepática crônica, atrofia testicular, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, pigmentação bronzada da pele e artrite.

Nas séries antigas, reportava-se que o início da doença na mulher acontecia mais tardiamente do que no homem. Mais recentemente, dado que uma proporção crescente de doentes é identificada por rastreio, esse facto já não é clinicamente sustentado.

5 – DIAGNÓSTICO

Ante a suspeita clínica ou bioquímica de hemocromatose hereditária, devem ser solicitados os seguintes exames para confirmação do diagnóstico:

COMENTÁRIOS

Cerca de 30% das mulheres com HH, e com idade inferior a 30 anos, apresenta valores normais da saturação de transferrina.

ACHADOS LABORATORIAIS EM DOENTES COM HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA (HH)			
Exame	Indivíduos Normais	Doentes com HH	
		Assintomáticos	Sintomáticos
Sangue (jejum)			
Siderémia (µg/dl)	60 – 180	150 – 280	180 – 300
Transferrinémia (µgr/dl)	220 – 410	200 – 280	200 – 300
Saturação da transferrina (%)	20 – 50	45 – 100	80 – 100
Ferritina sérica (ng/ml)			
Homem	20 – 200	150 – 1000	500 – 6000
Mulher	15 – 150	120 – 1000	500 – 6000
Genética (análise da mutação do HFE)			
C282Y / C282Y	Negativo	C282Y/C282Y	C282Y/C282Y
C282Y / H63D *	Negativo	C282Y / H63D	C282Y / H63D
Biópsia hepática			
Concentração do ferro			
µg/gr, peso seco	300 – 1500	2000 – 10000	8000 – 30000
µmole/gr, peso seco	5 – 27	35 – 79	140 – 550
Índice do ferro hepático **	< 1	1 – >1,9	> 1,9
Histologia hepática (perls Prussian)	0 – 1 +	2+ a 4+	3+, 4+

* Composto heterozigoto

** Este índice é calculado dividindo a concentração de ferro hepático (em mmole/gr, peso seco) pela idade do doente (em anos).

Na ausência de HH, os estudos do ferro sérico e predominantemente da ferritina podem revelar-se anormais em cerca de 40-50% dos doentes com hepatite viral crônica, esteatohepatite não alcoólica e doença hepática alcoólica. Além disso, a ferritina pode elevar-se em doenças inflamatórias (por ex. artrite reumatóide) e em várias neoplasias (por ex. linfoma), na ausência de sobrecarga de ferro.

Contudo, na ausência de outras doenças, a combinação de uma saturação elevada de transferrina e subida dos níveis sanguíneos da ferritina, evidencia uma sensibilidade e especificidade de cerca de 90% para o diagnóstico de HH. Na mulher jovem, basta que esses valores ultrapassem os 55% e 300 ng/ml, respectivamente.

Se o coeficiente de saturação da transferrina se encontra elevado, ou os níveis da ferritinemia ultrapassam os limites da normalidade, deve realizar-se biópsia hepática para esclarecer o diagnóstico, utilizando métodos histoquímicos de coloração do ferro (Perl's Prussian Blue Stain), e determinando bioquimicamente a concentração hepática do ferro para calcular o índice hepático deste metal. Adicionalmente, a biópsia hepática pode indicar o grau de fibrose, se existe ou não cirrose, e outras anomalias histológicas.

Do ponto de vista prognóstico, é importante investigar na biópsia a presença de fibrose ou de cirrose, atendendo a que o risco de hepatocarcinoma é maior neste último contexto.

6 – TERAPÊUTICA

O tratamento é simples, barato e inócuo. O doente é convidado a realizar flebotomias terapêuticas de 500 cc de sangue total, equivalente a cerca de 200-500 mgr de ferro, de acordo com a concentração de hemoglobina do sangue removido. Alguns doentes toleram duas flebotomias por semana. Não é recomendável a realização de flebotomias com ritmo mensal.

As flebotomias devem continuar até que a saturação de transferrina seja < 50% e a ferritinemia < 50 ng/dl. Não há necessidade de alcançar uma situação de anemia (hematócrito < 30%), como alguns autores preconizam.

A maioria dos doentes toleram bem esta terapêutica, com progressiva sensação de bem estar. As transaminases, se estavam elevadas, têm tendência a normalizar. Não há reversão nos quadros de cirrose. Outros benefícios das flebotomias: diminuição da pigmentação cutânea, melhoria na função cardíaca, redução das necessidades em insulina no doente diabético, redução na dor abdominal e aumento de energia. Além da cirrose, também não revertem com esta terapêutica, a atrofia testicular e as artropatias.

Completada a terapêutica inicial, com depleção dos depósitos excessivos de ferro, a maioria dos doentes requer flebotomias de manutenção, com remoção de 1 unidade de sangue cada 2-3 meses. Como o doente com HH absorve cerca de 3 mgr/dia de ferro para além das carências diárias, ao fim de um período de 3 meses acumula cerca de 270 mgr, pelo que uma flebotomia (=250 mgr de ferro) trimestral é usualmente adequada.

7 – RASTREIO

Recomenda-se que os familiares em 1º grau do doente com HH, designadamente pais, irmãos e filhos, sejam submetidos a um plano de rastreio. Tios e primos deveriam ser também objecto de estudo.

O rastreio mínimo a realizar seria o estudo da saturação da transferrina, em jejum.

A detecção da serotipagem HLA tem vindo a ser substituído gradualmente pelo teste genético.

Continua em debate a questão de saber se o teste genético deverá ser aplicado no rastreio da população global. Num estudo norte-americano recente, defende-se que o teste será pertinente, em termos de custo-benefício, se o seu preço não exceder 20 dólares. São necessários mais estudos, no entanto, para uma definição apurada do valor real do teste no âmbito do rastreio.

No contexto do rastreio familiar, uma elevação da saturação da transferrina ou da ferritinemia num familiar de um doente com HH, solicita a realização de um teste genético ou, provavelmente, uma biópsia hepática para avaliações histoquímicas e bioquímicas dos depósitos hepáticos em ferro.

3. DOENÇA DE WILSON

Trata-se de uma doença hereditária autossômica recessiva envolvendo distúrbios no metabolismo do cobre, de que resulta a sua acumulação patológica em muitos órgãos e tecidos.

Os traços essenciais da doença são caracterizados pela existência de lesão hepática, sintomas neurológicos e detecção de anéis de Kaiser-Fleischer na córnea.

1 – EPIDEMIOLOGIA

Até recentemente, a doença de Wilson era considerada uma entidade rara. Computava-se a incidência em 1:30.000 a 1:50.000. no entanto, estas estimativas baseavam-se sobretudo em pacientes com sinais neurológicos. Dados mais recentes acentuam que estes sinais podem não existir em cerca de 50% dos doentes. A doença de Wilson é seguramente mais frequente do que inicialmente se pensava. Cerca de 3-6% dos doentes transplantados por insuficiência hepática aguda têm doença de Wilson. Por outro lado, cerca de 16% das hepatites crónicas activas do adulto jovem, de causa desconhecida, são atribuídas à doença de Wilson.

2 – PATOGÉNESE

O defeito básico na doença de Wilson é a deficiente excreção biliar de cobre, de que resulta a sua acumulação em vários órgãos, incluindo o fígado, o cérebro e a córnea, com o subsequente desenvolvimento de doença hepática e neurológica severa.

O excesso de cobre nos tecidos induz produção de radicais livres e cisão do ADN. A respiração mitocondrial é particularmente afectada, induzindo diminuição da actividade do citocromo C. a lesão das mitocôndrias é um dos achados patológicos mais precoces no fígado. A lesão hepática induz aumento da peroxidação lipídica e anormal respiração mitocondrial.

A patogénese da lesão neurológica é menos clara. Essa lesão é mediada pela deposição de cobre no cérebro. O cobre pode Ter uma acção tóxica directa, ou exercer os seus efeitos por inibição selectiva da monoaminoxidase cerebral. A recente descoberta do gene da doença de Wilson poderá ajudar a clarificar a patofisiologia do metabolismo do cobre.

O gene da doença de Wilson foi identificado por três grupos independentes em 1993. Este gene – ATP7B –, codifica a adenosina trifosfatase tipo P transportadora de cobre. Encontra-se localizado no cromossoma 13.

Até ao momento foram documentadas mais de 60 mutações do gene, que determinam uma maior ou menor severidade da doença.

3 – CLÍNICA

O espectro clínico da doença de Wilson é variegado. O padrão mais comum integra a doença hepática e perturbações neuropsiquiátricas. Nenhum dos sinais clínicos é típico ou patognomónico.

Doença hepática

A maioria dos doentes apresentam doença hepática de grau variável. A idade mais comum de manifestação hepática situa-se entre os 8 e 18 anos. No entanto, a doença de Wilson pode diagnosticar-se em doentes com hepatopatias avançadas e na faixa etária dos 50 ou 60 anos, sem evidência de sinais neurológicos ou do anel de Kaiser-Fleischer. A proporção de doentes que apresentam exclusivamente doença hepática varia entre 20-46%.

A doença hepática pode mimetizar várias formas de hepatopatias comuns: desde elevações assintomáticas de transaminases até hepatite aguda, quadros de hepatite aguda fulminante (cerca de um sexto dos doentes com apresentação hepática), hepatite crónica ou cirrose (cerca de um em três doentes) com as suas complicações.

Quadro neurológico

Os sintomas neurológicos desenvolvem-se usualmente na adolescência ou na faixa etária dos 20 anos. Nalguns casos, surgem mais tardiamente. Os sintomas iniciais podem consistir em anomalias subtis, com leve tremor e problema de escrita ou da fala. O sinal neurológico proeminente é um distúrbio progressivo do movimento. Os sintomas mais comuns são: disartria, disfagia, apraxia e o chamado “parkinsonismo juvenil”. Nos doentes com hepatopatia avançada, os sinais neurológicos podem ser confundidos com encefalopatia hepática.

Cerca de um terço dos doentes apresentam inicialmente distúrbios psiquiátricos: reduzido rendimento na escola e no trabalho, depressão, labilidade, exibicionismo sexual, psicose.

Anéis de Kaiser-Fleischer

Caracteristicamente, o anel inicia-se com um pequeno crescente de pigmento granuloso castanho-dourado no topo do limbus. Segue-se o aparecimento de um crescente inferior, posteriormente estes crescentes aumentam gradualmente e coalescem, formando anéis completos. O achado de um anel completo sugere doença de longa evolução e indica um depósito severo de cobre. Nem sempre a inspecção ocular detecta estes anéis. Em caso de dúvida, a córnea deve ser examinada por oftalmologista experimentado, utilizando uma lâmpada de fenda. Este anel aparece em 95% dos doentes com sintomas neurológicos, em 50-60% dos doentes sem patologia neurológica, e só em 10% de familiares assintomáticos.

Outras manifestações clínicas

Na doença de Wilson não são raros os achados de hipercalcúria e nefrocalcinose, possivelmente em consequência de uma deficiência tubular na reabsorção do cálcio. Podem surgir manifestações cardíacas: arritmias, cardiomiopatia, morte cardíaca, e disfunção autonómica. Cerca de 34% dos doentes evidenciam alterações electrocardiográficas.

Eventualmente detectam-se processos de condrocalcinose e osteoartrite por acumulação de cobre.

4 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Wilson baseia-se nos achados clínicos e em dados complementares, que podem ser sumariados da seguinte forma:

DOENÇA DE WILSON - EXAMES DE ROTINA			
Teste	Achado Típico	Falso Negativo	Falso Positivo
• Ceruloplasmina sérica	↓	Valor normal em casos de marcada inflamação hepática	Valor baixo: má absorção, insuficiência hepática, heterozigotos
• Cobre urinário (24 horas)	> 100µg/24 h	Normal: colecção incorrecta, crianças sem doença hepática	Aumento: necrose hepática, contaminação
• Cobre “livre” no soro	> 100µg/dl	Normal se ceruloplasmina é sobreavaliada no teste imunológico	
• Cobre hepático	> 250µg/gr peso seco	Variações regionais: doença hepática activa, nódulos de regeneração	Síndromes de colestase
• Anel de Kaiser-Fleischer	Presente	Em cerca de 40% de doentes com forma hepática; em familiares assintomáticos	Cirrose biliar primária

A – Em doentes com doença neurológica predominante

Em doentes com sintomas neurológicos típicos e anel de Kaiser-Fleischer o diagnóstico está praticamente assegurado. Os exames laboratoriais confirmam a doen-

ça.

A ressonância magnética cerebral é útil para documentar a extensão das alterações no sistema nervoso central. Com o tratamento, algumas dessas alterações revertem.

B – Doentes com doença hepática predominante

Nestes casos, o diagnóstico é mais complicado. Nenhum dos parâmetros usualmente utilizados possibilita, por si só, um diagnóstico seguro. É habitualmente necessário solicitarem a realização de vários estudos complementares: parâmetros laboratoriais, biópsia hepática, RM hepática, pesquisa de mutações.

Parâmetros laboratoriais:

Ceruloplasmina sérica.

Detectada por métodos imunológicos, encontra-se diminuída na maioria dos casos de doença de Wilson neurológica. Pode estar normal em cerca de 45% dos doentes com formas predominantemente hepáticas da doença. Por outro lado, a baixa da ceruloplasmina não é diagnóstica na ausência de anel de Kaiser-Fleischer.

Cobre sérico.

Em geral, os valores do cobre sérico acompanham os da ceruloplasmina. Por isso os seus níveis estão usualmente baixos na doença de Wilson. Contudo, cerca de 50% dos doentes apresentam valores séricos normais, podendo mesmo acontecer elevação da cuprémia em casos de doença de Wilson fulminante ou em situações de anemia hemolítica. Um aumento do cobre sérico “livre” $>10\text{mg/dl}$ é considerado um útil teste de diagnóstico da doença de Wilson.

Excreção urinária de cobre.

Está acentuadamente aumentado na doença de Wilson; contudo, a sua utilidade na prática clínica é limitada. A estimação do cobre urinário pode ser errónea devido a colecção incorrecta da urina das 24 horas, ou por contaminação com cobre. Nos doentes assintomáticos, a excreção urinária pode ser normal. Por outro lado, pode encontrar-se elevada em situações de necrose hepática extensa.

Teor hepático de cobre.

Encontra-se elevado na maioria dos doentes com doença de Wilson e usualmente excede $250\text{ }\mu\text{g/gr}$ peso seco (normal: até $50\text{ }\mu\text{g/gr}$). Na ausência de outros testes sugestivos de anomalia do metabolismo do cobre, o diagnóstico da doença não pode fazer-se com base exclusiva no teor do cobre hepático. Por exemplo, doentes com processos de colestase crónica, recém-nascidos e crianças apresentam valores de concentração do cobre $>250\text{ }\mu\text{g/gr}$. Por outro lado, esse teor de cobre

pode ser normal em cerca de 10% de pacientes com doença de Wilson inquestionável, devido a diferenças regionais na distribuição do cobre hepático.

Biópsia hepática

Os achados da biópsia em microscopia óptica são usualmente inespecíficos. A histopatologia pode incluir esteatose severa, inflamação hepática, infiltrados linfocitários portais e periportais, necrose, fibrose e cirrose. A detecção de depósitos focais de cobre mediante a coloração com rodamina é uma característica patognomônica da doença de Wilson, mas só aparece em cerca de 10% dos casos.

Ressonância magnética hepática

Doentes com achados anormais têm cirrose hepática ou fibrose. Pelo contrário, se os dados da RM são normais, as alterações histopatológicas são discretas.

Análise de mutações

O diagnóstico molecular genético directo é difícil dada a ocorrência de muitas mutações. Além disso, a maioria dos doentes são heterozigotos, isto é, apresentam duas diferentes mutações. Se a mutação ocorre com razoável frequência numa população, o diagnóstico directo da mutação é rápido e clinicamente útil. Na Áustria, por exemplo, a mutação His1069Gln encontra-se presente em 61% dos pacientes com doença de Wilson.

Dada a complexidade na identificação das numerosas mutações na doença de Wilson, podem utilizar-se heplótipos para rastrear mutações e examinar familiares assintomáticos do doente index. Têm sido descritos vários marcados microsatélites altamente polimórficos: D13S316, D13S314, D13S301 e D13S133. No entanto, a identificação de haplótipos não usuais pode fazer presumir mas não assegura o diagnóstico de doença de Wilson.

5 – TERAPÊUTICA

Penicilamina

Constitui a terapêutica “gold standard” da doença de Wilson. Actua por quelação redutora: reduz a ligação do cobre às proteínas e diminui assim a afinidade destas ao cobre. Este mecanismo redutor facilita a ligação do cobre a este fármaco. O cobre mobilizado pela penicilamina é então excretado na urina. Dentro de semanas a meses, a penicilamina baixa os níveis e cobre para valores subtóxicos e permite a reparação dos tecidos.

A dose usual de penicilamina é de 1 a 1.5 gr/dia. Uma vez logrado benefício clínico, a dose é reduzida para 0.5 a 1 gr/dia.

O principal problema do fármaco é a sua toxicidade. Cerca de 20% dos doentes apresentam reacções secundárias sérias que obrigam a alternativas terapêuticas. A toxicidade pode ser de dois tipos: directa ou imunologicamente induzida. A deficiência em piridoxina e a interferência com formação de colagénio e elastina são efeitos directos deste fármaco. Efeitos colaterais mediados por mecanismos imunológicos: leucopenia, trombocitopenia, lupus eritematoso sistémico nefrite, pênfigo, miastenia gravis, neurite óptica e síndrome de goodpasture. Estes efeitos exigem a suspensão imediata do fármaco.

Trientina

É um quelador do cobre, determinando o aumento da sua excreção urinária. Parece ser tão eficaz quanto a penicilamina, com muito menos efeitos secundários. É um fármaco promissor, ainda não totalmente testado nesta doença.

Tetratiomolibdato de amónio

A experiência com este fármaco é ainda limitada. Parece ser útil nas formas neurológicas. É particularmente eficaz na remoção do cobre do fígado.

Zinco

Interfere com a absorção intestinal do cobre. É melhor tolerado do que a penicilamina, sendo uma possível alternativa quando esta induz efeitos colaterais. Parece não haver vantagem na associação destes dois fármacos.

Transplantação hepática

É o tratamento de eleição em doentes com doença de Wilson fulminante ou com cirrose descompensada. No entanto, é incerto o futuro da doença neurológica após a transplantação.

REFERÊNCIAS

- Reid AE. *Non-alcoholic Steatohepatitis*. Gastroenterology 2001;121:710-723.
- Cortez-Pinto H, Camilo M, Baptista A, et al. *Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome?* Clin Nutr 1999;18:353-358.
- Diehl A. *Non-alcoholic steatohepatitis*. Semin Liver Dis 1999;19:221-229.
- Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo M, et al. *Non-alcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients*. Dig Dis Sci 1996;41:172-179.
- Brunt E, Jannery C, Di Bisceglie A et al. *Non-alcoholic steatohepatitis: a proposed for grading and staging the histological lesions*. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.
- Sheth S, Gordon F, Chopra S. *Non-alcoholic steatohepatitis*. Ann Intern Med 1997;126:137-45.
- Mezey E. *Fatty Liver*. In: Schiff E, Sorrell M, Maddrey W, Eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1999;1185-1197.
- Fong D, Nehra V, Lindor K et al. *Metabolic and nutritional considerations in non-alcoholic fatty liver*. Hepatology 2000;32:3-10.
- Blendis L, Oren R, Halpern Z. *NASH: can we iron out the pathogenesis?* Gastroenterology 2000;118:981-985.
- Day C, James O. *Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party?* Hepatology 1998;27:1463-66.
- Carneiro de Moura M. *Non-alcoholic steatohepatitis*. GE J Port Gastroenterol 2001;8(1):63-69.
- Saibara T, Onishi S, Ogawa Y et al. *Non-alcoholic steatohepatitis*. Lancet 1999 Oct 9;354(9186):1299-300.
- Bonkovsky HL, Jawald Q, Tortorelli K et al. *Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis*. J Hepat 1999;31(3):421-9.
- Brunt EM. *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity?* Liver 1999;1(4):263-4.
- Cortez-Pinto H, Filipe P, Camilo E et al. *A preoxidação dos lípidos na esteatohepatite não alcoólica: relação com a esteatose*. GE J Port Gastroenterol 1999;6:234-240.
- Bacon BR. *Hereditary hemochromatosis*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds). *Liver Disease. Diagnosis and management*. Churchill Livingstone 2000:140-149.
- Jeffrey G, Adams PC. *Hemochromatosis and Wilson disease: diagnosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds). *Evidence Based Gastroenterology and Hepatology*. BMJ Books 1999:333-344.
- Kowdley KV, Tavill AS. *Hemochromatosis*. In: Friedman L, Keefe EB (Eds) Churchill Livingstone 1998:227-238.
- Berg CL, Jonas MM, Gollan JL. *Treatment of genetic hemochromatosis, Wilson disease and other metabolic disorders of the liver*. In: Wolfe MM (Ed.) W.B. Saunders Co. 2000:275-288.
- Bacon BR, Nichols GM. *Iron metabolism and disorders of iron overload*. In: Kaplowitz N (Ed.). Williams & Wilkins 192:309-321.
- Assy N, Adams PC. *Predictive value of family history in diagnosis of hereditary hemochromatosis*. Dig Dis Sci 1997;42(6):1312-1315.
- Niderau C, Fisher R, Plüschel A et al. *Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis*. Gastroenterology 1996;110:1107-1119.
- Lawrence SP, Caminer SJ, Yavorski RT et al. *Correlation of liver density by magnetic resonance imaging and hepatic iron levels*. J Clin Gastroenterol 1996;23(2):113-117.
- Moiraud R, Brissot P, Deugnier Y. *Prise en charge d'une famille atteinte d'hémochromatose génétique*. Gastroenterol Clin Biol 1996;20:B9-B14.
- Adams PC, Gregor JC, Kertesz A et al. *Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database*. Gastroenterology 1995;109:177-188.
- Deugnier Y, Moiraud R, Guyader D et al. *Surcharges en fer et gène HFE*. Gastroenterol Clin Biol 1999;23:122-131.
- Moiraud R, Jouanolle AM, Brissot P et al. *Le dépistage de l'hémochromatose génétique*. Hepato-Gastro 1999;5(6):351-355.
- George DK, Powell LW. *Review article: the screening, diagnosis and optimal management of haemochromatosis*. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:631-39.
- Moiraud R. *Hémochromatose*. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:B68-B78.
- Brissot P. *Fer*. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:B55-B89.
- Adams PC. *Population screening for haemochromatosis*. Gut 2000;46:301-303.
- Bacon BR. *Diagnosis and management of hemochromatosis*. Gastroenterology 1997;113:995-999.
- EASL International Consensus Conference on haemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485-504.
- Powell LW, Subramanian VN, Yapp TR. *Haemochromatosis in the new millennium*. J Hepatol 2000;32 (suppl 1):48-62.
- Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM et al. *HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases*. Ann Intern Med 1999;130:953-962.
- Ministro P, Amaro P, Freitas D et al. *Hemochromatose hereditária*. Rev. Gastroenterol & Cir 1995;XII:115-125.
- Cotrim I, Bastos I, Ferreira M, Gouveia H, Freitas D. *Hemochromatose genética*. GE J Port Gastroenterol 1995;2(3):92-99.
- Bento MC, Ribeiro ML, Seabra C et al. *Hemochromatose – frequência das mutações C282Y e H63D numa amostra da população portuguesa*. GE J Port Gastroenterol 2000;7:152-155.
- Sousa M, Cardoso EMP. *Iron and the paradox of disease*. GE J Port Gastroenterol 2000;7(4):240-245.
- Ferenci P. *Wilson's disease*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds). *Liver Disease. Diagnosis and management*. Churchill Livingstone 2000:150-164.
- Pfeil SA, Lynn DJ. *Wilson's disease*. J Clin Gastroenterol 1999;29(1):22-31.
- Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA et al. *The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences*. Nat Genet 1995;9:210-17.
- Schilsky ML, Sternlieb I. *Overcoming obstacles to the diagnosis of Wilson's disease*. Gastroenterology 1997;113:350-3.
- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. *Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome*. Hepatology 1994;19:583-87.

SECÇÃO IV - FÍGADO

CAPÍTULO XXXII

TUMORES HEPÁTICOS

1. Lesões Focais Benignas
2. Tumores Malignos Primários
3. Tumores Malignos Secundários

1. LESÕES FOCAIS BENIGNAS DO FÍGADO

Incluem uma grande variedade de processos proliferativos neoplásicos e regenerativos indicados na quadro seguinte:

LESÕES FOCAIS BENIGNAS DO FÍGADO	
Comuns	Raras
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia nodular focal • Adenoma • Hemangioma cavernoso <ul style="list-style-type: none"> Solitário Múltiplo • Hiperplasia nodular regenerativa • Quisto hepático solitário 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores hamartomatosos • Angiomiolipomas • Hamartomas dos ductos biliares • Complexo de von Meyenbur • Hamartoma mesenquimatoso • Cistadenoma biliar • Hemangioendotelioma • Pseudotumor inflamatório

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL (HNF)

Lesão benigna caracterizada por hiperplasia nodular do parênquima hepático. Em 80% dos casos, lesão única, com dimensões médias entre 3-5 cm.

Três características histológicas peculiares: cicatriz central de tecido conectivo fibroso com células inflamatórias e artérias tortuosas; ausência de arquitetura lobular normal nos nódulos, sem veias centrais e espaços porta; abundante proliferação de ductos biliares nos nódulos.

É a segunda mais comum lesão benigna do fígado, após o hemangioma, com uma prevalência de cerca de 3% na população, grande predomínio na mulher, sobretudo jovem (30-50 anos).

A patogênese da HNF ainda não se encontre esclarecida. Má formação congênita vascular ? Lesão proliferativa hereditária ? Os dados até agora recolhidos, não indicam a existência de relação causal entre a toma de contraceptivos orais e o desenvolvimento ou progressão da HNF.

A maioria dos doentes são assintomáticos. Achado ocasional em exames de rotina. As provas hepáticas estão usualmente normais.

O diagnóstico é feito por imagiologia, sendo a tomografia computadorizada (TC) o método mais fidedigno. A ressonância magnética (RM) também faculta diagnósticos precisos. A ecografia convencional é menos fiável. Dado que os nódulos da hiperplasia focal contêm células de Kupffer, podem captar o tecnécio 99m. A cintigrafia tem

sido sugerida como método útil para distinguir a HNF de outras lesões, particularmente o adenoma. Trata-se de uma proposta não consensual. A certeza no diagnóstico é essencial para a abordagem terapêutica. Em muitos casos não é necessária a biópsia. O TC trifásico, em mãos experientes, possibilita o diagnóstico, eventualmente secundado pela cintigrafia.

Quando o diagnóstico de HNF é seguro, o tratamento raramente está indicado. Na maioria dos doentes as lesões são completamente benignas e não progridem para determinar sintomas. Em casos muito raros de hemorragia ou de sintomas clinicamente relevantes, poderá encarar-se a hipótese cirúrgica.

ADENOMA HEPÁTICO (AH)

Trata-se de uma proliferação benigna de hepatócitos. Tumor raro, ocorrendo sobretudo na mulher jovem. A incidência aumentou nos últimos anos, provavelmente pela utilização de contraceptivos orais.

Nos factores etiológicos incluem-se hormonas (estrogénios, sobretudo na forma de contraceptivos orais), uso de androgénios e doença hepática do glicogénio.

Os doentes podem não ter queixas, sendo o tumor um achado fortuito. Noutros casos, exibem dor e desconforto no hipocôndrio direito. O adenoma pode romper, originando nomeadamente um hemoperitôneo.

Trata-se de uma lesão usualmente única, mas podem existir várias (raramente mais de cinco). A dimensão é variável, mas tipicamente superior a 5 cm de diâmetro.

A histologia hepática evidencia hepatócitos benignos organizados em cordões, sem espaços porta nem ductos biliares. Também não existem células de Kupffer.

A presença de uma lesão nodular no fígado pode ser confirmada por TC ou ecografia. A cintigrafia com tecnécio 99m evidencia um defeito lacunar no fígado, que pode ser útil na distinção entre AD e HNF. O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia.

O tratamento inclui a interrupção dos estrogénios. Dado que existe o risco potencial de hemorragia ou de cancerização, está indicada a ressecção cirúrgica da lesão.

HEMANGIOMA

É o tumor hepático benigno mais comum. É tipicamente descoberto acidentalmente durante uma avaliação de queixas abdominais inespecíficas, e apresenta-se na maio-

ria das vezes como uma lesão solitária. A prevalência em séries de autópsia vai de 3-20%, mas no rastreio ecográfico da população essa taxa baixa para 1.4%. São tumores raramente diagnosticados na criança ou no adolescente. A idade média nas séries cirúrgicas situa-se entre 30-50 anos, com preponderância no sexo feminino.

A apresentação clínica comum é o achado ocasional num exame imagiológico hepático, usualmente a ultra-sonografia abdominal. A lesão é geralmente assintomática, e é tipicamente pequena (<5 cm de diâmetro). O exame físico e os testes hepáticos são normais. Cerca de 5-10% dos doentes exibem múltiplos hemangiomas hepáticos, e nalguns casos este tipo de tumor também é detectado noutros locais: pele, pulmão e cérebro.

Nalguns casos ocorrem sintomas, sobretudo dor abdominal limitada ao quadrante superior direito do abdômen. A expansão do tumor, a hemorragia intralesional, a trombose localizada e a torsão de hemangiomas pedunculados, explicariam as queixas dolorosas. Quando originam dor, os hemangiomas usualmente têm dimensões superiores a 5 cm.

A síndrome de Kasabach-Merritt consiste numa situação de coagulação intravascular disseminada num contexto de hemangioma cavernoso gigante do fígado. Há dor abdominal e evidência de hemorragia. A síndrome responde bem à terapêutica cirúrgica de ressecção, ou, quanto esta é inviável, à transplantação hepática.

A mais temida apresentação do hemangioma cavernoso, é a sua rotura espontânea ou traumática para o abdômen, situação que exige cirurgia de emergência ou angiografia com embolização da artéria que irriga a lesão. Outras apresentações atípicas e raras: hemobilia, pseudotumor inflamatório, trombose da cava com embolia pulmonar, hipertensão portal e degenerescência quística.

Várias séries que estudaram a história natural destes tumores evidenciaram que na maioria são tipicamente silenciosos, clinicamente benignos, e raramente aumentam de dimensões até se volverem sintomáticos.

O diagnóstico de hemangioma cavernoso depende da demonstração de características específicas em exames imagiológicos do fígado. A sensibilidade da ultra-sonografia varia entre 60-70%, e a especificidade entre 60-80%. A sensibilidade da TC dinâmica situa-se entre 75-85%, e a especificidade entre 75-90%. A RM evidencia a maior acuidade no diagnóstico do hemangioma, com uma sensibilidade de 85-95%, e uma especificidade de 85-95%. Se os estudos imagiológicos são inconclusivos, pode estabelecer-se o diagnóstico utilizando aspiração com agulha fina.

Nas lesões assintomáticas com menos de 5 cm de diâmetro, não está indicado realizar tratamento. Embora alguns autores recomendem uma vigilância ecográfica anual, esse follow-up poderá não ser necessário, de acordo com dados recentes. Hemangiomas assintomáticos de dimensão > 10 cm, requerem monitorização apertada. Alguns autores preconizam cirurgia electiva, sobretudo em jovens, para evitar o risco de complicações. Lesões que evoluem nas suas dimensões, ou se volvem sintomáticas, ou ainda as que no exame inicial medem mais de 15 cm, devem ser submetidas a sanção cirúrgica (enucleação, ressecção ou transplantação). Em casos seleccionados, poderá tentar-se a embolização angiográfica.

HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (HNR)

É um processo proliferativo benigno em que a arquitectura normal hepática é inteiramente substituída por nódulos hepatocitários regenerativos difusos. Trata-se de uma situação relativamente comum, referindo-se taxas de 2.1% e 2.6% em duas séries de autópsias. Não há predomínio de um sexo sobre outro.

A HNR associa-se a múltiplas condições que podem contribuir para a sua formação:

<ul style="list-style-type: none">• Afecções linfoproliferativas• Mastocitose• Transplantação da medula• Hepatectomia parcial• Cirrose biliar primária• Esteróides anabolizantes• Transplantação renal• Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de Budd-Chiari• Artrite reumatóide• Idade > 80 anos• Transplantação hepática• Síndrome de Felty• Hepatocarcinoma• Terapêutica com azatioprina• Poliartrite nodosa• Amiloidose• Doenças vasculares do colagénio
--	---

A apresentação clínica dos doentes com HNR é variável. Em muitos doentes, predominam as situações reumatológicas ou linfoproliferativas associadas, e a HNR é um achado accidental. Os testes da função hepática estão normais ou levemente elevados. Os achados físicos mais comuns são a hepatomegália e a esplenomegália. Alguns doentes podem desenvolver quadros de hipertensão portal, com hemorragia por varizes e ascite. Raramente os doentes desenvolvem insuficiência hepática, que poderá conduzir a transplante hepático.

O diagnóstico de HNR pode ser difícil, devendo ser suspeitado em doentes com hipertensão portal e provas da função hepática relativamente preservadas. O diagnóstico é confirmado pela observação macroscópica ou microscópica do parênquima hepáti-

co. A aparência do fígado, observado designadamente em laparoscopia, é similar ao da cirrose micronodular. No entanto, histologicamente há diferenças importantes, uma das quais é a ausência de septos ou bandas fibrosas entre os nódulos. Por vezes a biópsia hepática não consegue facultar o diagnóstico histológico, sendo necessário obter um retalho maior. Quando há sintomas de hipertensão portal e a biópsia hepática é normal ou não evidencia cirrose, deve suspeitar-se da hipótese de HNR.

A patogénese ainda não está esclarecida. Obliteração ou trombose do sistema venoso portal que resulta em atrofia das áreas centrais (zona III), mais vulneráveis à isquémia, atrofia compensada pela proliferação de hepatócitos da zona porta ? Distúrbio proliferativo generalizado do fígado, sendo a HNR, nessa perspectiva, uma lesão pré-neoplásica?

O tratamento do doente com HNR depende da apresentação clínica. A maioria dos doentes não têm sintomas atribuíveis a esta entidade, mas a condições associadas. O problema maior é o tratamento das complicações da hipertensão portal quando esta ocorre.

QUISTO HEPÁTICO SOLITÁRIO

São lesões relativamente comuns, usualmente assintomáticas, na maior parte dos casos descobertas fortuitamente durante uma avaliação clínica de rotina.

Computa-se a prevalência média na população em 3.6%, que aumenta com a idade.

O diâmetro dos quistos varia usualmente entre 1-3 cm, só 7% atingem mais de 5 cm. Os quistos ocorrem mais frequentemente no lobo direito, e são mais prevalentes na mulher.

Normalmente não originam queixas a não ser quando atingem dimensões superiores a 5 cm.

Os quistos solitários hepáticos assintomáticos não requerem tratamento. Quando originam sintomas, a terapêutica preferida é a aspiração percutânea do quisto, orientada por ecografia ou TC, seguida de escleroterapia com álcool ou doxiciclina. Esta medida é eficaz em mais de 90% dos casos. A recorrência situa-se entre 5-15%.

LESÕES FOCAIS RARAS

Lesões Hamartomatosas

Angiomiolipomas.

Extremamente raros. Assintomáticos. Diagnóstico obtido por biópsia. Alguns casos sintomáticos exigem cirurgia.

Hamartomas dos ductos biliares.

Lesão focal benigna, inicialmente chamada de adenoma dos ductos biliares. Lesão pequena (< 1cm), assintomática, usualmente localizada na superfície do fígado. O estudo histológico estabelece o diagnóstico. Não está indicada ressecção cirúrgica.

Cistadenoma biliar.

Surge tipicamente na mulher de meia idade, com desconforto no hipocôndrio direito. A imagiologia revela uma massa focal, que pode atingir 25 cm de diâmetro, com parede espessada, componentes quísticos e septações. Em cerca de 25% dos casos pode ocorrer malignização. Na maioria dos casos está indicada ressecção cirúrgica.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELÍOIDE

É um tumor maligno raro que é discutido nesta secção porque nas fases iniciais é frequentemente confundido com lesões benignas focais.

No adulto, este tumor apresenta sintomas de dor abdominal, hepatomegália, febre e testes de função hepática normais. Na imagiologia, o tumor pode aparecer solitário, ou em massas múltiplas.

O desenvolvimento deste tumor está associado ao uso de contraceptivos orais e à exposição a químicos. No entanto, na maior dos casos não se identifica um factor de risco. A RM dinâmica é o melhor método imagiológico de diagnóstico, confirmado por biópsia ou ressecção da massa. Nos últimos anos, a transplantação hepática tem sido a opção terapêutica mais defendida.

2. TUMORES MALIGNOS PRIMÁRIOS

CARCINOMA HEPATO-CELULAR

1 - EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma hepato-celular (CHC) é o oitavo cancro mais frequente no mundo, sendo a causa directa de morte em cerca de 1 milhão de pessoas anualmente.

Há grandes variações geográficas na sua incidência. Em África, ao sul do Saará e na Ásia oriental, a incidência é computada em 150/100.000 habitantes, compreendendo o CHC cerca de 50% de todos os tumores. Na Europa são diagnosticados anualmente cerca de 30.000 casos. Nos Estados Unidos, a incidência é de 1-4/100.000 habitantes.

Sendo o sexto tumor maligno mais comum no homem, e o décimo primeiro na mulher, o CHC tem uma preponderância no sexo masculino, chegando a atingir, na área do baixo Reno, em França, a proporção de 6.4:1. Nos Estados Unidos a relação é de 2:1. A incidência de CHC aumenta com a idade. A idade média de diagnóstico é de 53 anos na Ásia, e de 62 anos nos Estados Unidos da América.

2 – FACTORES DE RISCO

Apontam-se como factores de risco reconhecido ou possível, os seguintes:

Factores de risco reconhecido

- Cirrose hepática de qualquer etiologia
- Hepatite crónica B
- Hepatite crónica C
- Distúrbios metabólicos:
 - Hemocromatose
 - Deficiência em α 1-antitripsina
 - Tirosinémia hereditária
- Carcinogénios:
 - Aflotoxinas
 - Torostrate

Factores de risco possível

- Álcool (na ausência de cirrose)
- Tabaco

Estrogénios ou anabolizantes **COMENTÁRIOS**

A hepatite crónica B é o factor etiológico mais comum em áreas de grande incidência da infecção, enquanto que a hepatite crónica C joga o papel mais importante em zonas da incidência intermédia.

Desconhece-se o mecanismo que determina a progressão da hepatite viral crónica para a cancerização, postulando-se que a presença de cirrose é um factor decisivo. Além disso, o VHB é um vírus ADN cujo genoma pode ficar integrado no genoma dos hepatócitos, interferindo desse modo com a acção de oncogenes ou de genes supressores tumorais. O vírus da hepatite C é um vírus ARN, que não se integra no genoma. Quase todos os casos de CHC relacionados com o vírus C estão associados a cirrose. O álcool pode ser um importante co-factor do vírus C no desenvolvimento do CHC.

Certas doenças metabólicas podem associar-se ao desenvolvimento do CHC, mas virtualmente todas em presença de cirrose (por ex. hemocromatose, deficiência em α_1 -antitripsina).

Em certas zonas do globo, as toxinas do ambiente desempenham um importante papel na patogénese do CHC. As aflotoxinas são substâncias que resultam da contaminação por fungos de alimentos armazenados. No homem, interagem com o VHB na indução do CHC.

A cirrose é o mais importante factor de risco do CHC, estando presente em cerca de 80% destes tumores. A incidência anual do CHC em cirróticos situa-se entre 3-5%. A autópsia de doentes com cirrose revelou uma prevalência de CHC entre 20 e 80%. Enquanto que na Ásia e em África a causa da cirrose de base deve relacionar-se com a exposição aos vírus B ou C, na Europa e nos Estados Unidos a cirrose associa-se mais comumente ao álcool. Não sendo um carcinogénio, o álcool joga um papel indirecto na hepatocarcinogénese. O risco de desenvolvimento do CHC em indivíduos com cirrose alcoólica, situa-se entre 3-15%. O CHC é observado em 60-80% dos doentes com cirrose macronodular, e em 3-10% dos que padecem de cirrose micronodular.

3 – ANATOMIA PATOLÓGICA

A Organização Mundial de Saúde perfilha a seguinte classificação histológica do CHC:

- a) Trabecular (sinusoidal): as células tumorais dispõem-se em cordões celulares separados por sinusóides. A fibrose não existe ou é mínima.
- b) Pseudoglandular (acinar): as células tumorais formam estruturas glandulares, sendo comuns os canalículos com ou sem biliar.

- c) Compacto: as células malignas formam uma massa sólida, não se enxergando sinusóides.
- d) Cirrose: estroma fibroso significativo separa cordões de células tumorais.

4 - CLÍNICA

A idade média de apresentação do CHC situa-se entre os 40 e 50 anos. A doença afecta mais o homem.

40% dos doentes são assintomáticos na altura do diagnóstico. A dor é o sintoma mais frequente (91%), aparecendo em fases avançadas, e quando a cápsula de Glisson é afectada. A dor localiza-se normalmente na quadrante superior direito do abdómen.

A maioria dos doentes apresentam cirrose hepática como doença de base, pelo que evidenciam sinais e sintomas de insuficiência hepática. Dentre os sintomas destacam-se a anorexia, o emagrecimento, o mal-estar e a icterícia. Os sinais físicos incluem hepatomegália (90%), ascite (52%), esplenomegália (65%), icterícia (40%), febre (38%).

Nalguns doentes, a metastização do tumor é a primeira manifestação da enfermidade (ossos, pulmões, supra-renais).

Outros achados incluem: diarreia, eritrocitose, hipercalcémia, precocidade sexual e produção de gonadotrofinas. A crioibrinogenémia, a disfibrinogenémia, a polimiosite e o síndrome carcinóide são achados infrequentes.

5 – MÉTODOS DE DETECÇÃO DO CHC

MARCADORES TUMORAIS

Alfa-fetoproteína.

Está aumentada em cerca de 60-70% dos doentes com CHC. Os valores normais deste marcador no soro vão de 0 a 20 ng/ml, e níveis acima de 400 ng/ml são diagnósticos de CHC. Falsos positivos: hepatite aguda ou crónica, tumores de células germinais e gravidez. Com base em estudos de sensibilidade e especificidade, é geralmente aceite que nos doentes com cirrose hepática que apresentam valores deste marcador superiores a 20 ng/ml, é aconselhável realizar exames ecográficos cada três meses.

Um segundo marcador bastante utilizado, é o estudo da *proteína PIVKA-2*, uma protrombina anómala induzida pela ausência de vit.K, que não interage com outros factores de coagulação. Esta proteína está aumentada em cerca de 90% dos doen-

tes com CHC. Tal como sucede com a α -fetoproteína, a sua sensibilidade é baixa nos carcinomas com dimensão inferior a 3 cm (20-50%), e também apresenta falsos positivos: deficiência em vit.K, hepatite crónica activa e metástases hepáticas.

ULTRA-SONOGRAFIA (US)

É frequentemente utilizada no diagnóstico do CHC, designadamente em programas de vigilância de doentes com doença hepática crónica em risco de desenvolverem o tumor. Revelou apresentar maior sensibilidade do que a α -fetoproteína sobretudo em doentes de alto risco com pequenos tumores. A sensibilidade deste exame para o CHC situa-se entre 70-80%. É útil na distinção entre pequenos tumores e metástases hepáticas. A US angiográfica ou acoplada a Doppler tem evidenciado indiscutível utilidade no diagnóstico do CHC.

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA (TC)

A TC helicoidal bi-fásica possibilita o estudo das fases venosa e arterial da circulação hepática. Dado que o CHC é um tumor muito vascularizado, que recebe fluxo sanguíneo sobretudo através da artéria hepática, pode ser detectado com relativa facilidade pela TC. Também é útil na distinção entre nódulo displásico (irrigado sobretudo pelo fluxo venoso) e o CHC. Nas lesões tumorais pequenas, a sensibilidade baixa.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

Método importante na detecção do CHC, distinguindo este tumor de nódulos displásicos regenerativos. Estudos suplementares com a injeção de gadolínio ou outros agentes de contraste (em fase experimental) permitirão melhorar a acuidade deste exame.

ANGIOGRAFIA

Detecta lesões hipervasculares com menos de 3 cm, em percentagens de cerca de 90%. É útil, em conjugação com a TC, no estudo pré-operatório dos doentes.

6 – TRATAMENTO

Como se referiu, o CHC acompanha-se frequentemente de cirrose, de tal forma que as opções terapêuticas e o prognóstico estão intimamente ligados à severidade da cirrose hepática. Atendendo a esta circunstância, é útil proceder ao estadiamento do tumor utilizando critérios que englobem as suas dimensões e o grau de severidade da cirrose. Um desses sistemas, bastante adoptado, é proposto por Okuda e referido no quadro seguinte:

SISTEMA DE ESTADIAMENTO DE OKUDA		
Crítério	Positivo	Negativo
Dimensão do tumor *	> 50%	< 50%
Ascite	Detectável	Ausente
Albumina	< 3 gr/dl	> 3 gr/dl
Bilirrubina	> 3 mgr/dl	< 3 mgr/dl
Estádio	Crítério	
I	Sem parâmetros positivos	
II	1 ou 2 parâmetros positivos	
III	3 ou 4 parâmetros positivos	

* Relação mais elevada entre a área seccionada do tumor e a área seccionada do fígado.

A – CIRURGIA

RESSECÇÃO.

O resultado da cirurgia de ressecção depende essencialmente da situação clínica do doente, avaliada designadamente da situação clínica do doente, avaliada designadamente pelos critérios de Okuda, pelo grau de Child ou pela classificação TNM. Deve tentar-se a excisão cirúrgica em lesões no estágio I de Okuda, mormente em tumores unifocais < 5 cm, preferentemente encapsulados, sem evidência de invasão da veia porta, das veias hepáticas, da serosa ou da cápsula de Glisson. Dado que a abordagem cirúrgica não elimina micrometástases, a recorrência é frequente.

TRANSPLANTAÇÃO.

É uma opção atractiva para doentes com CHC e cirrose hepática. Alguns centros reportam sobrevida até 80% aos 3 anos, ao passo que outros registam taxas de apenas 20% aos 5 anos. A recorrência é frequente, quer no enxerto, quer noutras zonas do organismo, e é exacerbada pela imunossupressão pós-transplante. Os tumores com dimensões < 3 cm evidenciam melhor prognóstico.

B – TERAPÊUTICA LOCAL

Quimioterapia Hepática Intra-arterial.

Dado que o CHC é irrigado sobretudo pela artéria hepática, a infusão arterial hepática selectiva permite a administração directa de agentes de quimioterapia no tumor, optimizando deste modo a dose do fármaco e minimizando efeitos adversos. Só tem interesse em tumores confinados à glândula hepática. Pode induzir complicações. Agentes utilizados, isoladamente ou em associação: 5-fluorouracilo, floxuridina, doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina e cisplatina.

Quimioembolização

A desvascularização do tumor oferece a vantagem potencial de interromper a alimentação e a oxigenação do tumor. Agentes utilizados na embolização ou vasoconstricção da artéria hepática: gelatina, lipiodol e angiotensina II. Reportam-se respostas positivas até 50% e taxas de sobrevida aos 2 anos até 25%. Alguns trabalhos não documentam qualquer benefício, em termos de sobrevida média. É um método com contra-indicações: hipertensão portal, oclusão da veia porta, fluxo hepatofugo, cirrose descompensada.

Injecção Percutânea de Etanol

A injeção intratumoral de etanol induz desidratação, coagulação intracelular, necrose, oclusão vascular e fibrose. Numa série alargada do Japão, regista-se uma sobrevida de 53% aos 3 anos, em doentes com tumores pequenos (< 5cm de diâmetro), resultados não inferiores aos da ressecção cirúrgica e melhores do que os indicados para a quimioembolização. Este método pode beneficiar doentes com tumores pequenos enxertados em quadros de cirrose, que limita a ressecabilidade. Não tem interesse em lesões multifocais, e não elimina micrometástases.

A via percutânea tem sido utilizada para a destruição focal de pequenos tumores utilizando outros agentes: criocirurgia, termoterapia, ultra-sons, radiofrequência, Laser, etc. São técnicas promissoras, em fase de ensaio.

Radioterapia

A radioterapia convencional tem pouco interesse, excepto como tratamento paliativo em lesões dolorosas. Recentemente tem sido utilizado um novo método – terapêutica com protões -, com o qual se conseguem reduções de 50% nas dimensões do tumor, sem efeitos secundários e com boa qualidade de vida. Também recentemente se iniciaram estudos com a administração intra-arterial de Yttrium-90, aguardando-se os resultados.

C – QUIMIOTERÁPIA SISTÊMICA

A maior desvantagem das modalidades de terapêutica cirúrgica e de tratamento local, é a ausência de efeito nas lesões multifocais e extra-hepáticas, e nas micrometástases. As terapêuticas sistêmicas visam ultrapassar essas limitações.

Quimioterapia convencional.

A utilização isolada do 5-fluorouracilo (5-Fu), foi abandonada por ser ineficaz. Actualmente utiliza-se a associação deste fármaco com outros agentes: leucovorin, a-interferão, doxorubicina, amsacrina, epirubicina, etoposido, cisplatina, mitoxantrola, isofosfamida, e outros. De todos os agentes convencionais, a doxorubicina parece ser o mais activo fármaco, com uma taxa de resposta de 25%. Uma terapêutica combinada recente, associando a cisplatina, o interferão alfa-2b, a doxorubicina e o 5-Fu, forneceu respostas consideradas impressionantes. Esta combinação é mal tolerada na cirrose avançada dado que a cisplatina exige expansão do volume intravascular para evitar toxicidade renal. Por outro lado, a doxorubicina não pode ser ministrada a doentes com hiperbilirrubinemia.

Quimioterapia combinada com interferão.

A combinação de cisplatina em infusão intra-arterial e de interferão-a, forneceu resultados promissores. Também foram encorajadores os resultados dos ensaios que utilizaram a infusão i.v. contínua de 5-Fu durante cinco dias, associada a interferão a-2b, por via subcutânea, em ciclos intervalados de 14 dias, em doentes com valores baixos de a-fetoproteína e com tumores ocupando 50% ou menos da área hepática. Esta associação parece também ser benéfica nos tumores fibrolamelares.

Fluoropirimidinas orais.

Dentre estes agentes, a capecitabina oral tem sido utilizada com resultados encorajadores, justificando a continuação de ensaios terapêuticos. Também a combinação de uma outra pró-droga do 5-FU - tegafur -, associada ao uracilo, revelou propriedades terapêuticas promissoras.

Agentes antiangiogénicos.

O CHC é caracterizado por um aumento patológico da angiogénese. Por isso, a terapêutica antiangiogénica tem suscitado considerável interesse, visando o bloqueio da neovascularização tumoral. Um dos inibidores da angiogénese mais ensaiados no animal de laboratório, com bons resultados, é o TNP-470, aguardando-se os resultados de ensaios em doentes.

A talidomida, que possui propriedades antiangiogénicas e imunomoduladoras, está actualmente a ser avaliada em tumores sólidos, nomeadamente no CHC. Num estudo recentemente publicado, reporta-se uma taxa de 45% de estabilização do processo tumoral, e aumento da sobrevida. A associação destes agentes antiangiogénese com quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou cirurgia, merece ser estudada.

Tamoxifeno.

Dado que existem receptores dos estrogénios em cerca de 33% dos CHC, estudou-se o efeito deste fármaco no tratamento destes tumores. Os resultados são pouco animadores. Presentemente estuda-se o valor terapêutico deste agente em associação com outras modalidades de tratamento.

Ocreótido.

Trata-se de um análogo da somatostatina que evidencia actividade antimitótica nos tumores neuroendócrinos. Uma vez que em 41% dos CHC existem receptores da somatostatina, com elevada afinidade para o ocreótido, estudou-se o efeito terapêutico deste fármaco em doentes com CHC (250 µg, 2x/dia), apurando-se que evidencia uma acção benéfica no tocante à sobrevida média. Trata-se de um produto que justifica novos ensaios terapêuticos, designadamente em doentes com CHC e cirrose avançada.

OUTROS TUMORES MALIGNOS

COLANGIOCARCINOMA.

Ver “Tumores da vesícula e vias biliares”.

HEMANGIOENDOTELIOMA.

Ver “Lesões focais benignas do fígado”.

LINFOMA PRIMÁRIO.

Podem ocorrer nomeadamente no contexto da infecção HIV. Respondem mal à quimioterapia. Mau prognóstico.

ANGIOSARCOMA.

Factores predisponentes: exposição ao cloreto de vinil e ao torotraste. Cresce rapidamente, responde mal à quimioterapia e tem mau prognóstico.

3 - TUMORES MALIGNOS SECUNDÁRIOS

O fígado é um local frequente de metástases, que representam, de longe, a forma mais comum de malignização deste órgão. Os mais frequentes locais de origem de metástases hepáticas são: pulmão, mama, tracto gastro-intestinal e tracto génito-urinário.

Na autópsia, observam-se metástases hepáticas em cerca de 40% dos doentes adultos com tumores malignos primários extra-hepáticos. Calcula-se que até 75% dos tumores primitivos drenados pelo sistema venoso portal (pâncreas, intestino grosso e estômago), invadem o fígado antes da morte. Cerca de 50% dos doentes que evidenciam metástases hepáticas sintomáticas, sobrevivem em média três meses, e menos de 10% conseguem sobreviver mais de um ano.

Nas metástases do carcinoma colorectal, a ressecção cirúrgica está indicada se estão confinadas a um único lobo hepático. As chances de sobrevida aos 2 anos atingem 25%.

A quimioterapia é bastante utilizada nas metástases do cancro colorectal. A combinação do 5-FU com o ácido folínico (leucovorin), é superior ao 5-FU isolado, sendo presentemente o regime terapêutico mais utilizado nestes tumores secundários.

Constitui actualmente uma prática de rotina, a terapêutica adjuvante pós-operatória, em doentes com cancro colorectal nos estádios B2 ou C. A associação mais utilizada integra o 5-FU e o leucovorin.

As metástases provenientes do estômago, pâncreas ou ductos biliares foram tratadas, durante anos, com o regime FAM (5-FU, adriamicina e mitomicina C). Dados recentes evidenciam que esta associação não é superior à administração isolada desses fármacos.

REFERÊNCIAS

- Molina EG, Schiff ER. *Benign solid lesions of the liver*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott – Raven (8th Ed); 1999: 1245-1268.
- Wong F, Wanless IR, Blendis LM. *Nodular diseases of the liver*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott – Raven 1999: 1269-1280.
- Di Bisceglie AM. *Malignant neoplasms of the liver*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott-Raven, 1999: 1281-1304.
- Langnas AN, Shaw BW. *Surgical therapy for hepatocellular carcinoma*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott-Raven 1999: 1305-1318.
- Choti MA, Bulkley GB. *Management of Metastatic Disease*. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott-Raven 1999: 1319-1336.
- Di Bisceglie AM, Richart JM. *Management of tumors of the liver*. In: Wolfe MM (Ed). *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000: 421-428.
- Colombo M. *Hepatocellular carcinoma: screening and treatment*. In: MC Donald J, Burroughs A, Feagan B (Eds). *Evidence Based Gastroenterology and Hepatology*. BMJ Books 1999: 456-467.
- Johnson PJ. *Benign and malignant tumors of the liver*. In: Bacon BR, Di Bisceglie AM (Eds). *Churchill Livingstone* 2000: 310-320.
- Keefe EB. *Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement*. *Gastroenterology* 2001; 120 (39) 749-762.
- Velosa J, Marinho R, Gouveia A et al. *Factores de risco para o carcinoma hepatocelular em doentes com cirrose hepática*. *GE J Port. Gastroenterol* 1994 ; 1 (1): 1-10.
- Oliveira J, Ferreira P., Sá A et al. *Carcinoma hepatocelular*. *Rev. Gastroenterol e Cir* 2001; XVII: 112-122.
- Pontes J, Portela F, Leitão M et al. *Terapêutica do carcinoma hepatocelular por injeção percutânea de etanol*. *Rev. Gastroenterol e Cir* 1996; 13: 133-142.
- Bernard PH, Le Bail B, Levesne R et al. *Les lésions précancéreuses du foie cirrhotique: vers une meilleure définition et de nouvelles stratégies préventives*. *Hepato-gastro* 1997; 4(3): 209-16.
- Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon E et al. *Virus des hépatites et carcinoma hépatocellulaire*. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23: 363-375.
- Sozaez J-Y. *Dysplasie hépatocyttaire: lésion pré ou péri-cancéreuse?* *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 433-437.
- Hui A-M, Makuchi M. *Molecular basis of multistep hepatocarcinogenesis: genetic and epigenetic events*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 8: 737-742.
- Collier J, Sherman M. *Screening for hepatocellular carcinoma*. *Hepatology* 1998; 27 (1): 273-278.
- Lau WY. *Local ablative therapy for hepatocellular carcinoma*. *Endoscopy* 2000; 32 (8): 644-646.
- Pitot HC. *Pathways of progression in hepatocarcinogenesis*. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):859-60.
- Valla DC, Degos F. *Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-related cirrhosis: first, eliminate the virus*. *J Hepatol*. 2001 Apr;34(4):606-9.
- Aguayo A, Patt YZ. *Liver cancer*. *Clin Liver Dis*. 2001 May;5(2):479-507.
- Bartolozzi C, Crocetti L, Cloni D, Donati FM, Lencioni R. *Assessment of therapeutic effect of liver tumor ablation procedures*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):352-8.
- Poston G. *The argument for liver resection in colorectal liver metastases*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):345-6.
- Rees M, John TG. *Current status of surgery in colorectal metastases to the liver*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):341-4.
- Usatoff V, Habib NA. *Update of laser-induced thermotherapy for liver tumors*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):330-2.
- Neeleman N, Wobbes T, Jager GJ, Ruers TJ. *Cryosurgery as treatment modality for colorectal liver metastases*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):325-9.
- Mathur P, Allen-Mersh TG. *Hepatic arterial chemotherapy for colorectal liver metastases*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):317-9.
- Fiorentini G, Poddie DB, Cantore M, et al. *Locoregional therapy for liver metastases from colorectal cancer: the possibilities of intraarterial chemotherapy, and new hepatic-directed modalities*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):305-12.
- Livraghi T. *Guidelines for treatment of liver cancer*. *Eur J Ultrasound*. 2001 Jun;13(2):167-76.
- Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. *Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma*. *Eur J Ultrasound*. 2001 Jun;13(2):159-66.
- Goldberg SN. *Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques*. *Eur J Ultrasound*. 2001 Jun;13(2):129-47.
- Cloni D, Lencioni R, Bartolozzi C. *Percutaneous ablation of liver malignancies: imaging evaluation of treatment response*. *Eur J Ultrasound*. 2001 Jun;13(2):73-93.
- Tabor E. *Hepatocellular carcinoma: global epidemiology*. *Dig Liver Dis*. 2001 Mar;33(2):115-7.
- Kato T, Reddy KR. *Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: help or hazard?* *Hepatology*. 2001 May;33(5):1336-7.
- Koike K. *Role of hepatitis viruses in multistep hepatocarcinogenesis*. *Dig Liver Dis*. 2001 Jan-Feb;33(1):2-6.
- Poyndar T, Moussalli J, Ratzliff V, Regimbeau C, Opolon P. *Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 1999 Nov;3(4):869-81.
- Kouroumalis EA. *Oxetotide for cancer of the liver and biliary tree*. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:150-61.
- Lencioni R, Cloni D, Donati F, Bartolozzi C. *Combination of interventional therapies in hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jan-Feb;48(37):8-14.
- Franco D, Usatoff V. *Resection of hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jan-Feb;48(37):33-6.
- Kew MC. *Hepatocellular cancer. A century of progress*. *Clin Liver Dis*. 2000 Feb;4(1):257-68.
- el-Serag HB. *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):87-107.
- Macdonald GA. *Pathogenesis of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):69-85.
- Mani H, Van Thiel DH. *Mesenchymal tumors of the liver*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):219-57.
- Aguayo A, Patt YZ. *Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):175-89.
- Trotter JF, Everson GT. *Benign focal lesions of the liver*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):17-42.
- Rust C, Gores GJ. *Locoregional management of hepatocellular carcinoma. Surgical and ablation therapies*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):161-73.
- Johnson PJ. *The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):145-59.
- Peterson MS, Baron RL. *Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):123-44.
- Colombo M. *Screening for cancer in viral hepatitis*. *Clin Liver Dis*. 2001 Feb;5(1):109-22.
- Wall WJ. *Liver transplantation for hepatic and biliary malignancy*. *Semin Liver Dis*. 2000;20(4):425-36.
- Llovet JM, Bruix J. *Early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000 Dec;14(6):991-1008.
- Hann LE, Winston CB, Brown KT, Akhurst T. *Diagnostic imaging approaches and relationship to hepatobiliary cancer staging and therapy*. *Semin Surg Oncol*. 2000 Sep-Oct;19(2):94-115.
- Lau WY. *Primary liver tumors*. *Semin Surg Oncol*. 2000 Sep-Oct;19(2):135-44.
- Koea JB, Kemeny N. *Hepatic artery infusion chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma*. *Semin Surg Oncol*. 2000 Sep-Oct;19(2):125-34.
- Johnson PJ. *Systemic chemotherapy of liver tumors*. *Semin Surg Oncol*. 2000 Sep-Oct;19(2):116-24.
- Tang ZY. *Hepatocellular carcinoma*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Oct;15 Suppl:G1-7.
- Adamsen S. *Laparoscopy, minimally invasive surgery, and percutaneous treatment of hepatic tumors*. *Endoscopy*. 2000 Nov;32(11):884-9.
- Llovet JM, Sala M, Bruix J. *Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma*. *Liver Transpl*. 2000 Nov;6(6 Suppl 2):S11-5.
- Grasso A, Watkinson AF, Tibballs JM, Burroughs AK. *Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma—a clinical viewpoint*. *J Hepatol*. 2000 Oct;33(4):667-72.
- Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, Friman S, Olsson M, Tylen U, Nilsson O. *Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours*. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:59-68.
- Kountouras J, Lygidakis NJ. *New epidemiological data on liver oncogenesis*. *Hepatogastroenterology*. 2000 May-Jun;47(33):855-61.

SECÇÃO V

VESÍCULA E VIAS BILIARES

SECÇÃO V - VESÍCULA E VIAS BILIARES

CAPÍTULO XXXIII

LITÍASE BILIAR

- 1. Epidemiologia**
- 2. Morfologia e Composição**
- 3. Factores de Risco**
- 4. Patogénese**
- 5. História Natural**
- 6. Clínica**
- 7. Tratamento**
- 8. Complicações da Colelitíase**

1. EPIDEMIOLOGIA

A litíase é a doença mais comum das vias biliares. Estudos epidemiológicos com base em rastreios ecográficos ou em dados de necrópsia, evidenciam que pelo menos 10% da população tem cálculos biliares.

Em geral, a litíase é duas a três vezes mais comum na mulher do que no homem. A maioria das séries aponta taxas de prevalência na mulher entre 5-20% até aos 50 anos, e de 25-30% após este limite etário.

Há grupos étnicos e zonas do globo onde a prevalência da litíase é mais elevada. Os índios Pima, no Arizona, constituem um sub-grupo populacional com taxas de prevalência de 70% na mulher com mais de 25 anos. Outro grupo de elevada prevalência de litíase é a população da Escandinávia (50% aos 50 anos). As populações do Canadá, dos Estados Unidos, da Bolívia e do Chile, são outros exemplos de grupos com risco elevado de litíase.

As populações onde a prevalência de litíase é bastante menor, localizam-se em África (a sul do Saará) e na Ásia.

2. MORFOLOGIA E COMPOSIÇÃO

De acordo com a sua composição, os cálculos biliares dividem-se em cálculos de colesterol, cálculos pigmentares pretos e cálculos pigmentares castanhos.

Cálculos de colesterol

São os mais frequentes, no mundo ocidental, sendo constituídos por colesterol puro, ou tendo esta substância como componente principal. Os primeiros, são usualmente grandes e branco-amarelados. Os segundos contêm mais de 50% de colesterol, são mais frequentes do que os de colesterol puro, tendem a ser mais pequenos e frequentemente são múltiplos.

Cálculos pigmentares pretos

São compostos de bilirrubinato de cálcio puro, ou de complexos de cálcio, cobre e grande quantidade de glicoproteínas de mucina. São mais comuns em doentes com cirrose hepática ou quadros hemolíticos crónicos.

Cálculos pigmentares castanhos

São compostos de bilirrubinato de cálcio, com várias quantidades de colesterol e proteínas. Estes cálculos associam-se usualmente a infecções. Microscópicamente, evi-

denciam-se citoesqueletos de bactérias, testemunhando o papel destes microorganismos na sua génese.

3. FACTORES DE RISCO

Idade e sexo

A prevalência aumenta com a idade, uma vez que os cálculos raramente se dissolvem espontaneamente, ao mesmo tempo que se acentua a secreção de colesterol e diminui a formação de ácidos biliares com o volver dos anos.

Já referimos que na mulher a prevalência de litíase é duas a três vezes superior à do homem, porque os estrogénios aumentam a secreção de colesterol para a bÍlis.

Obesidade, perda de peso, alimentação parenteral

É reconhecida a associação entre a obesidade e a colelitíase. A obesidade determina aumento da secreção de colesterol na bÍlis, e também da sua síntese.

A perda rápida de peso foi recentemente admitida como factor de risco, na medida em que induz incremento da secreção hepática de colesterol, aumenta a produção de mucina (importante factor de conglomeração dos cristais de colesterol) e diminui a motilidade da vesícula. Por isso, os doentes obesos em regime rígido de emagrecimento, devem ser medicados com o ácido ursodesoxicólico.

A alimentação parenteral total também é um factor litogénico, em utilização prolongada (semanas). Induz hipomotilidade vesicular e estase biliar, e diminuição no relaxamento do esfíncter de Oddi. O tratamento profiláctico com colecistoquinina-octapeptídeo tem-se revelado benéfico.

Gravidez e multiparidade

A gravidez constitui factor de risco de litogénese, por aumentar a secreção de colesterol e diminuir a motilidade da vesícula. A incidência de formação de sedimento biliar ou de cálculos durante a gravidez, é de 30% e 2%, respectivamente. Após o parto, o sedimento ou lama biliar desaparecem em 60-70% dos casos, e os cálculos em 20-30%.

A multiparidade, especialmente na mulher jovem, acentua o risco de litogénese.

Drogas

São considerados litogénicos, os seguintes fármacos: estrogénios e contraceptivos orais (por aumento da secreção de colesterol), clofibratos (por diminuição da concentração de ácidos biliares), octreótido (por diminuição da motilidade vesicular) e a ceftriaxona, uma cefalosporina de 3ª geração (por originar a precipitação de sais de cálcio).

Dieta e perfil lipídico

A hipertrigliceridemia é considerada factor de risco litogénico, o mesmo não acontecendo com a hipercolesterolemia.

Relativamente à dieta, os dados existentes são conflituosos, sobretudo no tocante ao consumo excessivo de gorduras.

Doenças sistémicas

Discute-se se a diabetes é uma enfermidade litogénica. A prevalência aumentada de cálculos nalgumas séries, estará provavelmente ligada ao facto de muitos diabéticos terem excesso de peso e apresentarem hipertrigliceridemia.

As doenças do íleo podem contribuir para a litogénese, designadamente a doença de Crohn, na medida em que induzem uma excreção excessiva de sais biliares com redução do “pool” de ácidos biliares.

4. PATOGÉNESE

Cálculos de colesterol

Três principais mecanismos são responsabilizados na sua formação: supersaturação em colesterol, aceleração na conglomeração de cristais de colesterol e hipomotilidade da vesícula biliar.

Supersaturação em colesterol.

É considerado o factor chave da litogénese. Quando o índice litogénico, ou índice de saturação do colesterol, é inferior a 1, as capacidades de solubilização micelar dos sais biliares e dos fosfolípidos são suficientes para manter o colesterol em solução; quando esse índice é superior a 1, formam-se cristais de colesterol, mais ou menos rapidamente. Embora condição indispensável, a supersaturação em colesterol pode não ser factor suficiente de litogénese. De facto, há indivíduos com bilis supersaturada, nos quais não se evidenciam cristais de colesterol.

Conglomeração dos cristais de colesterol (nucleating and antinucleating factors).

Desde há alguns anos é admitida a existência de factores condicionantes da condensação ou agregação de micelas ou vesículas em cristais de colesterol, que acabam por conglomerar em cálculos. Os principais factores até agora identificados neste proceso de facilitação da cristalização do colesterol são: glicoproteínas da mucina, normalmente segregadas pela vesícula biliar, carbonato de cálcio, bilirrubinato e fosfato de cálcio, IgG e IgM, aminopeptidase-N, haptoglobina e glicoproteína ácida α_1 .

Hipomotilidade da vesícula.

É amplamente reconhecido o papel da vesícula na patogênese da litíase. Os doentes com colelitíase apresentam deficiências na motilidade vesicular, traduzidas em aumento do volume em jejum e do volume residual. Evidenciam uma redução da resposta contráctil à colecistoquinina, o mais potente estimulante fisiológico da vesícula. Desconhece-se ainda o mecanismo da hipomotilidade vesicular na litíase.

Cálculos pigmentares

Os cálculos pigmentares pretos resultariam da hipersecreção de conjugados da bilirrubina (sobretudo monoglucoronidos) na bília. Pela acção da β -glucoronidase formar-se-iam compostos de bilirrubina não conjugados que co-precipitariam com sais de cálcio, em meio ácido. Ocorre também hipersecreção de mucina, que facilitaria a litogénese.

Os cálculos pigmentares castanhos, resultam da infecção anaeróbica da bília. A esta se facilita a infecção bacteriana, bem como a acumulação de muco e de citoesqueletos bacterianos nos ductos biliares. Enzimas bacterianas produzem bilirrubina não conjugada, ácidos gordos e ácidos biliares não conjugados, que formam complexos com o cálcio, de que resultam sais de cálcio insolúveis e posteriormente cálculos pigmentares.

5. HISTÓRIA NATURAL

A história natural deve analisar-se em dois grupos separados de doentes: os assintomáticos e os que evidenciam sintomas. Os dados da autópsia mostram claramente que a grande maioria das situações de litíase biliar são assintomáticas, e permanecem assintomáticas. A verdadeira incidência de complicações na litíase assintomática ou sintomática, é crucial para a definição de recomendações terapêuticas.

Litíase assintomática

O grupo italiano de estudo da epidemiologia e prevenção da colelitíase, apresentou um longo estudo prospectivo em doentes assintomáticos, apurando-se uma incidência de desenvolvimento de cólica biliar, aos 2, 4 e 10 anos, de 12%, 17% e 26%, respectivamente. A taxa cumulativa de complicações biliares aos 10 anos, foi de 3%.

Litíase sintomática

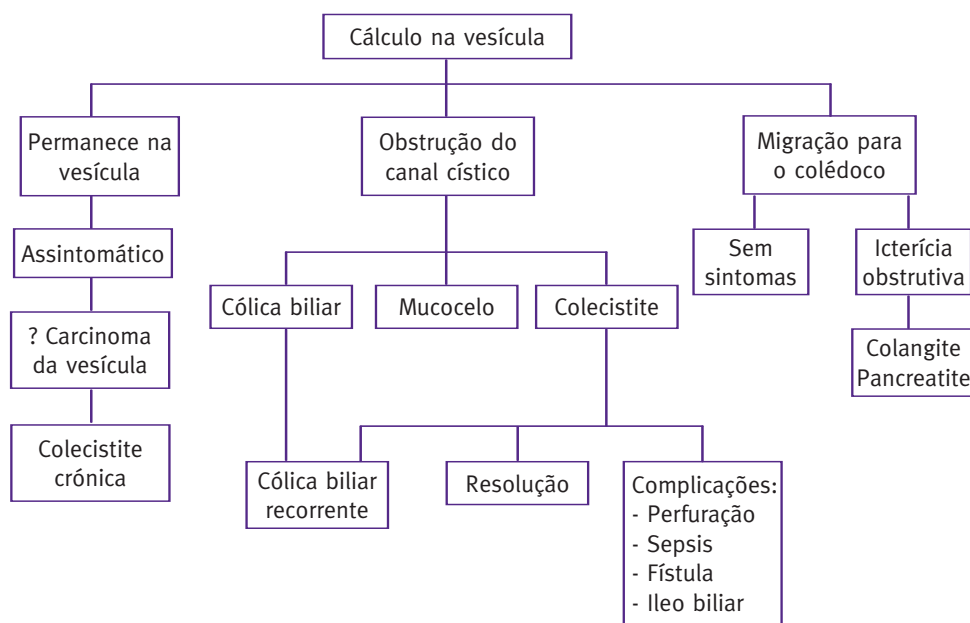
A história natural da litíase sintomática é mais agressiva. Nos Estados Unidos, o

National Cooperative Gallstone Study evidenciou que nos doentes com um episódio de cólica biliar antes da entrada no estudo, houve recorrência da dor biliar num ritmo de 38%/ano. Calcula-se que o risco de desenvolvimento de complicações é de 1-2%/ano.

6. CLÍNICA

Como já se referiu, a maioria das situações de litíase vesicular não dão sintomas, sendo o seu achado puramente acidental. Noutros casos, porém, o doente apresenta queixas clínicas, desde a típica cólica biliar até complicações mais ou menos severas.

O espectro clínico da colelitíase pode ilustrar-se do seguinte modo:



Com base neste gráfico, analisemos a abordagem clínica da colelitíase, considerando em primeiro lugar a doença litíásica não complicada, e posteriormente as várias complicações possíveis.

A – COLELITÍASE NÃO COMPLICADA

1 – Clínica

A cólica biliar é o sintoma mais comum de apresentação clínica. Cerca de 5% dos doentes com litíase vesicular sintomática procuram assistência clínica por apresentarem dor.

A síndrome da cólica biliar é determinada pela obstrução intermitente do canal cístico, por um ou vários cálculos. Pode não ocorrer inflamação da vesícula associada à obstrução, pelo que deve ser evitada a designação de “colecistite crónica”. De facto, não há correlação entre a severidade e a frequência da cólica biliar, e as alterações patológicas na vesícula.

As alterações histológicas mais comumente observadas na vesícula são discreta fibrose e infiltração inflamatória na parede, com mucosa intacta. Contudo, episódios recorrentes de cólica biliar podem associar-se a uma vesícula esclero-atrótica com divertículos intramurais (seios de Rokintansky-Aschoff). Na colica biliar pura, a infecção bacteriana não intervém na sua génese.

A dor da cólica biliar tem uma origem visceral, apresentando as seguintes características usuais:

- Início abrupto, acordando o doente durante a noite;
- Localização epigástrica ou no quadrante superior direito;
- Carácter constante;
- Irradiação para o quadrante superior direito ou região infraescapular;
- Duração de duas a seis horas;
- Recorrência semanal a anual;
- Não associada a refeições.

Embora estas características clínicas sejam as mais comuns, podem existir variações neste padrão típico: início gradual ou lento; localização infraescapular, torácica ou no quadrante superior esquerdo; carácter ondulante ou tipo cólica; irradiação ausente ou para o quadrante superior esquerdo; duração superior a seis horas ou, raramente, inferior a uma hora; recorrência diária ou mesmo horária; início pós-prandial ou após ingestão de refeições gordurosas; associação da dor com náuseas e vômitos, e mais raramente com flatulência, enfartamento e diarreia.

No exame físico, não se detectam sinais de toxicidade sistémica (febre, arrepios, hipotensão), não existe dor de resalto à pressão abdominal, nem rigidez parietal.

2 – Diagnóstico

No doente com cólica biliar não complicada, os dados laboratoriais estão usualmente normais, não existindo nomeadamente leucocitose. Elevações na bilirrubinemia, fosfatase alcalina ou amilase, sugerem a coexistência de coledocolitíase.

Ultrassonografia.

É em geral o primeiro, e em muitos casos o único exame imagiológico a efectuar em doentes com cólica biliar. A US é um exame rápido, não invasivo, altamente sensível e específico na detecção de colelitíase. Pode ser realizada sem preparação prévia (se bem que os doentes estejam geralmente em jejum), e é capaz de detectar cálculos com dimensões de 3 mm e também sedimento biliar, bem como outras alterações (por ex. dilatação das vias biliares, pancreatite, massa hepática). A acuidade da US é menor no doente obeso ou com muitos gases intestinais, além de ser dependente do operador.

Outros estudos.

Usualmente a história clínica e a US são suficientes para formular o diagnóstico de litíase vesicular não complicada. Em situações de dúvida, há estudos que ainda conservam algum valor, designadamente: Rx simples do abdómen, colecistografia oral e prova de Meltzer-Lyon. Na suspeita de complicações, pode haver necessidade de recurso à TC, RM, CPRE ou Eco-endoscopia.

3 – Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da litíase vesicular não complicada deve fazer-se sobretudo com as seguintes situações:

- Doença do refluxo gastro-esofágico
- Úlcera péptica
- Cólon irritável
- Pancreatite
- Diverticulite
- Cólica renal
- Angina pectoris
- Radiculopatia

4 – Tratamento da colelitíase não complicada

Com raras excepções, a colecistectomia profiláctica é desnecessária e contra-indicada na litíase vesicular assintomática.

Possíveis exceções para colecistectomia profiláctica na litíase assintomática:

- Doente jovem com anemia hemolítica;
- Doente com colelitíase aguardando transplantação, ou em imunossupressão;
- Doente com vesícula de porcelana (para prevenção do carcinoma da vesícula).

No doente com cólica biliar não complicada, é essencial tratar a dor, preferentemente com AINE's. As manipulações dietéticas não revelaram benefício na prevenção de novos episódios dolorosos.

A colecistectomia laparoscópica (CL) é o tratamento de escolha para a litíase sintomática. A oportunidade da cirurgia é muito influenciada pela preferência do doente.

Antes da realização de colecistectomia, é essencial investigar a hipótese da existência de coledocolitíase. Cerca de 5-10% dos doentes submetidos a colecistectomia apresentam simultaneamente cálculos no colédoco, frequentemente assintomáticos.

São indicações para investigação de litíase do colédoco, antes da realização de CL:

- Icterícia, elevação significativa da fosfatase alcalina e das transaminases;
- Ductos biliares dilatados na ultrassonografia;
- Colangite.

Cerca de 5% das CL planejadas são convertidas em colecistectomia aberta, usualmente pela existência de aderências densas, ou por factores técnicos.

Nos doentes de alto risco cirúrgico, ou que recusam a cirurgia, pode tentar-se o tratamento médico, mediante a administração de sais biliares (ácido ursodesoxicólico ou ácido chenodesoxicólico) por via oral.

Se esta opção for considerada, o cístico deve encontrar-se desobstruído (verificação mediante realização de colecistografia oral) e os cálculos não devem ser radiopacos, nem superiores a 20 mm de diâmetro.

O ácido ursodesoxicólico é o agente de escolha. A dose é de 10 mgr/kg/dia (600 a 900 mgr/dia). Duração do tratamento: 12-24 meses, com monitorização por US cada 6 meses.

Outras opções terapêuticas médicas de utilização rara: dissolução por contacto (MTBE) e litotricia extra-corporal + ácido ursodesoxicólico.

No quadro seguinte, indicam-se as limitações e as taxas de sucesso das várias opções terapêuticas:

TRATAMENTO DA COLELITÍASE NÃO COMPLICADA					
Opção	Êxito %	Doente elegível %	Tipos de cálculos	Duração de tratamento	Recorrência após 5 anos
Colecistectomia laparoscópica	> 90	> 95	S/ limitações	1 dia	0%
Dissolução oral (ácido ursodesoxicólico)	40 – 90	10-30 < 10 mm	Colesterol	12 – 24 meses	50% (ácido
Dissolução por contacto (MTBE)	> 90	> 70	Colesterol	2 – 3 dias	50%
Litotricia extra-corporal + ácido ursodesoxicólico	40 – 90	7 – 25	Colesterol < 20 – 30 mm	2 – 3 dias + 12 meses de urso	50%

B – COMPLICAÇÕES DA COLELITÍASE

1 – Colecistite aguda

É a mais comum complicação aguda da colelitíase e a principal indicação para colecistectomia de emergência.

Patogénese

Obstrução do canal cístico por cálculo;
Inflamação aguda da mucosa da vesícula;
Infecção bacteriana secundária em 50% dos casos.

Clínica

A maioria dos doentes apresentam dor moderada no epigastro ou quadrante superior direito, que pode irradiar para o ombro ou zona escapular;
Dor presente durante 3-6 horas, antes de o doente solicitar assistência médica;
Muitos doentes têm náuseas e vômitos;
Dor com duração > 6 horas favorece a hipótese de colecistite aguda;
No doente idoso, pode não ocorrer dor, ou ser mínima. A colecistite aguda deve ser considerada em todos os doentes com bacteriémia ou sepsis inexplicáveis, abscesso intra-abdominal e peritonite.

Exame físico

Febre, normalmente pouco elevada (excepto se ocorre perfuração ou gangrena);
Sinal de Murphy positivo;
Vesícula palpável em 33% dos casos;
Icterícia ligeira em 20%.

Achados laboratoriais

É típica a leucocitose de 10-15.000mm³;

Os níveis das transaminases, bilirrubina e fosfatase alcalina estão normais ou levemente aumentados;

Discreta elevação da amilásemia, mesmo na ausência de coledocolitíase;

Se a bilirrubinemia > 4 mgr/dl, ou amilase > 1000 U, suspeitar de coledocolitíase.

Diagnóstico

Baseia-se na clínica e em exames imagiológicos;

A US é o exame frequentemente seleccionado, na medida em que faculta informações relativas ao fígado, ductos biliares, pâncreas e outros órgãos. É rapidamente realizado, de dia ou de noite, sendo no entanto mais operador dependente do que o “scanning” hepatobiliar. A sensibilidade da US na colecistite aguda é de 90-95%, e a especificidade de 80%.

O “scanning” hepatobiliar consiste na injeção de derivados do ácido iminodiacético (HIDA ou DISIDA) que são captados pelo fígado e eliminados na bÍlis. Na colecistite aguda, o radionuclido não penetra na vesícula, sendo eliminado no duodeno. Um scan positivo (lido às 3-4 horas após injeção), revela uma vesícula não preenchida, com excreção do produto no intestino delgado. Sensibilidade do exame para a colecistite aguda: 95%. Especificidade: 90%. A estase vesicular pode condicionar o aparecimento de falsos positivos.

Tratamento

Na suspeita de colecistite aguda solicitar: leucograma, US ou IDA, e parecer cirúrgico;

Medidas iniciais:

Reequilíbrio hidroelectrolítico, sonda nasogástrica (se vômitos severos), antiboterapia (por ex. cefalosporina de 3ª geração + metronidazol). Analgesia sem mascarar os sintomas/sinais.

Evolução após admissão hospitalar:

A maioria dos doentes melhoram dentro de 24-72 horas, sem intervenção cirúrgica;

Alguns doentes não evidenciam melhoria, podendo mesmo piorar. Nesse caso, providenciar intervenção cirúrgica

Timing da cirurgia:

A decisão de operar depende do julgamento de um clínico/cirurgião experiente. As opções terapêuticas consistem na realização de colecistectomia (aberta ou por via laparoscópica) ou de colecistostomia se existe séria descompensação médica, designadamente cardíaca ou pulmonar.

2 – Coledocolitíase

Os cálculos formados na vesícula biliar e que migraram para o colédoco são habitualmente ricos em colesterol. Os cálculos desenvolvidos nos ductos biliares são usual-

mente pigmentares, constituídos predominantemente por bilirrubinato de cálcio.

Clínica

A coledocolitíase é muitas vezes assintomática;

As manifestações clínicas da litíase no colédoco, incluem: dor, febre, arrepios, icterícia obstrutiva e pancreatite. Em geral, a icterícia obstrutiva por litíase acompanha-se de dor, ao passo que a obstrução maligna com icterícia é frequentemente indolor;

Os cálculos pequenos apresentam um maior risco de originarem pancreatite aguda, pela facilidade de migração através do canal cístico;

A apresentação clínica da coledocolitíase pode ser dominada por sinais de infecção. A colangite é muito mais frequente na coledocolitíase do que na obstrução maligna. A tríade clássica de Charcot – dor abdominal, febre e icterícia – caracteriza o quadro de colangite, embora nem sempre esteja presente.

Os doentes que foram submetidos a colecistectomia, podem apresentar sintomas de colelitíase, desde alguns dias até muitos anos após a intervenção cirúrgica.

Dados laboratoriais

A maioria dos doentes com coledocolitíase sintomática apresentam alterações das provas hepáticas;

As anomalias bioquímicas incluem elevação sérica das transaminases, fosfatase alcalina e gama-GT. A hiperbilirrubinémia pode estar ausente. Valores elevados da amilase podem traduzir pancreatite aguda;

Uma característica peculiar da acentuada elevação das transaminases séricas na obstrução biliar aguda, é a sua rápida queda mesmo persistindo a obstrução. As transaminases baixam enquanto sobem os níveis da fosfatase alcalina e da gama-GT;

Devem realizar-se hemoculturas quando estão presentes sinais de infecção (febre, calafrios, leucocitose, etc.).

Diagnóstico

Baseia-se na clínica, no laboratório e em exames imagiológicos;

A US e a TC podem revelar ductos biliares dilatados, embora a ausência de dilatação não exclua a coledocolitíase;

A acuidade da TC na visualização de cálculos no colédoco é superior à da US. Esta tem limitações sobretudo na observação do colédoco distal;

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é um método de visualização da árvore biliar extremamente promissor, que compete com a CPRE no âmbito do diagnóstico;

A eco-endoscopia tem evidenciado uma sensibilidade muito impressionante, rivalizando com a CPRE.

A colangiografia directa continua a ser a modalidade definitiva no diagnóstico da colelitíase, claramente definindo o número e as dimensões dos cálculos. A CPRE

tem ainda a vantagem de ser uma técnica terapêutica.

Tratamento

A esfincterotomia endoscópica, introduzida em 1970, tornou-se o tratamento de eleição na maioria dos centros, relegando para um plano secundário a coledocotomia cirúrgica;

Antes do advento da colecistectomia laparoscópica (CL), no final da década de 80, uma prática comum consistia na extracção dos cálculos do colédoco por CPRE, após o que se realizava colecistectomia aberta;

Com a rápida disseminação da CL, passou a adoptar-se este método, após a esfincterotomia endoscópica;

Esta técnica terapêutica endoscópica possibilita a extracção de cálculos em mais de 90% dos doentes, mediante a utilização de metodologias sofisticadas;

São complicações da CPRE com esfincterotomia:

- Pancreatite aguda (5%);

- Hemorragia (2-3%), usualmente jugulada com métodos de hemostase endoscópica;

- Perfuração (1%), que frequentemente responde à terapêutica médica;

- Infecção, ocorre quando não houve drenagem adequada;

Quando os cálculos do colédoco são volumosos, quem executa a esfincterotomia endoscópica (usualmente um gastroenterologista) pode socorrer-se de metodologias técnicas adjuvantes para a extracção desses cálculos: litotricia mecânica, por laser, electrohídrica, por ultra-sons ou extra-corporal;

Nas situações em que não é possível extrair os cálculos da via biliar principal, há o recurso à cirurgia, se o doente não apresenta risco operatório. Se este existe, poderá recorrer-se à colocação de uma prótese na via biliar, método que apresenta risco de complicações, usualmente de colangite, entre 10-40%, num período de 5-10 anos.

3 – Colangite

Patofisiologia

Obstrução da via biliar principal por cálculos, induzindo estase biliar;

Infecção bacteriana da biliar estagnada;

Bacteriemia precoce.

Clínica

Tríade de Charcot: dor, icterícia e febre, presente em 70% dos doentes;

A dor pode ser discreta e transitória, acompanhando-se de arrepios;

Confusão mental, letargia e delírio, sugestivos de bacteriemia.

Exame físico

Febre em 95% dos casos;

Hipersensibilidade no quadrante superior direito em 90%;

Icterícia em 80% dos casos;

Sinais peritoneais em 15%;

Hipotensão com confusão mental em 15% dos casos, sugerindo sepsis por gram-negativos.

Dados laboratoriais

Leucocitose em 80% dos casos;

Bilirrubina > 2 mgr/dl em 80% das situações;

Fosfatase alcalina usualmente elevada;

Hemoculturas usualmente positivas, sobretudo nos picos febris.

Diagnóstico

CPRE

Colangiograma transhepático.

Tratamento

CPRE com esfínterectomia urgente com extração dos cálculos ou pelo menos decompressão biliar;

Antibioterapia para cobertura de microorganismos gram-negativos;

Colecistectomia electiva.

4 – Pancreatite aguda litíásica

Ver tema “Pancreatite Aguda”

5 – Outras complicações da colelitíase

a) Hidrópsia.

Distensão não inflamatória da vesícula resultante da oclusão do canal cístico por cálculo ou lama biliar. Apresentação clínica variável, desde queixas discretas até dor severa.

b) Vesícula de porcelana.

Calcificação da parede da vesícula, podendo ser detectada por radiografia simples do abdômen, ou por TC. Potencialidade de malignização. Indicação para colecistectomia profiláctica.

c) Síndrome de Mirizzi.

Obstrução do canal hepático comum em consequência de compressão extrínseca por cálculo no canal cístico ou no colo da vesícula. A apresentação clínica é usualmente similar à da colangite aguda. O tratamento implica a colecistectomia.

d) Fístulas.

Podem desenvolver-se, em consequência da erosão da parede vesicular por um cálculo. Locais mais comuns de fistulização: duodeno e cólon. As fístulas colecistoentéricas podem requerer, ou não, tratamento específico. Por exemplo, uma fístula assintomática entre a vesícula e o duodeno não necessita de tratamento.

e) Ileo biliar.

Obstrução intestinal por cálculo volumoso impactado na válvula ileocecal ou em área estenosada intestinal. Deve suspeitar-se da causa desta obstrução orgânica se existe ar nas vias biliares.

REFERÊNCIAS

- Heuman DM, Wassef WY, Vlahcevic ZR. Gallstones. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). Schiff's Diseases of the Liver. Lippincott-Raven 1999:631-648.
- Donovan JM, Shields SJ. Treatment of gallstones. In: Wolfe MM (Ed). Therapy of Digestive Disorders. W.B. Saunders Co. 2000:207-218.
- Berci G, Cushieri A (Ed). Bile ducts and bile duct stones. W.B. Saunders Co. 1997.
- Law CHL, Tandan VR. Gallstone disease: surgical treatment. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Eds). Evidence based Gastroenterology and Hepatology. BMJ Books 1999:260-270.
- Strasberg SM. Colelithiasis and acute cholecystitis. Bailliere's Clin Gastroenterol 1997;11(4):643-662.
- Raraty MGT, Pope IM, Finch M et al. Choledocholithiasis and gallstone pancreatitis. Bailliere's Clin Gastroenterol 1997;1(4):663-680.
- Lee DWH, Chung SCS. Biliary infection. Bailliere's Clin Gastroenterol 1997;11(4):707-724.
- Heuman DM, Schiffman ML. Prevention and medical treatment of gallstones. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW (Eds). Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics. Lippincott-Raven 1997:513-526.
- Dowling RH. Gallbladder stones: from pathogenesis to prophylaxis. In: Grima N, Camilo ME, Oliveira AG, Santos AA. Doenças das Vias Biliares e Pâncreas. Ed. Bial 1996:31-48.
- Ginestal da Cruz A. Abordagem diagnóstica da colestase. Tese de doutoramento (Ed. do autor). Lisboa 1983.
- Ginestal da Cruz A, Grima N, Duarte V et al. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for large common bile duct stones; an extension of the endoscopic approach. J Lithot St Dis 1989;1:272-281.
- Leitão M, Portela F, Pontes J et al. Ecoendoscopia: que lugar na semiologia da coledocolitíase? In: Grima N, Camilo ME, Oliveira AG, Santos AA (Eds). Doenças das Vias Biliares e Pâncreas. Ed. Bial 1996:109-117.
- Ponchon T. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopy 2000;32(3):200-208.
- Costamagna G. Therapeutic Biliary Endoscopy. Endoscopy 2000;32(3):209-216.
- Freitas D, Goulão MH, Ramos HV. A pancreatocolangiografia endoscópica nos quadros de colestase. J. do Médico 1978;XCVII (1797):397-402.
- Carrilho Ribeiro L. A litotricia extra-corporal da litíase vesicular. Tese de doutoramento. (Ed. do autor). Lisboa 1998.
- Baranda J, Ministro P, Freitas D et al. Litíase biliar na cirrose hepática alcoólica. Rev Gastroenterol & Cir 1994;XI:216-222.
- Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders Co. 1998:948-972.
- Freitas D. Litíase biliar. In: Freitas D (Ed.). Temas de Gastroenterologia (2ª vol) 1986:263-280.
- Simão A, Santos R, Silva JA et al. Litíase biliar: estudo epidemiológico. Rev Gastroenterol 1992;IX:61-67.
- Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J. 2001 Apr;77(906):221-9.
- Gambiez L. How should biliary lithiasis be managed? Gastroenterol Clin Biol. 2001 Jan;25(1 Suppl):15128-39.
- Boyer J. The place of ERCP and sphincterotomy in biliary acute pancreatitis. Gastroenterol Clin Biol. 2001 Jan;25(1 Suppl):15122-7.
- Binmoeller KF, Schafer TW. Endoscopic management of bile duct stones. J Clin Gastroenterol. 2001 Feb;32(2):106-18.
- Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Dec;12(12):1347-52.
- Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Gallstone disease. BMJ. 2001 Jan 13;322(7278):91-94.
- Rosseland AR, Glomsaker TB. Asymptomatic common bile duct stones. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Nov;12(11):1171-3.
- Frimberger E. Laparoscopic cholecystectomy. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Apr;13(1):199-205.
- van Erpecum KJ, Venneman NG, Portincasa P, Vanberge-Henegouwen GP. Review article: agents affecting gall-bladder motility—role in treatment and prevention of gallstones. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:66-70.
- Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:62-5.
- Festi D, Colechia A, Larocca A, Villanova N, Mazzella G, Petroni ML, Romano F, Roda E. Review: low caloric intake and gall-bladder motor function. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:51-3.
- Petroni ML. Review article: gall-bladder motor function in obesity. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:48-50.
- Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:39-47.
- Pauletzki J, Paumgartner G. Review article: defects in gall-bladder motor function—role in gallstone formation and recurrence. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:32-4.
- Jazrawi RP. Review article: measurement of gall-bladder motor function in health and disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:27-31.
- Portincasa P, Minerva F, Moschetta A, Venneman N, Vanberge-Henegouwen GP, Palasciano G. Review article: in vitro studies of gall-bladder smooth muscle function. Relevance in cholesterol gallstone disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:19-26.
- Heaton KW. Review article: epidemiology of gall-bladder disease—role of intestinal transit. Aliment Pharmacol Ther. 2000 May;14 Suppl 2:9-13.
- Park AE, Mastrangelo MJ Jr. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of choledocholithiasis. Surg Endosc. 2000 Mar;14(3):219-26.
- Buscarini E, Buscarini L. The role of endosonography in the diagnosis of choledocholithiasis. Eur J Ultrasound. 1999 Nov;10(2-3):117-25.
- Sahai AV. Disease-specific outcomes assessment for common bile duct stones. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Oct;9(4):705-15.
- Neuhaus H. Intrahepatic stones: the percutaneous approach. Can J Gastroenterol. 1999 Jul-Aug;13(6):467-72.
- Freeman ME, Rose JL, Forsmark CE, Vauthey J. Mirizzi syndrome: A rare cause of obstructive jaundice. Dig Dis. 1999;17(1):44-8.
- Marco Domenech SF, Lopez Mut JV, et al. Bouveret's syndrome: the clinical and radiological findings. Rev Esp Enferm Dig. 1999 Feb;91(2):144-8.
- Howard DE, Fromm H. Nonsurgical management of gallstone disease. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Mar;28(1):133-44.
- Ko CW, Lee SP. Gallstone formation. Local factors. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Mar;28(1):99-115.
- Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Mar;28(1):75-97.
- Ko CW, Sekijima JH, Lee SP. Biliary sludge. Ann Intern Med. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):301-11.
- Van Erpecum KJ, Van Berge-Henegouwen GP. Gallstones: an intestinal disease? Gut. 1999 Mar;44(3):435-8.
- Kratzer W, Mason RA, Kachele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. J Clin Ultrasound. 1999 Jan;27(1):1-7.

SECÇÃO V - VESÍCULA E VIAS BILIARES

CAPÍTULO XXXIV

TUMORES

- 1. Tumores de Vesícula**
- 2. Tumores dos Ductos Biliares**
- 3. Tumores da Ampola de Vater**

1. TUMORES DA VESÍCULA BILIAR

A – Tumores Benignos

O *pseudopólipo* representa a lesão “polipóide” mais frequentemente encontrada na vesícula. Não se trata de uma verdadeira neoplasia, mas de projecções da mucosa para o lume vesicular, constituídas essencialmente por colesterol. Usualmente assintomáticas, estas lesões têm habitualmente < 1 cm de diâmetro e evidenciam-se nos estudos imagiológicos da vesícula como imagens lacunares sem mobilidade. Não têm potencial maligno .

A *adenomiomatose* consiste no espessamento da parede muscular da vesícula com seios de Rokitansky – Aschoff. Representariam uma hipertrofia muscular secundária a disquinésia biliar, podendo associar-se a carcinoma da vesícula.

O *adenoma* representa um verdadeiro tumor epitelial da mucosa, usualmente solitário, não móvel no exame imagiológico (US ou colecistografia oral). Pensa-se que não desempenha um papel importante na patogénese do cancro da vesícula, se bem que se considere uma situação pré-maligna.

Dado que é impossível determinar a estrutura histológica das lesões polipóides da vesícula pré-operatoriamente, os doentes com pólipos > 1 cm devem ser submetidos a colecistectomia. Os pólipos com dimensões ≤ 0.5 cm devem ser submetidos a controlos ecográficos periódicos (cada 12 meses). Devem submeter-se a colecistectomia todos os doentes com sintomas biliares e formações polipóides da vesícula.

B – CARCINOMA DA VESÍCULA

1. Incidência

É o tumor maligno mais comum do tracto biliar, e o quinto mais comum dos tumores gastrointestinais (cerca de 3-4%).

Relação mulher: homem de 3:1. Idade usual de início: sexta ou sétima década da vida.

2. Etiologia (Factores de risco)

LITÍASE.

Presente em mais de 90% dos carcinomas da vesícula; no entanto, só 1% dos doentes com colelitíase desenvolvem carcinoma da vesícula. Os cálculos grandes (> 3 cm) associam-se mais frequentemente (10 x mais) ao carcinoma.

QUISTOS DO COLÉDOCO.

Associam-se a carcinoma em todo o tracto biliar, designadamente, na vesícula. Recomenda-se a sua exérese cirúrgica, conjuntamente com colecistectomia.

CARCINOGÉNIOS.

Identificados o azotolueno, nitrosaminas e exposição na indústria da borracha.

ESTROGÉNIOS.

Associação epidemiológica.

PORTADORES DA SALMONELA TÍFICA.

Ocasiona irritação e inflamação vesicular.

VESÍCULA DE PORCELANA.

Esta calcificação da parede vesicular justifica colecistectomia profiláctica.

PÓLIPOS DA VESÍCULA.

Potencial pré-maligno dos adenomas e adenomiose. Colecistectomia indicada em pólipos > 1 cm.

3. Anatomia Patológica. Estadiamento.

TIPO HISTOLÓGICO:

Adenocarcinoma (cirroso 65%; papilar – 15%; colóide – 10%).

Anaplásico (5%).

Escamoso (5%).

VIAS DE DISSEMINAÇÃO:

Extensão local.

Drenagem linfática.

Disseminação venosa.

Invasão directa de órgãos adjacentes.

ESTADIAMENTO (TMN):

Estadio 0 – carcinoma in situ.

Estadio I – Confinado à mucosa e muscularis

Estádio II – Invasão do tecido conectivo perimuscular, mas não da serosa.

Estádio III – Perfuração da serosa e/ou invasão de órgãos adjacentes, ou metástases para canal cístico, pericoledoco ou gânglios do hilo hepático.

Estádio IV – Metástases para gânglios ou órgãos distantes.

4. Clínica

Dor abdominal, presente em cerca de 80% dos doentes, usualmente com duração inferior a um mês, difícil de distinguir de colecistite aguda ou cólica biliar

Náuseas/vômitos (50%).

Perda de peso (40%).

Icterícia (30-40%).

Achado incidental no acto da colecistectomia por litíase (10-20%).

Na doença avançada palpa-se uma massa no quadrante superior direita, e pode detectar-se hepatomegália e icterícia.

5. Diagnóstico

No âmbito laboratorial, não existe um marcador tumoral. Provas hepáticas alteradas se existe obstrução biliar.

Ultrassonografia (US): sensibilidade de 75-80%. Achados: massa preenchendo o lume vesicular, massa polipóide, cálculos. Pode ser normal em 10% dos casos.

Tomografia Computorizada (TC): achados semelhantes aos da US, no entanto define melhor a extensão da lesão.

Ressonância Magnética: não é superior à TC

Colangiografia: por via endoscópica (CPRE) ou por via percutânea, está indicada quando existe evidência clínica de obstrução biliar. Pode ser utilizada como meio terapêutico pré-operatório (descompressão biliar) ou como terapêutica paliativa (colocação de prótese biliar).

Angiografia: utilizada para avaliação de ressecabilidade.

6. Tratamento

Depende do estágio do tumor. A taxa de ressecabilidade cirúrgica situa-se entre 15-30%. Se o tumor está confinado à parede vesicular: colecistectomia. Se o tumor penetrou a parede, a ressecção inclui a vesícula, o segmento V do fígado, a porção anterior do segmento IV e a dissecação ganglionar linfática. Os investigadores japoneses incluem a associação de ressecção hepática + pancreatoduodenectomia.

Se a investigação evidencia a existência de uma disseminação avançada, local ou a distância, só há lugar a terapêutica paliativa, designadamente com colocação de endoprótese se existe icterícia obstrutiva. A dor combate-se com narcóticos orais ou com

bloqueio percutâneo do plexo celíaco.

No tocante a terapêutica adjuvante pós-cirúrgica, estudos não controlados evidenciam melhoria na taxa de sobrevida com altas doses de radioterapia local ou administração superselectiva intra-arterial de mitomicina C.

7. Prognóstico

Taxa de sobrevida aos 5 anos < 5%.

A sobrevida depende do estágio do tumor. Estádio I: 85% aos 5 anos. Estádio II, III e IV, sobrevida de 25%, 10% e 2%, respectivamente, aos 5 anos.

Tumores não ressecáveis: sobrevida média de 2 – 6 meses.

2. TUMORES DOS DUCTOS BILIARES

A – TUMORES BENIGNOS

QUISTOS DO COLÉDOCO:

Dilatações quísticas benignas, simples ou múltiplas dos ductos biliares extra-hepáticos. São congênitos, quatro vezes mais frequentes na mulher.

75% dos doentes são afetados antes dos 20 anos. O complexo sintomático clássico de dor, massa e icterícia é visto em menos de 50% dos casos. As complicações dos quistos incluem: pancreatite, rotura, formação de cálculos, abscesso hepático e cirrose. A neoplasia dos ductos biliares, usualmente adenocarcinoma, desenvolve-se em 15% dos doentes após os 20 anos de idade.

O diagnóstico é confirmado por US ou TC, sendo também útil o scan biliar. A colangiografia por via endoscópica ou percutânea é essencial para o estudo da origem do quisto e da anatomia ductal biliar.

O tratamento consiste na excisão cirúrgica com reconstrução com coledocojejunostomia ou hepaticojejunostomia.

OUTROS TUMORES BENIGNOS

São extremamente raros. Incluem-se neste item: papilomas, adenomas, cistadenomas, neurofibromas, mioblastomas, leiomiomas e tumores carcinóides.

Manifestam-se clinicamente por icterícia e frequentemente também por dor. O diagnóstico é feito usualmente por US. O tratamento é cirúrgico.

B - COLANGIOCARCINOMA

1. Incidência

Representa cerca de 25% dos carcinomas hepatobiliares.

Computa-se a incidência nos Estados Unidos da América em 1 por 100.000 habitantes/ano.

Relação homem: mulher de 2: 1. Idade mais frequente de diagnóstico: 50-70 anos.

2. Factores de risco

Evidência de forte associação com:

- Doença de Caroli/quisto do colédoco.

- Infecção por Clonorchis sinensis (Ásia).

- Hepatolitíase.

- Colangite esclerosante

- Colite Ulcerosa

Evidência de possível associação com:

- Asbestos

- Dioxinas

- Isoniazida

- Metildopa

- Contraceptivos orais

- Radionucleótidos

3. Anatomia Patológica.

HISTOLOGIA

Adenocarcinoma em 95% dos casos.

LOCALIZAÇÃO (Excluindo os intra-hepáticos que compreendem 6% dos colangiocarcinomas):

- Colédoco: 33% a 40%

- Ducto hepático comum: 30-32%

- Bifurcação do ducto hepático: 20%

- Canal cístico : 4%

- Difuso: 7%

4. Clínica

Icterícia presente em mais de 90% dos doentes.

Prurido.

Perda de peso.

Dor abdominal, vaga, não específica e ligeira.

Colangite (rara).

No exame físico: icterícia, hepatomegália e vesícula palpável (só nos tumores distais).

5. Diagnóstico e Estadiamento

LABORATÓRIO

Aumento da bilirrubina e da fosfatase alcalina.

Tempo de protrombina aumentado se a obstrução é prolongada.

Marcadores tumorais de escasso valor.

IMAGIOLOGIA

US/TC: nos tumores hilares evidenciam dilatação das vias biliares intra-hepáticas e normalidade nos ductos extra-hepáticos, vesícula e pâncreas. Nos tumores distais, podemos observar dilatação da árvore biliar intra e extra-hepática, com vesícula distendida.

RM: pode ser mais sensível do que a US e a TC na visualização do tumor primário.

COLANGIOGRAFIA: deve ser realizada, por via endoscópica ou percutânea, para definir a localização e extensão do tumor. A última via é preferível nos tumores biliares proximais.

ANGIOGRAFIA: deve ser realizada para estudo dos grandes vasos.

BIÓPSIA E CITOLOGIA PRÉ-OPERATÓRIA. São exames muito úteis, nomeadamente para confirmação de lesão maligna. A citologia por escova (via endoscópica ou percutânea) tem uma acuidade de 40-50%. A aspiração percutânea com agulha fina ou a biópsia colangioscópica elevam essa taxa para cerca de 70%.

6. Tratamento

A ressecção cirúrgica completa constitui a única chance de cura. A reconstrução implica uma hepaticojejunostomia Roux-en-Y. São critérios de irresssecabilidade: extensa disseminação intra-hepática bilateral, envolvimento do tronco principal da veia porta,

envolvimento bilateral da porta e da artéria hepática.

A ressecabilidade é maior nos tumores localizados mais distalmente. Cerca de 45% dos doentes com colangiocarcinoma evidenciam possibilidade de ressecção.

A mortalidade peroperatória é inferior a 5% nalgumas séries, atingindo noutras os 10%. Constituem factores de risco de morbilidade e mortalidade peroperatória: albumina < 3 gr/dl, colangite intra-hepática, ressecção hepática e idade avançada. A drenagem biliar percutânea transhepática pré-operatória reduz o risco de complicações peroperatórias, em doentes com sepsis e colangite.

A palição dos tumores irresssecáveis requer a restauração do fluxo biliar, mediante a colocação de prótese por via endoscópica ou percutânea, by-pass cirúrgico bilio-entérico ou intubação cirúrgica.

Os tumores hilares (tumores de Klatskin) são mais facilmente recanalizados mediante a colocação de prótese por via percutânea, enquanto que os tumores mais distais são melhor abordados por via endoscópica.

Relativamente à terapêutica adjuvante ou paliativa com radioterapia ou quimioterapia, só deve ser efectuada no âmbito de protocolos de investigação, em centros especializados.

7. Prognóstico

COLANGIOCARCINOMA INTRA-HEPÁTICO

Usualmente diagnosticado em fase avançada (15-20% de taxa de ressecabilidade).

Tumor ressecado: sobrevida de 45-60% aos 3 anos.

Tumor não ressecado: sobrevida média de 7 meses.

COLANGIOCARCINOMA HILAR (KLATSKIN)

Ressecção hilar: sobrevida 7-11% aos 5 anos.

Ressecção hilar e hepática: sobrevida de 10-15% aos 5 anos.

Operado mas não ressecado: sobrevida de 6% aos 2 anos.

Não intervencionado: sobrevida média de 5 meses.

COLANGIOCARCINOMA DISTAL

Melhor índice de ressecabilidade (> 50%).

Tumor ressecado: sobrevida de 28% aos 5 anos.

Tumor não ressecado: sobrevida média de 8 meses.

3. TUMORES MALIGNOS DA AMPOLA DE VATER

O adenocarcinoma da ampola de Vater pode confundir-se com o colangiocarcinoma ou com o cancro do pâncreas. O seu prognóstico é bem melhor do que estes dois tumores.

O adenocarcinoma da ampola provavelmente tem origem em pequenos adenomas benignos da papila duodenal. A sua frequência aumenta em doentes com polipose adenomatosa familiar e com síndrome de Gardner. Mesmo em doentes submetidos a colectomia total, impõe-se uma vigilância periódica da papila duodenal.

Clinicamente, a maioria dos doentes com adenocarcinoma da ampola de Vater apresentam icterícia e prurido, e por vezes têm hemorragia intermitente proveniente da massa tumoral friável na parede duodenal, pelo que apresentam melenas. Outras vezes evidenciam acolia fecal. Mais raramente, estes doentes podem apresentar quadros de colangite, pancreatite ou disfunção do esfíncter de Oddi.

No exame físico, os doentes evidenciam icterícia pouco marcada, ocasionalmente palidez, hipersensibilidade abdominal e vesícula palpável. Na análise de fezes há usualmente positividade para o sangue oculto. Os dados laboratoriais são variáveis, evidenciando comumente elevação da fosfatase alcalina e da bilirrubina. Por vezes, há elevações nas transaminases e na amilásémia. A anemia ferropénica é usual quando há hemorragia digestiva.

O diagnóstico é usualmente suscitado por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada. No entanto, o principal meio de diagnóstico consiste na realização de CPRE. Este exame deve ser complementado com biópsia e citologia. Por vezes há necessidade de realizar esfínterectomia, para obtenção de material para estudo histológico e citológico.

A ressecção cirúrgica é possível em cerca de 75% dos doentes com carcinoma da ampola. A intervenção mais recomendada é a ressecção de Whipple, com uma mortalidade operatória de 4-10%. A percentagem de sobrevida aos 5 anos situa-se entre 15-60%, em função da invasão ou não das margens de ressecção.

A terapêutica paliativa é comumente obtida mediante CPRE com esfínterectomia e colocação de endoprótese.

REFERÊNCIAS

- Cello JP. Tumors of the Gallbladder, Bile Ducts, and Ampulla. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. W.B. Saunders Co. 1998: 1026-1031
- Rall C JN, Chung RT. Cholangiocarcinoma and tumors of the liver other than hepatocellular carcinoma. In: Rustgi AK (ed.). Gastrointestinal Cancers. Lippincott-Raven 1995: 527-550.
- Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. J Clin Gastroenterol 1999; 29 (1): 14-21.
- Kapoor VK, Benjamin IS. Biliary malignancies. Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11(4): 801-836.
- Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder: The impact of chronic inflammation and gallstones. Langenbecks Arch Surg. 2001 Apr;386(3):224-9.
- Vogt M, Jakobs R, Riemann JF. Rationale for endoscopic management of adenoma of the papilla of Vater: options and limitations. Langenbecks Arch Surg. 2001 Apr;386(3):176-82.
- Wittekind C, Tannapfel A. Adenoma of the papilla and ampulla—pre-malignant lesions? Langenbecks Arch Surg. 2001 Apr;386(3):172-5.
- Esposito I, Friess H, Buchler MW. Carcinogenesis of cancer of the papilla and ampulla: pathophysiological facts and molecular biological mechanisms. Langenbecks Arch Surg. 2001 Apr;386(3):163-71.
- Sirica AE, Lai GH, Zhang Z. Biliary cancer growth factor pathways, cyclo-oxygenase-2 and potential therapeutic strategies. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Apr;16(4):363-72.
- Potter MW, Shah SA, McEneaney P, Charl RS, Callery MP. A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy. Surg Oncol. 2000 Nov;9(3):103-10.
- Friess H, Holzinger F, Liao Q, Buchler MW. Surveillance of pre-malignant disease of the pancreato-biliary system. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001 Apr;15(2):285-300.
- Torok N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Semin Gastrointest Dis. 2001 Apr;12(2):125-32.
- Kapoor VK. Incidental gallbladder cancer. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):627-9.
- Franco D, Usatoff V. Surgery for cholangiocarcinoma. Hepatogastroenterology. 2001 Jan-Feb;48(37):53-5.
- Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholangiocarcinoma. Clin Liver Dis. 2001 Feb;5(1):191-218.
- Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. Endoscopy. 2001 Jan;33(1):31-8.
- Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. Langenbecks Arch Surg. 2000 Dec;385(8):501-8.
- Wall WJ. Liver transplantation for hepatic and biliary malignancy. Semin Liver Dis. 2000;20(4):425-36.
- Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(6):556-67.
- Bartlett DL. Gallbladder cancer. Semin Surg Oncol. 2000 Sep-Oct;19(2):145-55.
- Gores GJ. Early detection and treatment of cholangiocarcinoma. Liver Transpl. 2000 Nov;6(6 Suppl 2):S30-4.
- Neuhaus H, Schumacher B. Minisopes. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Apr;13(1):33-48.
- Todoroki T. Chemotherapy for gallbladder carcinoma—a surgeon's perspective. Hepatogastroenterology. 2000 Jul-Aug;47(34):948-55.
- Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. Eur J Surg Oncol. 2000 Aug;26(5):438-43.
- Neuhaus P, Jonas S. Surgery for hilar cholangiocarcinoma—the German experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(2):142-7.
- Lillemoe KD, Cameron JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Johns Hopkins approach. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(2):115-21.
- Rumalla A, Petersen BT. Diagnosis and therapy of biliary tract malignancy. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jul;11(3):168-73.
- Todoroki T. Chemotherapy for bile duct carcinoma in the light of adjuvant chemotherapy to surgery. Hepatogastroenterology. 2000 May-Jun;47(33):644-9.
- Örtner MA. Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2000 Jul;10(3):481-6.
- Rumalla A, Baron TH. Evaluation and endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. Management of cholangiocarcinoma. Dig Dis. 1999;17(4):194-200.
- Avisé C, Flament JB, Delattre JF. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects. Surg Clin North Am. 2000 Feb;80(1):201-12.
- Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Dec;14(12):1144-9.
- Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:308-11.
- Van Groenigen CJ. Intravenous and intra-arterial chemotherapeutic possibilities in biliopancreatic cancer. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:305-7.
- Ho JJ, Kim YS. Biliopancreatic malignancy: future prospects for progress. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:300-4.
- Van Riel JM, Giaccone G, Pinedo HM. Pancreaticobiliary cancer: the future aspects of medical oncology. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:296-9.
- Caldas C. Biliopancreatic malignancy: screening the at risk patient with molecular markers. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:153-6.
- Oberthorpe H, Gouma DJ. Essentials in biliopancreatic staging: a decision analysis. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:150-2.
- Ferrucci JT. Biliopancreatic malignancy current diagnostic possibilities: an overview. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:143-4.
- Levin B. Gallbladder carcinoma. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:129-30.
- Holzinger F, Z'Graggen K, Buchler MW. Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:122-6.
- Van Leeuwen DJ, Reenders JW. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma as a diagnostic and therapeutic dilemma. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:89-93.
- Modolell I, Guarnier L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:82-4.
- Palazzo L. Imaging and staging of biliary-pancreatic tumours: role of endoscopic and intraductal ultrasonography and guided cytology. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:25-7.
- Smits NJ, Reenders JW. Imaging and staging of biliopancreatic malignancy: role of ultrasound. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:20-4.
- Freeny PC. Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:12-7.
- Lowenfels AB, Malsonneuve P. Pancreato-biliary malignancy: prevalence and risk factors. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:1-3.
- Houry S, Haccart V, Hugulier M, Schlienger M. Gallbladder cancer: role of radiation therapy. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1578-84.
- Baxter I, Garden OJ. Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1572-7.
- Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Gallbladder cancer, management of early tumors. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1547-51.
- Moerman CJ, Bueno-de-Mesquita HB. The epidemiology of gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention. Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1533-9.
- Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. J Clin Gastroenterol. 1999 Jul;29(1):14-21.
- Dumonceau JM, Deviere J. The ultraflex diamond stent for malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Jul;9(3):513-20.
- Cozart JC, Haber GB. The endocoil stent for malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Jul;9(3):503-12.
- Huibregtse K. The wallstent for malignant biliary obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Jul;9(3):491-501.
- Howell DA, Nezhd SF, Dy RM. Endoscopically placed Gianturco endoprosthesis in the treatment of malignant and benign biliary obstruction. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1999 Jul;9(3):479-90.
- Kyriacou E. Carcinoma of the gall-bladder. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Mar;14(3):215-9.

SECÇÃO VI

PÂNCREAS

SECÇÃO VI - PÂNCREAS

CAPÍTULO XXXV

PANCREATITE AGUDA

1. Definição e Conceitos
2. Patomorfologia
3. Etiologia
4. Patofisiologia
5. Epidemiologia
6. Clínica e Diagnóstico
7. Diagnóstico Diferencial
8. Complicações
9. Graduação da Severidade
10. Tratamento
11. Prognóstico

1. DEFINIÇÃO E CONCEITOS

A pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório agudo do pâncreas com envolvimento variável de tecidos regionais ou sistemas orgânicos à distância. Pode ser impossível, no momento do internamento, saber se o doente que apresenta um episódio inicial de PA padece ou não de um processo de pancreatite crónica. Se estudos posteriores confirmarem esta hipótese, qualquer episódio subsequente de inflamação aguda será interpretado como exacerbação da inflamação num doente com pancreatite crónica.

Em termos de severidade clínica, a PA pode ser ligeira, uma entidade associada a disfunção orgânica mínima ou inexistente, e a recuperação integral; ou severa, se há evidência de insuficiência orgânica ou de complicações locais, designadamente necrose, abcesso ou pseudoquisto. A evidência de insuficiência orgânica inclui a ocorrência de choque, insuficiência pulmonar e falência renal. A detecção precoce de sinais de prognóstico é importante para a definição da severidade da PA.

No plano anatomopatológico distinguem-se duas formas de PA: a forma aguda intersticial, e a forma necrosante, as quais podem apresentar várias manifestações locais, que é importante definir:

Colecção fluida aguda

Trata-se de uma colecção de fluido que ocorre precocemente no decurso da PA, localizada na cabeça do pâncreas, ou perto dela, que não evidencia estar envolta em parede de granulação ou tecido fibroso. Estas colecções fluidas ocorrem em 30-50% de situações de PA, e na maioria dos casos resolvem espontaneamente. Se persistem durante 4-6 semanas e se tornam encapsuladas, passam a ser designadas de *pseudoquistos*.

Necrose pancreática

É uma lesão caracterizada pela existência de áreas focais ou difusas de parênquima pancreático não viável, usualmente associadas a necrose esteatósica peripancreática.

Abcesso pancreático

Trata-se de uma colecção purulenta circunscrita, que usualmente se desenvolve em contacto com o pâncreas e contém pouca necrose pancreática. Usualmente surge pelo menos quatro semanas após o início da PA, ocorrendo mais tarde do que a necrose infectada. Resulta da infecção de um pseudoquisto, ou de uma pequena área de necrose.

Foram abandonados os seguintes termos: pseudoquisto infectado, pancreatite hemorrágica, PA persistente, fleimão.

A nova classificação de PA sublinha três áreas relevantes na avaliação do doente: (1) sinais precoces de prognóstico; (2) presença de insuficiência orgânica; (3) presença de complicações locais, particularmente de necrose pancreática.

2. PATOMORFOLOGIA

Em termos anátomo-patológicos, distinguem-se dois tipos de PA:

Pancreatite intersticial.

Caracterizada por edema intersticial e infiltrado de células inflamatórias no parênquima pancreático. Não se detectam necrose ou hemorragia na observação macroscópica. A superfície da glândula edemaciada evidencia pequenos focos de necrose gorda.

Pancreatite necrosante.

Há evidência macroscópica de necrose focal ou difusa no parênquima pancreático. Observam-se também áreas de necrose gorda, e ocasionalmente focos hemorrágicos, na superfície do pâncreas e no tecido peripancreático. Microscopicamente, observam-se processos de trombose, necrose e rotura. Granulócitos e macrófagos demarcam áreas de necrose, que pode envolver ácinos, células endócrinas e ductos pancreáticos. No início, o processo de necrose confina-se sobretudo na periferia da glândula, podendo envolver, ocasionalmente, todo o parênquima pancreático.

3. ETIOLOGIA

Os factores que predis põem ao desenvolvimento de processos de PA, são os seguintes:

Litíase.

É responsável por 30-75% de todos os casos de PA. Muitas situações de pancreatite presumidamente idiopática, são induzidas por microcálculos não detectados pelos métodos imagiológicos convencionais. A patogénese da pancreatite biliar não se encontra ainda esclarecida, postulando-se que o cálculo pode condicionar o impedimento do normal fluxo pancreático para o duodeno.

Álcool.

Nos Estados Unidos da América, é considerado factor predisponente em pelo menos 30% dos casos de PA. Mais de 70% dos episódios de PA são atribuídos ao álcool e à litíase. O mecanismo da acção do álcool permanece obscuro: relaxamento do Oddi

com refluxo duodenal? Espasmo do Oddi, condicionando o refluxo de bÍlis para o pâncreas? Produção aumentada de substâncias proteicas no suco pancreático, que funcionariam como rolhões obstrutivos? Lesão directa das células dos ácidos glandulares?

Hiperlipidémia.

Computa-se que a hipertrigliceridémia é causa de PA em 4% dos casos, designadamente em diabéticos ou em alcoólicos. Algumas destas situações seriam induzidas por fármacos (estrogénios) ou por dietas que promovem o aparecimento de hipertrigliceridémias. Na maioria dos casos de PA relacionados com esta causa, os níveis de triglicérideos situam-se acima de 1000 mgr/dl. Desconhece-se o mecanismo patogénico, sustentando alguns autores que a libertação de ácidos gordos pode lesar os ácinos pancreáticos e o endotélio capilar.

Pancreatite hereditária.

É um raro distúrbio autossómico dominante. Recentemente foram detectadas mutações no gene do tripsinogénio catiónico, em 7q35, que impediriam a inactivação da tripsina, decorrendo desse evento episódios repetidos de PA e pancreatite crónica.

Hiperparatiroidismo / hipercalcémia.

O hiperparatiroidismo primário é causa de menos de 0.5% de todos os casos de PA. Em raras ocasiões, a hipercalcémia motivada por outras causas, é responsável por PA, provavelmente porque facilita a conversão de tripsinogénio em tripsina.

Anomalias estruturais.

São de vária índole, podendo ocasionar quadros de PA: anomalias estruturais congénitas do duodeno, por exemplo pâncreas anular; anomalias adquiridas do duodeno e da ampola de Vater; colangite esclerosante e quistos do colédoco; disfunção do esfíncter de Oddi por estenose ou disquinésia; tumores malignos ou benignos do canal Wirsung, ou obstrução deste canal por parasitas; pancreas divisum, uma anomalia congénita causada pela não fusão dos segmentos ventral e dorsal do ducto pancreático.

Fármacos.

São importante causa de PA, embora infrequente. Está indiscutivelmente comprovada a acção de fármacos imunossupressores, sulfonamidas, 5-ASA, antibióticos, corticóides, furosemido, estrogénios, aldomet, octreótido e pentamidina.

Agentes infecciosos e toxinas.

Vírus, bactérias, fungos e parasitas têm sido responsabilizados por quadros de PA. A toxina do escorpião e insecticidas anticolinesterase, podem induzir PA. A alergia a certos alimentos (leite, carne, batata, peixe e ovo) também tem sido incriminada.

Doença vascular.

Em raras ocasiões, o compromisso vascular tem sido associado à PA. A isquémia pan-

creática poderia ocorrer designadamente na vasculite do lupus eritematoso, no bypass cardiopulmonar, na ateromatose, por acção da ergotamina, etc.

PA induzida por CPRE.

O risco de PA pós-CPRE é de cerca de 5%. Factores contribuintes: volume e pressão do contraste injectado, número de injeções no canal de Wirsung, trauma da ampola de Vater, preenchimento exagerado dos ductos pancreáticos, presença de lesão no Wirsung, introdução de bactérias, propriedades do produto de contraste utilizado, agressão por esfínterectomia ou inserção de prótese.

Pancreatite pós-operatória.

Trata-se de um tipo de PA com elevada mortalidade. Clinicamente pode ser difícil reconhecer o desenvolvimento de PA após intervenção no abdómen. Factores que podem contribuir para PA pós-operatória: fármacos (incluindo azatioprina e ciclosporina), agentes infecciosos (incluindo o citomegalovírus), administração per-operatória de cloreto de cálcio e hipotensão.

Traumatismo pancreático.

Se há forte suspeita clínica de lesão pancreática após um traumatismo, ou se a TC revela anomalias, deve realizar-se CPRE no sentido de averiguar se o canal de Wirsung está lesado. Se está intacto, e a avaliação clínica e radiológica não indica lesões intra-abdominais significativas, não é requerido tratamento cirúrgico. No entanto, se há laceração do Wirsung, com extravasamento de fluido pancreático, impõe-se o tratamento cirúrgico.

4. PATOFISIOLOGIA

Os resultados de pesquisas conduzidas em diferentes modelos experimentais, permitem postular que o desenvolvimento de uma PA se processa em três fases distintas:

a) Fase de iniciação

O evento inicial consistiria na activação intra-acinar do tripsinogénio em tripsina activa, por acção da catepsina b, uma enzima lisossómica acinar localizada, segundo se postula, no mesmo compartimento sub-celular do tripsinogénio. Esta hipótese sedutora tem por base três demonstrações: verificou-se que a co-localização do tripsinogénio e da catepsina b precede as alterações morfológicas; que a activação do tripsinogénio resulta da co-localização desta pró-enzima e da catepsina b; e que a inibição da catepsina b previne a activação do tripsinogénio. O papel central da transformação intra-acinar do tripsinogénio em tripsina, tem também a sua sustentação na recen-

te descoberta do mecanismo fisiopatológico da pancreatite hereditária, com a identificação do gene responsável no braço longo do cromossoma 7. Uma mutação detectada no gene do tripsinogénio catiónico (ou tripsinogénio 3) situado no cromossoma 7, determinaria uma resistência à auto-inactivação da tripsina e conduziria à “auto-destruição” do pâncreas.

Apesar destes achados impressionantes, defendem outros investigadores que a geração de enzimas activos no parênquima pancreático, não constitui, por si só, motivo para a eclosão da PA. Outros mecanismos devem ser postulados, um dos quais, o stress oxidativo, tem despertado muito interesse científico nos últimos tempos.

Segundo esta teoria, as espécies reactivas de oxigénio ou radicais livres, jogam um papel crítico e muito precoce na patogénese da PA. Estes radicais livres, provenientes da oxidação de lipídios, seriam deletérios para a estrutura membranar acinar, cuja permeabilidade aumenta, daí resultando o edema intersticial e importantes modificações ultra-estruturais. No plano funcional, a acumulação súbita de radicais livres é responsável por alterações do citoesqueleto, podendo conduzir à activação prematura de pró-enzimas digestivos e de leucócitos, que contribuiriam para amplificar a inflamação local.

Nesta primeira fase de iniciação, jogaria também um papel importante a perturbação da microcirculação, dada a grande susceptibilidade do pâncreas à hipóxia.

b) Fase de constituição e de amplificação

Durante longos anos admitiu-se que a activação e libertação sistémica dos enzimas pancreáticos activados pela tripsina, seria o factor responsável pelas complicações locais e a distância. Nos últimos anos, começou a ganhar crédito o conceito da resposta inflamatória sistémica, uma vez que a PA partilha um certo número de características com a síndrome inflamatória sistémica ou SIRS (systemic inflammatory response syndrome), responsável por falências multiorgânicas como é usual observar-se nas queimaduras severas e na sepsis. Nestes termos, tem-se atribuído um papel essencial às citocinas e às células implicadas na resposta inflamatória e imunitária.

A severidade da PA parece resultar de um desequilíbrio que se instala entre citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e o factor de activação plaquetar ou FAP) e quimoquinas como a MIP-1 e a MCP, por um lado, e citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-11) e o nível de expressão do seu receptor específico, por outro lado. A severidade da PA resultaria também, de acordo com estudos experimentais, da natureza da resposta acinar (necrose versus apoptose) face a uma agressão. A morte por necrose é o resultado de um bloqueio irreversível da função mitocondrial. A célula perde a sua integridade por falta de energia e rompe com libertação dos seus cons-

tituintes, evento que se associa a infiltração de células inflamatórias. Pensa-se que a liberação intempestiva de enzimas digestivos activados na célula acinar, ou em seu redor, é responsável pelo desenvolvimento de necrose. Neste processo interviria de forma importante a fosfolipase A2 em associação com outras proteases, como a elastase. De facto os níveis da fosfolipase A2 estão estreitamente correlacionados com a severidade da PA e com a presença de lesões à distância (insuficiência renal e pulmonar). A tripsina pode activar a liberação de quininas e contribuir para o aparecimento do choque e de uma coagulopatia. O grau de isquémia presente no parênquima pancreático inflamado e a liberação de radicais livres determinariam também a extensão da necrose.

Contrariamente à necrose, a apoptose é a morte celular programada, que pode participar numa reacção de defesa. A célula apoptótica perde progressivamente a sua integridade mas não liberta os seus constituintes. Esta diferença essencial explica porque a apoptose não se acompanha de reacção inflamatória, ao contrário da necrose, sendo entendido, neste sentido, que poderia constituir uma resposta favorável da célula face à agressão. A dilucidação dos mecanismos da apoptose ainda não se encontra esclarecida, sabendo-se que intervêm nomeadamente citocinas, a favor ou contra o desenvolvimento da apoptose. Postula-se, enfim, que durante a evolução da PA intervêm mecanismos de defesa, de tal forma que, se a agressão é moderada, essa linha de defesa é suficiente para assegurar uma reparação *ad integrum* do parênquima. Se ela se prolonga ou se amplifica, entra em jogo a apoptose para permitir uma eliminação das células inviáveis, sem ocorrência de inflamação. Se, no entanto, a agressão é muito intensa, essa linha de defesa é ultrapassada, dando lugar à necrose e à inflamação.

Importa sublinhar que as células inflamatórias desempenham um importante papel no desenvolvimento da PA e suas complicações. Desde o desencadeamento de eventos precoces no parênquima pancreático (stress oxidativo, derrame de enzimas activos), o pâncreas liberta sinais de recrutamento de células inflamatórias (TNF- α , MCP-1, MOB-1), designadamente de neutrófilos. Estes aderem ao endotélio (por aumento da expressão endotelial de moléculas de adesão, ICAM-1) e acabam por penetrar profundamente no parênquima onde libertam os seus produtos de síntese: radicais livres, mieloperoxidases, elastase e collagenase. Papel importante tem sido atribuído também aos macrófagos, que libertariam no parênquima pancreático citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6 e FAP) que intensificariam inflamação pancreática e contribuiriam para a amplificação da resposta inflamatória sistémica. Estudos experimentais recentes evidenciam também um importante efeito desempenhado pelos linfócitos T, nomeadamente CD4, cuja actividade citotóxica contribuiria para a eclosão das lesões tissulares da PA.

c) Fase de regeneração

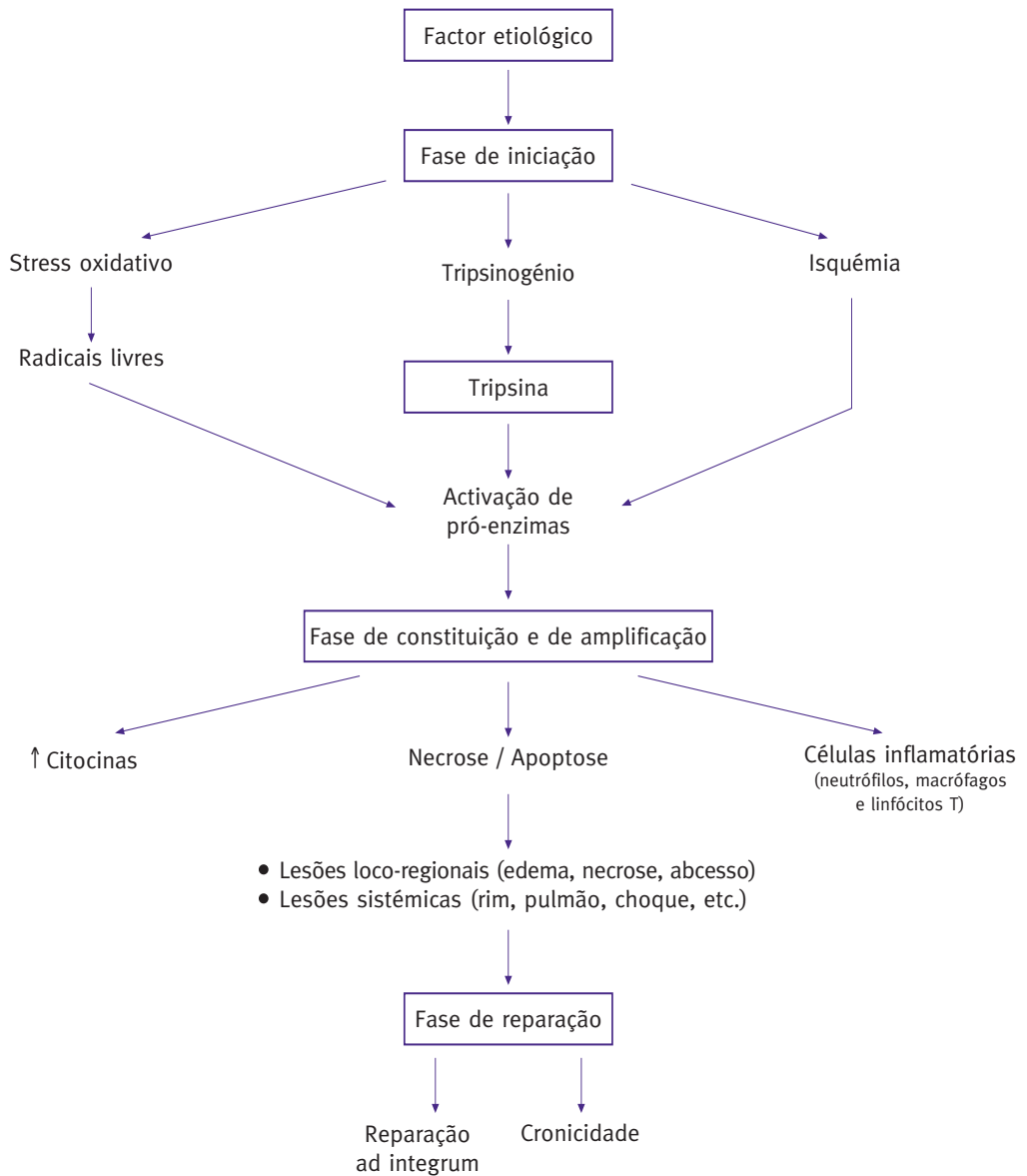
São ainda mal conhecidos os mecanismos que presidem à fase de regeneração após o episódio de PA. Uma das teorias mais advogadas recentemente é a da sequência

necrose-fibrose, segundo a qual a necrose aguda característica da PA, é seguida de uma fase de cicatrização, que poderia culminar na fibrose glandular, se houver produção excessiva de uma matriz extra-celular. De facto, estudos experimentais, designadamente a produção de PA pela ceruleína, permitem estudar o processo de regeneração do parênquima glandular, caracterizado pela proliferação transitória de fibroblastos, e depois pela replicação de células acinares, induzida designadamente pelo TGF- β (transforming growth factor) e pelo IGF-1 (insulin-like growth factor). No entanto, nos locais de inflamação persistente, há produção excessiva destes e de outros factores, pelo que o processo de reparação pode consistir numa intensa formação de fibrose. As células estreladas do pâncreas (equivalentes às células de Ito no fígado), transformar-se-iam em miofibroblastos que segregariam colagénio e outras proteínas da matriz extra-celular, designadamente em presença de álcool, como foi evidenciado em estudo recente. Este estudo estabeleceu, pela primeira vez, uma ligação directa entre o etanol e o desenvolvimento de fibrose pancreática. Se após a histórica reunião de Marselha (1963) se definiram as pancreatites aguda e crónica como entidades distintas, os dados experimentais recentemente acumulados apontam para a possibilidade de episódios repetidos de PA acabarem por originar quadros de pancreatite crónica. No quadro seguinte, procuramos sintetizar a patofisiologia da PA, à luz das reflexões expendidas.

5. EPIDEMIOLOGIA

A pancreatite aguda (PA) é a doença pancreática mais comum, com uma distribuição universal.

PATOLOGIFISIOLOGIA DA PANCREATITE AGUDA



As taxas de incidência variam, sendo influenciadas pelos dois mais importantes fatores etiológicos: álcool e litíase biliar.

A incidência da PA varia entre 20 a 50 casos por 100.000 habitantes por ano. A doença é mais comum na USA do que na Europa.

Essa incidência aumentou nos últimos anos, provavelmente pela sofisticação no diagnóstico, mas também pelo aumento de consumo de álcool e da incidência de litíase. A idade média da PA situa-se entre os 50 e 55 anos, com limites entre 30-80 anos. A mortalidade aumenta acima dos 60 anos.

A PA é mais frequente na mulher, devido à maior incidência de litíase no sexo feminino.

A pancreatite alcoólica é mais prevalente na Europa central e do norte, e na USA, ao passo que a pancreatite biliar ocorre com mais frequência no sul da Europa, na América do Sul e no Japão.

6. CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A – Sintomas e sinais

Quase todos os doentes com PA experimentam dor abdominal, habitualmente difusa no abdómen superior, embora possa estar mais localizada.

Na maioria dos casos, a dor alcança intensidade máxima em 10-20 minutos, simulando por isso uma emergência cirúrgica (úlceras perfuradas, enfarte mesentérico). Ocasionalmente a dor pode aumentar gradualmente de intensidade e alcançar o pico doloroso dentro de várias horas.

Geralmente a intensidade da dor varia entre o grau moderado e muito severo, sendo raramente ligeira. Usualmente não varia de intensidade pela mudança de posição na cama. É geralmente descrita como dor permanente e terebrante, com discretas flutuações de intensidade.

Em cerca de metade dos casos, irradia directamente para a área dorso-lombar, ou em torno do abdómen. Persiste durante muitas horas sem aliviar. A dor que tem uma duração de escassas horas sugere mais a cólica biliar, a úlcera péptica ou outras entidades.

Contrariamente a noções clássicas, não existe aparentemente relação temporal entre

a ingestão de alimentos e o início da pancreatite biliar. A mesma afirmação poderá avançar-se quanto à relação entre o consumo de álcool e o aparecimento de sintomas de PA, que podem surgir mais ou menos precocemente.

Além da dor, o doente com PA tem frequentemente náuseas e vômitos, que podem ser severos e durar várias horas. O vômito usualmente não reduz a intensidade da dor, estando relacionado com a severidade desta, ou com alterações inflamatórias da parede posterior do estômago.

No exame físico podemos identificar os seguintes achados:

Na pancreatite severa, doente desorientado, agitado, com alucinações ou mesmo em coma.

Sinais vitais alterados: taquicardia, respiração superficial (o exsudato inflamatório sub-diafragmático ocasiona dor na respiração profunda), febre, dispneia, hipotensão arterial.

Na pancreatite biliar é usual detectar icterícia.

O exame do tórax pode revelar excursão diafragmática limitada, macicez à percussão e diminuição auscultatória dos sons pulmonares, pela ocorrência de derrames pleurais.

Quase todos os doentes apresentam hipersensibilidade no abdômen superior. Na pancreatite severa pode haver defesa abdominal, dor à percussão e hiperestesia ao toque. Pode detectar-se distensão moderada do abdômen, por íleo gástrico ou dilatação do cólon transversal.

Os achados abdominais incluem a eventual observação de equimoses nos flancos (sinal de Grey Turner) ou na região periumbilical (sinal de Cullen), reflectindo o extravasamento de exsudato pancreático para essas áreas.

Em situações raras é possível identificar pequenos nódulos vermelhos e dolorosos, de 0,5-2 cm, traduzindo necrose gorda subcutânea. Localizam-se usualmente nas extremidades distais, mas podem ocorrer noutros locais.

Os achados no exame físico podem orientar para a causa da pancreatite. Na pancreatite alcoólica, o fígado pode estar aumentado e na pele observam-se ocasionalmente aranhas vasculares, enquanto que os xantomas são sugestivos de PA associada a hiperlipidemia. Na pancreatite associada a hipercalcemia pode observar-se uma queratopatia na margem lateral da córnea, e na PA da parotidite, as parótidas encontram-se tumefactas.

B – Dados laboratoriais

Amilase

Em múltiplas séries publicadas, a amilase está aumentada em pelo menos 75% das situações de PA no início dos sintomas e permanece elevada na maioria dos casos

durante 5 a 10 dias.

Há várias limitações à mensuração da amilasemia no âmbito do diagnóstico bioquímico da PA: (1) Não se encontra elevada em todos os episódios de PA, nomeadamente nas exacerbações agudas da pancreatite crônica alcoólica, e nas PA associadas a hipertrigliceridemia; (2) Ausência de especificidade. De facto, há numerosas situações clínicas, não relacionadas com o pâncreas, que evidenciam níveis elevados da amilase no soro:

- Colecistite aguda e obstrução do colédoco;
- Perfuração de um segmento do tubo digestivo;
- Isquemia, enfarte ou obstrução intestinal;
- Apendicite aguda, salpingite aguda, rotura de gravidez ectópica;
- Parotidite e mordedura por escorpião;
- Quisto e cancro do ovário, cancro do pulmão;
- Macroamilasemia na insuficiência renal;
- Morfina, CPRE, estenose/espasmo do Oddi;
- Anorexia nervosa, cetoacidose diabética;
- HIV.

Na maioria dos casos de PA, a amilasemia é superior a três vezes o padrão normal (70-300 u/l), enquanto que nas situações acima referidas não se atinge usualmente esse limiar. No entanto, há excepções para as duas alternativas em cotejo. Deste modo, a aferição da amilasemia serve para suportar um diagnóstico de PA, mas não para a sua confirmação.

Apesar de alguns resultados iniciais promissores, presentemente não se confere interesse clínico ao estudo da relação entre a clearance da amilase relativamente à clearance da creatinina. Tão-pouco tem interesse diagnóstico o estudo das isoenzimas da amilase no soro, bem como a análise da relação lipase/amilase.

Pela sua normalização mais tardia do que a da amilasemia, o doseamento urinário da amilase permite suspeitar de um diagnóstico de PA. No entanto, com a crescente implantação do estudo da lipasemia, a dosagem da amilasúria caiu em desuso.

Lipase

Ao contrário da amilase, a lipase é quase exclusivamente sintetizada pelo pâncreas. A elevação da sua taxa sérica é portanto teoricamente muito específica de agressão pancreática. Além disso, a sua cinética é mais lenta do que a da amilase. Encontra-se invariavelmente elevada no início da PA, e essa elevação subsiste durante mais tempo, relativamente à hiperamilasemia.

Há duas situações clínicas não pancreáticas que podem cursar com valores altos da lipase sérica: insuficiência renal e perfuração digestiva.

Uma elevação da lipasemia acima de 3-4 vezes o padrão normal nas 48 horas seguintes ao início de um síndrome doloroso abdominal agudo, representaria para muitos autores o “gold standard” do diagnóstico de PA.

Tripsinogénio tipo 2

Os tripsinogénios catiónicos (tipo 1) e aniônico (tipo 2) são dois zimogénios de origem pancreática mensuráveis no soro. No decurso da PA, constata-se um aumento preferencial do tripsinogénio tipo 2, com uma inversão na relação tipo 1/tipo 2. Além disso, o tripsinogénio de tipo 2 é eliminado nas urinas. Esta propriedade foi utilizada para o desenvolvimento de um teste imunocromatográfico cuja leitura (qualitativa) pode ser realizada em cinco minutos.

De acordo com estudos recentes, este teste teria uma acuidade comparável (em termos de sensibilidade e de especificidade) à da amilasemia, ou mesmo da lipasemia. Este teste urinário simples e rápido parece distinguir-se pelo seu elevado valor predizente negativo (99%), ao passo que o seu valor predizente positivo não atinge os 60%. Se se confirmarem os achados iniciais, este teste poderia ser proposto nos serviços de urgência, para eliminar a hipótese de PA.

Outras enzimas

O doseamento de outras enzimas, como a elastase, a fosfolipase A2, a procarboxipeptidase, a proteína específica do pâncreas (PASP) ou ainda a proteína associada à pancreatite (PAP), é muito menos utilizado na prática clínica, porque não evidencia superioridade diagnóstica relativamente à amilase ou à lipase, é laborioso e caro.

As dosagens enzimáticas realizadas nos líquidos pleurais ou peritoneais, por aspiração ou lavagem, evidenciam geralmente valores muito superiores aos detectados no soro. Este doseamento sistemático não tem interesse, salvo nos casos raros em que as taxas séricas são normais, subsistindo a dúvida sobre a existência de uma PA.

Testes sanguíneos de rotina

A leucocitose é um achado comum na PA, especialmente nos casos de infecção. A glicémia também pode encontrar-se elevada, devido a um aumento da glucagina. Podem encontrar-se elevados os níveis sanguíneos das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina. Essa elevação costuma ser mais pronunciada na pancreatite biliar do que na pancreatite alcoólica.

O doseamento da transaminase pirúvica é o parâmetro mais frequentemente validado em favor da origem biliar da PA. Valores superiores a 3 vezes o padrão normal, teriam um valor predizente positivo excelente (95%), ainda que com fraca sensibilidade (48%), numa meta-análise recentemente elaborada.

Testes que reflectem severidade da PA

Elevação do hematócrito por perdas importantes

Leucocitose $> 16.000/\text{mm}^3$

Elevação sanguínea do azoto ureico

Acidose metabólica (por falência circulatória)

Hipoxêmia

Hipocalcemia (a hipoalbuminemia é a razão principal)

C – Exames imagiológicos

Rx do abdômen sem preparação

Pode evidenciar anomalias envolvendo o estômago, o intestino delgado e o cólon.

No tocante ao estômago, detecta-se por vezes deslocamento anterior deste órgão, com separação entre os seus contornos e os do cólon.

Quanto ao intestino delgado, as anomalias incluem um íleo de uma ou várias ansas (sentinel loop), um íleo envolvendo o intestino distal ou o cego, ou um íleo envolvendo o duodeno. O duodeno descendente pode estar alargado e comprimido pelo edema da cabeça do pâncreas.

No cólon, é clássico descrever o “colon cut-off sign”. Se a PA envolve predominantemente a cabeça do pâncreas, o exsudato pancreático pode alastrar ao cólon transverso proximal, induzindo dilatação do cólon ascendente. Se a inflamação pancreática é mais difusa, o exsudato infiltra o mecocólon, induzindo espasmo do transverso. Se o exsudato provém da cauda do pâncreas, estende-se pelo ligamento frênico-cólico e envolve o cólon descendente, com dilatação secundária do transverso.

Outros achados do Rx simples do abdômen: litíase vesicular (pancreatite biliar?), cálculos pancreáticos (pancreatite crônica com PA), e ascite pancreática severa.

Rx do tórax

Neste exame radiológico simples, podemos encontrar alguns achados importantes: elevação do diafragma, atelectasia, infiltrado pulmonar e derrame pleural. Durante os primeiros 7-10 dias, pode haver evidência de insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de insuficiência respiratória ou derrame pericárdico.

Ultrasonografia (US) abdominal

Trata-se de um estudo importante que deve ser realizado durante a avaliação inicial do doente. Dados importantes que podem ser detectados: presença de litíase biliar, dilatação do colédoco e ascite. O pâncreas nem sempre é bem visualizado, podendo observar-se na PA alargamento da glândula e perda dos ecos internos normais. Outros eventuais achados: cálculos pancreáticos intraductais e dilatação do Wirsung. A severidade da PA raramente pode ser definida pela US. Eventualmente esta poderá

ser utilizada para monitorizar a dimensão de um pseudoquisto pancreático.

Eco-endoscopia

Uma potencial utilização deste estudo é a documentação de coledocolitíase em doentes com pancreatite severa motivada por cálculos biliares. Há evidência de que esta técnica é mais sensível do que a US ou a tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico de coledocolitíase. Há necessidade de mais estudos confrontando esta técnica com a CPRE.

Tomografia computadorizada (TC)

A TC é um estudo de grande valor na assistência a doentes com PA. Há três principais indicações da TC na PA: (1) na definição do diagnóstico diferencial com situações intra-abdominais sérias, como o enfarte mesentérico ou a úlcera perforada; (2) no estadiamento da severidade da PA, como adiante se verá; (3) na definição da presença de complicações de PA, incluindo o envolvimento do tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos vizinhos e órgãos adjacentes (fígado, baço e rim).

Mediante a realização de TC dinâmico (com administração endovenosa de contraste iodado), é muitas vezes possível distinguir entre pancreatite intersticial e necrosante.

A severidade da pancreatite aguda definida pela TC foi bem caracterizada por Balthazar e Ranson. A existência de gás virtualmente assegura a presença de infecção. Contudo, a grande maioria das infecções pancreáticas acontece com ausência de gás no scan da TC. A maioria dos doentes com infecção pancreática têm pancreatite de grau E. O sistema de graduação da TC segundo Balthazar e Ranson, é o seguinte:

Ressonância magnética (RM)

Não se encontra ainda suficientemente testado o valor da RM na PA. Há evidência preliminar indicando que a RM proporciona essencialmente a mesma informação da TC.

CRITÉRIOS DE BALTHAZAR – TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

Grau A – Pâncreas normal

Grau B – Alargamento focal ou difuso do pâncreas

Grau C – Anomalias pancreáticas com ligeiras alterações inflamatórias peripancreáticas

Grau D – Colecção fluida num único local

Grau E – Duas ou mais colecções fluidas junto ao pâncreas, ou evidência de gás no parênquima ou em inflamação peripancreática

Grau	Prognóstico
A, B	Excelente
C	10% com necrose e infecção. Fatalidade rara
D, E	50% com infecção, 15% de mortalidade

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A pancreatite aguda deve ser distinguida de uma variedade de outras entidades associadas a dor severa no abdômen superior. Essas entidades são as seguintes:

- Cólica biliar / colecistite aguda
- Perfuração de víscera oca
- Isquemia mesentérica
- Obstrução intestinal
- Enfarte inferior do miocárdio
- Aneurisma dissecante
- Gravidez ectópica
- Salpingite / tumor do ovário
- Peritonite
- Pneumonia

Na cólica biliar a dor abdominal pode ser muito similar à da PA. É frequentemente severa e epigástrica. Usualmente dura algumas horas, e não vários dias.

Na úlcera perforada, a dor ocorre subitamente, e há rigidez parietal na palpação abdominal. As náuseas e vômitos usualmente desaparecem com o início da dor. O doente permanece imóvel no leito, para não agravar a situação dolorosa. A dor é usualmente difusa.

Na isquemia ou enfarte mesentérico, a dor geralmente surge bruscamente. Náuseas e vômitos são frequentes. A hipersensibilidade abdominal pode ser ligeira ou moderada, podendo não existir rigidez muscular no pico do episódio doloroso. O diagnóstico é suportado pela ocorrência de diarreia ou passagem de sangue nas fezes e pelo contexto clínico de um doente idoso com arritmia cardíaca ou doença arterioesclerótica.

Na obstrução intestinal, a dor é intermitente na intensidade, a distensão abdominal é usualmente proeminente, os vômitos são persistentes podendo ser fecalóides e a peristalse é hiperactiva e frequentemente audível.

Quanto à distinção entre PA alcoólica e biliar, é importante sublinhar que a primeira acontece mais frequentemente no homem, apresentando a maioria dos doentes menos de 40 anos. O primeiro episódio usualmente ocorre após 5-10 anos de consumo pesado de álcool. A pancreatite biliar surge mais no sexo feminino, acontecendo o primeiro episódio frequentemente após os 40 anos.

8. COMPLICAÇÕES

A maioria dos doentes com pancreatite aguda têm formas ligeiras da doença, com resolução dos sintomas. Em 15-20% dos casos de PA, a evolução é severa, com taxa de mortalidade significativa. A incidência de complicações nos episódios severos de PA é de 25%, com mortalidade de 10-50%.

Podemos dividir as complicações da PA em locais e sistêmicas:

Complicações locais

- Pseudoquisto
- Abcesso
- Fístula pancreática
- Colecção fluida
- Necrose estéril ou infectada
- Hemorragia pancreática
- Hemorragia gastrointestinal (úlceras de stress, varizes gástricas, rotura de pseudoaneurisma)
- Obstrução ou necrose do cólon

Complicações sistêmicas

- Choque
- Insuficiência renal – necrose tubular aguda
- Insuficiência respiratória (adult respiratory distress syndrome)
- Derrame pleural
- Atelectasia pulmonar
- Insuficiência cardiovascular
- Distúrbios metabólicos: hipocalcémia, hiperglicémia, acidose metabólica
- Coagulação vascular disseminada
- Encefalopatia
- Necrose gorda (pele, osso, cérebro)
- Oclusão da artéria da retina (síndrome de Purtscher)

As complicações locais mais sérias são a necrose (estéril ou infectada), o pseudoquisto complicado de infecção e o abcesso.

A infecção na PA necrosante ocorre em 40-60% dos casos, sobretudo por bactérias

gram-negativas originárias do intestino é uma infecção difusa de áreas necróticas pancreáticas e peripancreáticas, que acontece usualmente dentro de duas semanas após o início da doença, originando alta mortalidade.

O pseudoquisto é uma colecção fluida que se origina a partir do pâncreas, que se forma por extravasamento de fluidos e detritos inflamatórios no tecido peripancreático. A incidência de pseudoquistos na PA, detectada por PA, é de 10-20%, resolvendo-se a maioria delas espontaneamente. Se persistem além de oito semanas, habitualmente não regridem e podem complicar-se de: (1) dor abdominal; (2) pressão mecânica e obstrução do colédoco e do duodeno; (3) infecção; (4) hemorragia; (5) rotura no abdómen ou no tórax, provocando ascite ou derrame pleural, respectivamente.

O abscesso é uma colecção purulenta que ocorre 4-6 semanas após o início da doença.

As complicações sistémicas mais sérias, que ocorrem precocemente, são o choque e a insuficiência respiratória. O choque é devido a hipovolémia, e a insuficiência respiratória (adult respiratory distress syndrome) está relacionada essencialmente com a libertação de fosfolipase A2 que lesa as células acinares do pulmão.

A insuficiência renal ocorre por hipotensão e necrose tubular aguda. A hiperglicémia é devida à descida dos níveis de insulina e elevação na produção de glucagonina. A hipocalcémia é determinada pela hipoalbuminémia, necrose lipídica pancreática, e diminuição dos níveis plasmáticos da hormona paratiroideia.

9. GRADUAÇÃO DA SEVERIDADE

A pancreatite aguda continua a ser uma enfermidade de fisiopatologia obscura e de evolução pouco previsível. Ao lado das formas intersticiais, cuja mortalidade é de cerca de 2%, podem surgir em cerca de 20% dos casos formas necrótidas mais severas, cuja mortalidade pode atingir os 50%. A identificação precoce destas formas graves tem por objectivo optimizar a utilização dos cuidados clínicos (selecção para unidades de cuidados intensivos, ritmo de vigilância, implementação de terapêuticas específicas), e estratificar os doentes com vista à inclusão em ensaios terapêuticos randomizados.

Vários sistemas de prognóstico têm sido avaliados, utilizando critérios clínicos, laboratoriais e imagiológicos. São os seguintes os sistemas mais comumente propugnados para graduar a severidade da pancreatite aguda:

A - CRITÉRIOS DE RANSON			
		Álcool e outros	Litíase
Admissão	Idade Leucócitos Glicemia LDH SGOT	> 55 anos > 16.000/mm ³ > 200 mgr/dl > 350 IU/L > 250 IU/L	> 70 anos > 18.000/mm ³ > 200 mgr/dl > 400 IU/L > 100 IU/L
48 horas	Hematócrito Azoto ureico Calcemia pO ₂ Défice de bases Fluido abdominal	Queda > 10% Subida > 5 mgr/dl < 8 mgr% < 60 mmHg > 4 mEq/L > 6 litros	Queda > 10% Subida > 2 mgr/dl < 8 mgr% < 60 mmHg > 5 mEq/L > 4 litros
COMENTÁRIOS		< 3 sinais = taxa de mortalidade de 0% 3 – 5 sinais = taxa de mortalidade de 15% ≥ 6 sinais = taxa de mortalidade ≥ 50%	

O interesse clínico dos critérios de Ranson tem suscitado reservas. De facto, dado que os parâmetros individuais só são positivos em 10-20% dos doentes, é essencial avaliar os 11 sinais para obter uma previsão razoável da severidade. Por outro lado, um score de Ranson apurado só é viável após 48 horas de hospitalização. Se o clínico aguarda este período de tempo para distinguir entre pancreatite ligeira ou severa, pode perder uma oportunidade para otimizar a terapêutica e prevenir complicações nas primeiras 48 horas. Em terceiro lugar, dado que os sinais de prognóstico de Ranson têm sido validados somente nas primeiras 48 horas de hospitalização, e não posteriormente, não devem ser utilizados após essas 48 horas.

B – CRITÉRIOS DE GLASGOW MODIFICADOS (1985)

pO₂ arterial < 60 mmHg
 Albuminemia < 3.2 gr/dl
 Calcemia < 8 mgr/dl
 Leucocitose > 15.000/mm³
 SGOT > 200 U/L
 LDH > 600 U/L
 Glicemia > 180 mgr/dl (na ausência de diabetes mellitus)
 Urémia > 45 mgr/dl

COMENTÁRIOS

Único sistema avaliado prospectivamente num estudo randomizado duplamente cego.

É fidedigno nas pancreatites alcoólica e biliar.
Três ou mais critérios positivos indicam um quadro clínico severo.

C – SISTEMA APACHE II

Temperatura
Pressão arterial média
Ritmo cardíaco
Ritmo respiratório
Pressão arterial de oxigênio
pH arterial
Natrêmia
Caliêmia
Creatinina plasmática
Hematócrito
Leucograma
HCO₃ no soro

COMENTÁRIOS

Trata-se de um sistema bioclínico não específico, com uma sensibilidade e especificidade não inferiores aos critérios precedentes.

A sua maior vantagem é poder ser utilizado não só nas primeiras 48 horas, mas durante todo o período de hospitalização. Um score de menos de 9 pontos associa-se a menos de 1% de mortalidade e 5% de complicações.

É recomendado pelo consumo de Atlanta e pelo guia americano de boa prática clínica para a avaliação individual imediata do prognóstico.

D – ASPIRAÇÃO E LAVAGEM PERITONEAL

Exame no fluido peritoneal de: proteínas, neutrófilos, ureia, cálcio, fosfatase alcalina, amilase, bilirrubina, cultura
Análise da cor do fluido
Volume do aspirado

COMENTÁRIO

A aspiração peritoneal tem valor diagnóstico em casos de dor abdominal indeterminada.

nada e hiperamilasémia, sem evidência de pancreatite.

Método popularizado em Leeds, considera-se eficaz nas pancreatites alcoólicas, mas de escasso interesse nas pancreatites biliares.

Uma vantagem é poder ser utilizado em qualquer momento do internamento hospitalar.

E – OUTROS CRITÉRIOS

Têm sido propostos recentemente novos critérios bioquímicos de avaliação prognóstica, ainda em fase de validação, se bem que com resultados preliminares promissores:

- Dosagem sanguínea da elastase dos leucócitos

- Doseamento sérico das interleucinas 6 e 8

- Estudo urinário ou sanguíneo do péptido de activação do tripsinogénio (TAP)

- Doseamento sérico da fosfolipase A2 e da α -macroglobulina

O sistema de graduação proposto por Balthazar et al, com base nos achados da tomografia computadorizada, tem suscitado interesse, embora seja dispendioso pela necessidade de repetição deste estudo.

A proteína C reactiva encontra-se mais elevada nas pancreatites necrosantes do que nas formas intersticiais ou edematosas. Dado que o seu pico de actividade se situa entre as 36 e 48 horas, não é recomendável a sua mensuração no momento da admissão. Avaliada às 48 horas, a proteína C reactiva, a sua sensibilidade não é inferior aos critérios tradicionais de Ranson e Glasgow.

10. TRATAMENTO

A – Pancreatite aguda ligeira

Trata-se de uma forma de pancreatite, felizmente a mais frequente, caracterizada por sinais precoces de prognóstico favoráveis e sem complicações.

O doente deve ser hospitalizado numa instituição com requisitos técnicos apropriados, ou que estejam próximos: unidades de cuidados intensivos, de cirurgia, de gastroenterologia (com endoscopistas experimentados em terapêutica de intervenção), de imagiologia e de bacteriologia.

O principal objectivo nesta forma de PA é prodigalizar cuidados de suporte:

- Reequilíbrio hidro-electrolítico para compensar perdas de volume intravascular

(vômitos, diaforese, perdas para terceiro espaço). Uma folha de fluxos metabólicos é muito útil na avaliação do estado de hidratação e das carências diárias.

A dor abdominal debela-se usualmente com meperidina (demerol) na dose de 50-100 mgr i.m. cada 3-4 horas, de acordo com as necessidades. Se a dor não cede, utilizar um agente narcótico, designadamente a hidromorfona ou a morfina. Não há evidência de que este narcótico agrave o processo inflamatório.

A sonda naso-gástrica não beneficia o doente com pancreatite ligeira. Deve utilizar-se, no entanto, em situações de íleo, ou de náuseas/vômitos intratáveis.

Também não está comprovado o benefício da administração de inibidores H₂ ou da bomba de prótons.

Relativamente à antibioterapia profiláctica, não existe evidência do seu benefício neste tipo de pancreatite.

Na PA ligeira (usualmente edematosa ou intersticial), não se comprovou benefício terapêutico de: nutrição parenteral, inibição das proteases (aprotidina, gabexato), plasma fresco congelado, somatostatina, lavagem peritoneal e extratos pancreáticos.

Na altura da admissão, deve instituir-se um regime de jejum alimentar. A retoma da alimentação oral pode usualmente iniciar-se entre o terceiro e o sétimo dia de hospitalização, recomendando-se inicialmente hidratos de carbono em doses fracionadas. Não há necessidade de aguardar a normalização da amilase para repor a alimentação oral. Só a suspeita de uma causa biliar poderá retardar a reintrodução alimentar, para limitar o risco de recidiva de migração litíase.

Após a jugulação do episódio agudo, deve tentar-se definir a causa da PA, no caso de ainda ser desconhecida.

B – Pancreatite aguda severa

Ocorre em 15-20% dos casos de PA, sendo caracterizada por sinais precoces de severidade desfavoráveis e desenvolvimento de complicações. Na maioria dos casos, são pancreatites necrosantes.

Se existem sinais precoces desfavoráveis ou evidência específica de disfunção de órgão, o doente deve ser transferido para uma unidade de cuidados intensivos, para monitorização apertada e tratamento coordenado, supervisionado por equipa multidisciplinar que integre gastroenterologistas, pneumologistas, cirurgiões e imagiologistas.

O tratamento da PA severa compreende medidas gerais de suporte e medidas específicas relacionadas com a abordagem de complicações locais e sistêmicas.

I – MEDIDAS GERAIS

Reequilíbrio hidro-electrolítico

A ressuscitação com fluidos é um componente essencial no tratamento da PA severa. Ajuda a prevenir a hipotensão e a insuficiência renal, e pode melhorar a microcirculação do pâncreas. A reposição de fluidos pode exigir a administração de 5-6 litros por dia, durante vários dias, sendo necessário, em certos casos, atingir os 10 litros diários para manter um volume intravascular adequado.

Devem ser registados diariamente, em folha própria, os balanços hídricos, sinais vitais, função renal, electrolíticos e hematócrito. Quando o doente está seriamente afectado, é importante a utilização de um catéter central de Swan-Ganz, para monitorizar a estabilização hemodinâmica.

Dado que se perdem grandes quantidades de proteínas da circulação em consequência do processo inflamatório retroperitoneal, é aconselhável a utilização de colóides, sobretudo se a albuminémia desce para valores aquém de 2 gr/dl.

Estudos no animal de laboratório evidenciaram que um hematócrito de 30% provê uma óptima viscosidade dos glóbulos vermelhos, melhorando-se desse modo a microcirculação pancreática. Se o hematócrito desce abaixo de 25%, devem ser infundidos concentrados de hemácias para alcançar um valor de 30% no hematócrito.

Tratamento da dor

É igual ao indicado na PA ligeira. No entanto, nas situações de dor excruciante, é preferível utilizar narcóticos do tipo da morfina ou hidromorfona. Deve rever-se a medicação narcótica diariamente, ou, se necessário, várias vezes por dia.

Controlo da secreção pancreática

O jejum absoluto completado pela aspiração naso-gástrica contínua são medidas usualmente admitidas para tantas diminuir a secreção pancreática e aliviar o íleo gastrointestinal.

Relativamente à utilização de fármacos para redução da secreção pancreática nas formas severas de PA, não têm sido obtidos resultados consistentemente benéficos com a utilização de bloqueadores H₂, inibidores da bomba de protões, glucagina, somatostatina ou o seu análogo sintético, o octreótido.

Controlo da auto-digestão enzimática do pâncreas

Em 1953 Frey introduziu o primeiro inibidor da tripsina e da calicraína no tratamento da PA. O inibidor de Frey, ou aprotidina, foi comercializado e utilizado em França, com

o nome de Trasylal, a partir de 1958.

Nos inúmeros ensaios terapêuticos até agora efectuados, a aprotidina não evidenciou eficácia no tratamento da PA severa, qualquer que tenha sido a posologia utilizada, a duração e o modo de administração.

Em 1987, começou a utilizar-se um inibidor das proteases de baixo peso molecular, o gabexato-mesilato, no tratamento específico da PA. Um estudo de meta-análise efectuado em 1995, não evidenciou eficácia deste produto na PA severa, em termos de redução da taxa de mortalidade.

Controlo da inflamação

Trata-se provavelmente do aspecto mais prometededor na terapêutica da PA. Resultados promissores têm sido registados em modelos de pancreatites experimentais, utilizando antagonistas de certas citocinas (TNFa, PAF, IL10). No homem, no entanto, são ainda escassos os ensaios efectuados, sendo de sublinhar, sobretudo, os trabalhos recentes com o Lexipafant, um inibidor da PAF (factor de activação das plaquetas).

Num desses trabalhos, verificou-se que o Lexipafant, administrado precocemente em perfusão endovenosa contínua, na dose diária de 100 mgr, durante sete dias, reduziu de forma significativa a taxa de falência multiorgânica. Estão em curso novos ensaios para avaliação definitiva das potencialidades terapêuticas deste fármaco.

Suporte nutricional

Os doentes com formas ligeiras de PA; não necessitam de nutrição artificial.

A PA severa representa uma situação de agressão grave. Nestes casos, a nutrição previne a desnutrição e permite ao organismo assegurar uma resposta metabólica ao stress.

A escolha entre nutrição enteral ou parenteral, tende a inclinar-se para a primeira modalidade, por razões de custo e de morbilidade. No entanto, ainda não existe evidência decisiva, quanto à melhor forma de prover nutrição artificial.

Não se encontra ainda definido o momento mais adequado para iniciar o suporte nutricional. Se a opção for pela alimentação enteral, esta deve realizar-se mediante colocação de sonda no jejuno, evitando o estômago e o duodeno. A nutrição parenteral está indicada nos doentes que não toleram a nutrição enteral.

A composição óptima dos nutrientes ainda não está bem estabelecida. No tocante à alimentação enteral, pensa-se que numa formulação contendo glutamina, aminoácidos de cadeia ramificada e lactobacilos, seria muito benéfica.

Antibioterapia profiláctica

Vários estudos clínicos controlados evidenciam o efeito benéfico da profilaxia antimicrobiana na PA severa.

A infecção do tecido necrosado (peri) pancreático ocorre em 40-70% dos casos. As

culturas frequentemente revelam uma flora polimicrobiana, com predomínio de micro-organismos aeróbios Gram—negativos, particularmente *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Escherichia coli* sugerindo uma origem entérica.

Embora os resultados de ensaios clínicos com antibioterapia profiláctica intravenosa não sejam inequívocos, os antibióticos que asseguram uma adequada concentração no parênquima pancreático são as cefalosporinas de terceira geração, a piperacilina, as 4-quinolonas, o imipenem e o metronidazol. Estes antibióticos devem ser considerados na profilaxia das complicações infecciosas secundárias da PA severa. Uma proposta terapêutica seria a administração de imipenem 500 mgr 3x dias, durante 7-14 dias, ou ciprofloxacina 400 mgr cada 12 horas + metronidazol 500 mgr 3 id durante 7-14 dias.

Dado que a infecção do tecido necrótico pode ocorrer durante a primeira semana da doença, a antibioterapia profiláctica deve ser administrada logo após a admissão e a estratificação da severidade, durante um período de 2-3 semanas.

Considerando que a PA induz proliferação bacteriana intestinal, e que as infecções pancreáticas têm proveniência intestinal, defende-se actualmente, em muitos centros reputados, que a melhor forma de antibioterapia profiláctica seria a descontaminação selectiva do tracto digestivo (colistina, anfotericina e norfloxacin) combinada com a administração de cefotaxima endovenosa.

Num trabalho clássico, publicado em 1987, Lange et al utilizaram na descontaminação selectiva o sulfato de colistina (200 mgr), a anfotericina (500 mgr) e a norfloxacin (50 mgr) por via oral e em enema rectal, durante um período médio de 19 dias, associando a esse regime a cefotaxima endovenosa, durante 7 dias, enquanto a descontaminação não era assegurada. Este regime diminuiu de forma significativa a mortalidade da PA severa.

A antibioterapia profiláctica é obrigatória na PA severa. Não se encontra ainda suficientemente esclarecida a questão de saber qual a melhor forma de assegurar essa profilaxia: via sistémica (que antibiótico(s)?) ou descontaminação selectiva intestinal?

II – TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

A – Complicações sistêmicas

1 – *Insuficiência respiratória*

A disfunção respiratória é a complicação sistêmica mais frequente da PA, e uma importante causa de morte precoce nos primeiros 7-10 dias. A hipoxêmia ocorre frequentemente dentro das primeiras 48 horas, associada raramente a sinais clínicos ou anormalias do Rx do tórax. Pode desenvolver-se mais tarde, no contexto do “adult respiratory distress syndrome”.

A mensuração da saturação de oxigênio deve realizar-se continuamente, por oximetria. Se a saturação cai abaixo de 90%, deve realizar-se gasometria arterial, para quantificar a hipoxêmia e a acidose.

Se existe hipoxêmia, deve administrar-se oxigênio nasal ou por máscara. Se não normaliza com estas medidas, deve realizar-se intubação endotraqueal ou providenciar a ventilação assistida.

A mais séria complicação respiratória da PA é a síndrome de insuficiência respiratória que usualmente acontece entre o segundo e o sétimo dia da doença, traduzida em dispneia severa e hipoxêmia progressiva. A síndrome é caracterizada por aumento da permeabilidade capilar alveolar com consequente edema intersticial. O Rx do tórax pode evidenciar infiltrados pulmonares multilobares. Esta situação requer intubação endotraqueal e ventilação assistida. Presentemente não existe medicação específica que previna ou trate eficazmente esta complicação.

2 – *Complicações cardiovasculares*

São as complicações sistêmicas mais frequentes, a seguir à insuficiência respiratória. Podem ocorrer as seguintes complicações: insuficiência cardíaca congestiva, enfarte do miocárdio, arritmia cardíaca e choque cardiogénico.

A disfunção cardíaca da PA severa caracteriza-se por aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular periférica. Em muitos casos, a ressuscitação com cristalóides é suficiente para normalizar o quadro. A administração de colóide é recomendável quando a albuminemia cai abaixo de 2 gr/dl. O hematócrito deve situar-se nos 30%, aproximadamente.

Se apesar da ressuscitação por fluidos, a hipotensão persiste, a utilização endovenosa de dopamina pode revelar-se útil na manutenção de uma pressão arterial adequada. Os vasoconstritores não devem ser utilizados, porque deterioram a microcirculação pancreática.

3 – Complicações metabólicas

A hipocalcemia é frequente e integra os indicadores prognósticos. O cálcio ionizado baixa quando ocorre hipoalbuminemia. O cálcio não ionizado ode baixar em situações de necrose extensa, com formação de depósitos de cálcio. A hipocalcemia pode resultar igualmente de distúrbios hormonais relacionados com a paratiróide e a calcitonina. A hipomagnesiemia que usualmente se associa à hipocalcemia, assim como a hipocaliemia, devem ser corrigidas antes da administração de suplementos de cálcio. As perturbações da glicoregulação podem comportar uma hipoglicemia (usualmente transitória), assim como hiperglicemias por resistência à insulina e hiperglucaginemia. O tratamento desta hiperglicemias não requer insulinoaterapia de forma sistemática, que deverá ser prudentemente administrada, em caso de necessidade.

4 – Complicações renais

Podem surgir disfunções renais no decurso da PA, determinadas, pelo menos inicialmente pelo hipovolémia e hipotensão arterial. Esta perturbação renal pode evoluir para a necrose tubular. A libertação de várias substâncias, designadamente a tripsina, pode contribuir para a disfunção renal, por alterações da perfusão e isquémia.

A correcção da pressão da perfusão renal e da hipovolémia é essencial, antes de se avançar, eventualmente, com terapêutica diurética ou técnicas de suporte renal, como a hemodiálise.

O prognóstico das insuficiências renais que necessitam de hemodiálise é particularmente sombrio (taxas de mortalidade > 70%), sobretudo quando associadas a falências de outros órgãos.

5 – Complicações hematológicas

Descrevem-se na PA severa quadros de coagulação vascular disseminada, em consequência, designadamente, da libertação de tripsina que induz activação do complemento e do sistema das lininas. Estes quadros agravam-se em caso de choque ou de complicações infecciosas sistêmicas. Solicitam a administração de plasma fresco e de heparina (?).

6 – Complicações hepáticas

A necrose hepática centro-lobular ode ser consequência de um choque severo. A PA pode surgir, por outro lado, em doentes com insuficiência hepática pré-existente, ou complicar a evolução de uma hepatite fulminante.

B – COMPLICAÇÕES LOCAIS

1 – Necrose pancreática

Ocorre em cerca de 20% dos casos de PA e deve ser suspeitada quando são desfavoráveis os sinais precoces de predição de severidade, quando a proteína C reactiva se encontra elevada, ou se existe evidência de disfunção orgânica severa. O diagnóstico pode ser confirmado por TC com contraste dinâmico.

Na presença de disfunção de órgão, os doentes com necrose pancreática usualmente requerem nutrição parenteral ou enteral durante pelo menos 2-3 semanas. Se a disfunção de órgão ou toxicidade sistêmica persistem para além dos 7 - 10 dias iniciais, é provável que tenha ocorrido infecção da necrose pancreática.

De facto, a infecção pancreática deve suspeitar-se quando existe toxicidade sistêmica persistente, evidenciada pela existência de leucocitose elevada, febre alta e falência de órgão não resolvida durante 7 - 10 dias. Nestas circunstâncias, recomenda-se a execução de aspiração percutânea orientada por métodos imagiológicos. Os fluidos aspirados devem ser imediatamente enviados ao laboratório de bacteriologia, para coloração gram e cultura de bactérias aeróbias e anaeróbias, e fundos. É a única forma de distinguir entre necrose pancreática estéril ou infectada, no caso de não se detectarem bolhas de gás no retroperitонеu, mediante a realização de TC.

A experiência acumulada evidenciou que a maioria das infecções ocorre nos primeiros 14 dias da doença, sendo usualmente incriminados os seguintes microorganismos: Klebsiella, E. Coli ou Staphylococcus aureus. Ocasionalmente o agente em causa é a Candida. Em mais de 80% dos casos, só um organismo é isolado.

Se a aspiração percutânea evidencia a existência de infecção pancreática, deve optar-se pela resolução cirúrgica do processo. Na maioria das séries, a mortalidade cirúrgica é inferior ou igual a 30%. Uma das complicações da necrosectomia cirúrgica é o desenvolvimento de uma fistula para a pele, ou para uma ansa intestinal. No primeiro caso, usualmente fecham espontaneamente dentro de várias semanas, sendo útil a administração de octreótido, para redução da secreção pancreática. No segundo caso, há necessidade de recorrer usualmente à cirurgia.

A necrose pancreática estéril, na vigência de complicações sistêmicas, pode induzir taxas de mortalidade entre 20-38%.

Se ocorre melhoria nas falências de órgão e na toxicidade sistêmica, deve continuar-se a terapêutica médica, incluindo a antibioterapia e o suporte nutricional.

Se a aspiração não confirma a existência de infecção, e no entanto não se regista melhoria clínica, a necrose estéril severa deve continuar a tratar-se medicamente durante pelo menos 4-6 semanas, no intuito de resolver a toxicidade sistêmica.

Após este período de tratamento médico intensivo, há indicação para cirurgia se persiste insuficiência respiratória com intubação e ventilação assistida, se existe compressão do estômago com náusea intratável impedindo a alimentação oral, ou se há dor recorrente severa sempre que se tenta a alimentação oral. No momento do acto cirúrgico, muitos cirurgiões colocam uma sonda no jejuno, para eliminar a necessidade de alimentação parenteral.

2– Pseudo-quisto pancreático

O pseudo-quisto assintomático deve ser tratado medicamente, seja qual for a sua dimensão, e submetido a exames ecográficos periódicos (pelo menos de 6 em 6 meses). Não existem actualmente medidas dietéticas, nutricionais ou farmacológicas que reduzam o fluxo do suco pancreático na tentativa de diminuir a dimensão do pseudo-quisto.

Se o pseudo-quisto é sintomático (dor abdominal, arrepios, febre), deve ser tratado por cirurgia, terapêutica imagiológica ou terapêutica endoscópica.

Cirurgia.

A estratégia cirúrgica depende da dimensão, características e localização do pseudo-quisto, optando-se pela derivação interna ou pela ressecção. A mortalidade da cirurgia é inferior a 6%. Há aproximadamente 15% dos casos com recidiva após anastomose interna. É muito útil a realização pré-operatória de CRE, para definição da estratégia cirúrgica.

Terapêutica imagiológica.

A drenagem percutânea com apoio imagiológico tem-se revelado eficaz no tratamento de pseudo-quistos estéreis e infectados. A drenagem por catéter deve ser continuada até que o débito de fluido diminua para 5-10 ml/dia. Essa redução pode ser muito beneficiada com a administração de octreótido, numa dose de 50-200 mg cada 8 horas, por via subcutânea. Aqui também é recomendada a execução prévia de CPRE, para averiguar se não existe obstrução no wirsung, situação que não favorece a drenagem percutânea.

Terapêutica endoscópica.

A descompressão do pseudo-quisto pode realizar-se por cisto-gastrostomia ou cisto-duodenostomia endoscópica, com colocação de endoprótese entre o quisto e a víscera oca. Uma outra alternativa endoscópica consiste na inserção de uma prótese através da ampola de Vater, que é conduzida através do wirsung para o pseudo-quisto, após verificação da existência dessa continuidade. Em qualquer destas modalidades de terapêutica endoscópica, se o quisto fechar após 3-4 semanas (comprovação por TC), a endoprótese deve ser removida. A mais importante

complicação da terapêutica endoscópica é a hemorragia. A segunda complicação é a infecção.

3 – Abscesso pancreático

Usualmente ocorre 4-6 semanas após o início da PA e consiste numa colecção purulenta junto ao pâncreas. A TC evidencia uma massa de baixa densidade, de limites imprecisos e por vezes com bolhas gasosas. A drenagem percutânea ou a drenagem cirúrgica são as opções terapêuticas. Esta última opção é mais vantajosa.

III – INDICAÇÕES DA CIRURGIA

a) Pancreatite biliar.

A impactação de cálculos na amola de Vater pode determinar quadros de pancreatite aguda biliar, com risco de desenvolvimento de colangite e sepsis. No passado, a cirurgia de emergência era a atitude terapêutica mais consensual, associada no entanto a mortalidade elevada sobretudo em doentes de alto risco.

Actualmente, após os resultados obtidos em estudos randomizados e prospectivos, defende-se como atitude terapêutica prioritária a realização de esfínterectomia endoscópica com remoção dos cálculos da via biliar principal. Com este método, diminui-se significativamente a taxa de morbilidade e de mortalidade da cirurgia.

b) Infecção/sepsis na pancreatite necrosante.

Ver considerações expendidas no texto.

c) Abscesso pancreático.

d) *Complicações de pseudo-quisto* (obstrução, dissecação, infecção, rotura com derrame pleural e ascite). Ver considerações já expendidas.

11. PROGNÓSTICO

Na maioria das séries de doentes hospitalizados, a mortalidade da PA situa-se entre 5 e 10%. A mortalidade da pancreatite intersticial é rara (perto dos 0%), enquanto que na pancreatite necrosante atinge, em média, os 10% nas formas estéreis, e os 30% na necrose infectada.

A taxa de mortalidade aumenta nos doentes que apresentam sinais precoces de prognóstico desfavoráveis, falência de órgão e complicações locais, sobretudo necrose pancreática. O doente idoso tem maior risco de mortalidade, pela ocorrência de doenças associadas.

A grande maioria dos casos de morte ocorre no primeiro ou no segundo episódio agudo. A etiologia desempenha também um papel importante. De facto, enquanto que as pancreatites alcoólica e biliar têm uma taxa média de mortalidade aproximada (cerca de 5%), essa taxa é mais elevada nas pancreatites pós-operatórias e idiopáticas.

REFERÊNCIAS

- Banks PA. *Acute and chronic pancreatitis*. In: Felman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Ed). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co 1998:809-862.
- Seinberg WM. *Management of acute pancreatitis*. In: Wolfe MM (Ed). *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:227-234.
- Springer J, Steinhart H. *Acute pancreatitis: prognosis and treatment*. In: McDonald J, Burroughs A, Feagan B (Ed). *Evidence based Gastroenterology and Hepatology*. BMJ Books 1999:271-293.
- *Acute Pancreatitis (Part 4)*. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MD et al (Eds). *The Pancreas*. Blackwell Science 1998:275-664.
- Steer ML. *Pathophysiology of acute pancreatitis*. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW (Eds). *Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics*. Lippincott-Raven 1997:541-548.
- Tenner S, Banks P. *Treatment of acute pancreatitis*. In: Friedman G, Jacobson ED, McCallum RW (Eds). *Gastrointestinal Pharmacology & Therapeutics*. Lippincott-Raven 1997:559-564.
- Testoni A, Tittobello A (Eds). *Endoscopy in pancreatic disease*. Mosby-Wolfe, 1997.
- Freitas D. *Pancreatite aguda*. In: Freitas D (Ed). *Temas de Gastreenterologia* (2ª vol.) 1986:281-314.
- Pithchumoni CS, Bordalo O. *Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis*. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):637-647.
- Ayer MK, Burdick JS, Sonnenberg A. *Outcome of surgical and endoscopic management of biliary pancreatitis*. *Dig Dis Sci* 1999;44(8):1684-1690.
- Maldonado MR, Valente AI, Palma R et al. *A infecção na pancreatite aguda*. *GE J Port Gastroenterol* 2001;8(1):19-26.
- Baron TH. *Predicting the severity of acute pancreatitis: is it time to concentrate on the hematocrit?* *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):1960-1.
- Gloor B, Muller CA, Womi M, Martignoni ME, Uhl W, Buchler MW. *Late mortality in patients with severe acute pancreatitis*. *Br J Surg*. 2001 Jul;88(7):975-9.
- Platell C, Cooper D, Hall JC. *A meta-analysis of peritoneal lavage for acute pancreatitis*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Jun;16(6):689-93.
- Aparicio JR, Viedma JA, Aparisi L, Navarro S, Martinez J, Perez-Mateo M. *Usefulness of carbohydrate-deficient transferrin and trypsin activity in the diagnosis of acute alcoholic pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1777-81.
- Barkun AN. *Early endoscopic management of acute gallstone pancreatitis—an evidence-based review*. *J Gastrointest Surg*. 2001 May-Jun;5(3):243-50.
- Rosch T, Mayr P, Kassem MA. *Endoscopic ultrasonography in acute biliary pancreatitis*. *J Gastrointest Surg*. 2001 May-Jun;5(3):223-8.
- Kimura W, Fuse A, Usuba O, Mizutani M, Matsukura A, Makuuchi M. *Drainage for acute pancreatitis*. *Hepatogastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):434-6.
- McGregor CS, Marshall JC. *Enteral feeding in acute pancreatitis: just do it*. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Apr;7(2):89-91.
- Segal I, Charalambides D, Becker P, Ally R. *Case control study of environmental factors in the etiology of the first attack of acute pancreatitis: a pilot study*. *Int J Pancreatol*. 2000 Dec;28(3):169-73.
- Sanabria A. *Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis*. *Br J Surg*. 2001 May;88(5):728.
- Braganza JM. *Towards a novel treatment strategy for acute pancreatitis. 2. Principles and potential practice*. *Digestion*. 2001;63(3):143-62.
- Kempainen E, Mayer J, Puolakkainen P, Raraty M, Slavin J, Neoptolemos JP. *Plasma trypsinogen activation peptide in patients with acute pancreatitis*. *Br J Surg*. 2001 May;88(5):679-80.
- Eckerwall G, Andersson R. *Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation, or all of them?* *Scand J Gastroenterol*. 2001 May;36(5):449-58.
- Cavallini G, Frulloni L. *Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story*. *Dig Liver Dis*. 2001 Mar;33(2):192-201.
- Lankisch PG, Struckmann K, Assmus C, Lehnich D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. *Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72 h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis?* *Scand J Gastroenterol*. 2001 Apr;36(4):432-6.
- Nordback I, Sand J, Saaristo R, Paajanen H. *Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis—a single-center randomized study*. *J Gastrointest Surg*. 2001 Mar-Apr;5(2):113-8; discussion 118-20.
- Mosca S. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and acute biliary pancreatitis: time for a divorce?* *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):382.
- Pezzilli R, Miglioli M. *Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis*. *Italian Acute Pancreatitis Study Group*. *Dig Liver Dis*. 2001 Jan-Feb;33(1):49-57.
- Bradley EL 3rd. *Gabexate mesilate in acute pancreatitis: miracle or mirage?* *Dig Liver Dis*. 2001 Jan-Feb;33(1):12-3.
- Pezzilli R, MorSELL-Labate AM, d'Alessandro A, Barakat B. *Time-course and clinical value of the urine trypsinogen-2 dipstick test in acute pancreatitis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar;13(3):269-74.
- Tandon M, Topazian M. *Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):705-9.
- Abou-Assi S, O'Keefe SJ. *Nutrition in acute pancreatitis*. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Mar;32(3):203-9.
- Beckingham IJ, Bommam PC. *ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Acute pancreatitis*. *BMJ*. 2001 Mar 10;322(7286):595-8.
- Hedstrom J, Kempainen E, Andersen J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. *A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):424-30.
- Paran H, Mayo A, Paran D, Neufeld D, Shwartz I, Zissin R, Singer P, Kaplan O, Skornik Y, Freund U. *Octreotide treatment in patients with severe acute pancreatitis*. *Dig Dis Sci*. 2000 Nov;45(11):2247-51.
- Jakobs R, Adamek MJ, von Bubnoff AC, Riemann JF. *Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study*. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1319-23.
- Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. *Gut permeability in patients with acute pancreatitis*. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1314-8.
- Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. *Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis*. *Int J Pancreatol*. 2000 Aug;28(1):41-9.
- Eatock FC, Brombacher GD, Steven A, Imrie CW, McKay CJ, Carter R. *Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe*. *Int J Pancreatol*. 2000 Aug;28(1):23-9.
- Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD 2nd. *Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors*. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):708-17.
- Sharma VK, Howden CW. *Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis*. *Pancreas*. 2001 Jan;22(1):28-31.
- Poves I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Llado L, Figueras J, Jaurieta E. *Results of treatment in severe acute pancreatitis*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2000 Sep;92(9):586-94.
- Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. *Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995*. *Scand J Gastroenterol*. 2000 Oct;35(10):1110-6.
- Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Flessch H, Sella CA, Uhl W. *Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection*. *Ann Surg*. 2000 Nov;232(5):619-26.

- **Mogyorosi A, Schubert ML.** *Peritoneal dialysis: an under-appreciated cause of acute pancreatitis.* Gastroenterology. 2000 Nov;119(5):1407-8.
- **Fonseca Chebli JM, Duarte Gaburri P, et al.** "Idiopathic" acute pancreatitis due to biliary sludge: prevention of relapses by endoscopic biliary sphincterotomy in high-risk patients. Am J Gastroenterol. 2000 Oct;95(10):3008-9.
- **Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK.** *Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients.* Pancreas. 2000 Oct;21(3):266-71.
- **Megibow AJ, Ralls PW, Balfe DM, Bree RL, et al.** *Acute pancreatitis.* American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology. 2000 Jun;215 Suppl:203-7.
- **Imrie CW, McKay CJ.** *The possible role of platelet-activating factor antagonist therapy in the management of severe acute pancreatitis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):357-64.
- **Guillou PJ.** *Enteral versus parenteral nutrition in acute pancreatitis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):345-55.
- **Nitsche R, Folsch UR.** *Role of ERCP and endoscopic sphincterotomy in acute pancreatitis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):331-43.
- **Luiten EJ, Bruining HA.** *Antimicrobial prophylaxis in acute pancreatitis: selective decontamination versus antibiotics.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):317-30.
- **Gloor B, Uhl W, Buchler MW.** *Changing concepts in the surgical management of acute pancreatitis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):303-15.
- **Isenmann R, Beger HG.** *Natural history of acute pancreatitis and the role of infection.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):291-301.
- **Brady M, Christmas S, Sutton R, Neoptolemos J, Slavin J.** *Cytokines and acute pancreatitis.* Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol. 1999 Jul;13(2):265-89.
- **Mayer JM, Rau B, Sieh M, Beger HG.** *Local and systemic zymogen activation in human acute pancreatitis.* Digestion. 2000;62(2-3):164-70.
- **Chen HM, Chen JC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF.** *Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction.* Hepatogastroenterology. 2000 Jul-Aug;47(34):1147-50.
- **Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG.** *Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications.* Gut. 2000 Oct;47(4):546-52.
- **Hirota M, Nozawa F, Okabe A, et al.** *Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis.* Pancreas. 2000 Aug;21(2):141-6.
- **Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marty O, Hadengue A, Amouyal P.** *Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis.* Am J Med. 2000 Aug 15;109(3):196-200.
- **Brivet FG.** *Scoring systems and severe acute pancreatitis.* Crit Care Med. 2000 Aug;28(8):3124-5.
- **Abu-Zidan FM, Bonham MJ, Windsor JA.** *Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria.* Br J Surg. 2000 Aug;87(8):1019-23.
- **Gumaste V.** *Prophylactic antibiotic therapy in the management of acute pancreatitis.* J Clin Gastroenterol. 2000 Jul;31(1):6-10.
- **Ertan A.** *Long-term results after endoscopic pancreatic stent placement without pancreatic papillotomy in acute recurrent pancreatitis due to pancreas divisum.* Gastrointest Endosc. 2000 Jul;52(1):9-14.
- **Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T.** *Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis.* Dig Dis Sci. 2000 Jun;45(6):1072-8.
- **Sakorafas GH, Tsiolou AG.** *Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts.* J Clin Gastroenterol. 2000 Jun;30(4):343-56.
- **Lerch MM, Gorelick FS.** *Early trypsinogen activation in acute pancreatitis.* Med Clin North Am. 2000 May;84(3):549-63.
- **Whitcomb DC.** *Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis.* Med Clin North Am. 2000 May;84(3):531-47.
- **Pelli H, Sand J, Laippala P, Nordback I.** *Long-term follow-up after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: time course and risk factors for recurrence.* Scand J Gastroenterol. 2000 May;35(5):552-5.
- **Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, et al.** *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study.* Lancet. 2000 Jun 3;355(9219):1955-60.
- **Windsor JA.** *Search for prognostic markers for acute pancreatitis.* Lancet. 2000 Jun 3;355(9219):1924-5.
- **Lankisch PG, Pflüthofer D, Lehnick D.** *No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis.* Pancreas. 2000 Apr;20(3):319-22.
- **Kawa S, Mukawa K, Kiyosawa K.** *Hypocalcemia <7.5 mg/dl: early predictive marker for multisystem organ failure in severe acute necrotizing pancreatitis, proposed by the study analyzing post-ERCP pancreatitis.* Am J Gastroenterol. 2000 Apr;95(4):1096-7.
- **Lankisch PG, Struckmann K, Lehnick D.** *Presence and extent of extrapancreatic fluid collections are indicators of severe acute pancreatitis.* Int J Pancreatol. 1999 Dec;26(3):131-6.
- **Beger HG, Gansauge F, Mayer JM.** *The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: when friends turn into enemies.* Gastroenterology. 2000 Mar;118(3):626-9.
- **Bhatia M, Brady M, Shokuhl S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J.** *Inflammatory mediators in acute pancreatitis.* J Pathol. 2000 Feb;190(2):117-25.
- **Kalfarentzos FE, Kehagias J, Kakkos SK, Petsas T, Kokkinis K, Gogos CA, Androulakis JA.** *Treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation.* Hepatogastroenterology. 1999 Nov-Dec;46(30):3249-56.
- **Lankisch PG, Assmus C, Pflüthofer D, Struckmann K, Lehnick D.** *Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? Int J Pancreatol. 1999 Oct;26(2):55-7.*
- **Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Beger HG.** *Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis.* Hepatogastroenterology. 1999 Sep-Oct;46(29):2757-63.
- **Schulz HU, Niederau C, Klonowski-Stumpe H, Halangk W, Luthen R, Lippert H.** *Oxidative stress in acute pancreatitis.* Hepatogastroenterology. 1999 Sep-Oct;46(29):2736-50.
- **Nevalainen TJ, Hietaranta AJ, Gronroos JM.** *Phospholipase A2 in acute pancreatitis: new biochemical and pathological aspects.* Hepatogastroenterology. 1999 Sep-Oct;46(29):2731-5.
- **Enns R, Baillie J.** *Review article: the treatment of acute biliary pancreatitis.* Aliment Pharmacol Ther. 1999 Nov;13(11):1379-89.
- **Sharma VK, Howden CW.** *Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis.* Am J Gastroenterol. 1999 Nov;94(11):3211-4.
- **Beger HG, Isenmann R.** *Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis.* Santorini Consensus Conference. Int J Pancreatol. 1999 Aug;26(1):1-2.
- **De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A.** *Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study.* Crit Care Med. 1999 Oct;27(10):2272-83.
- **Lankisch PG, Pflüthofer D, Lehnick D.** *Acute pancreatitis: which patient is most at risk? Pancreas. 1999 Nov;19(4):321-4.*

- Maes B, Hastler P, Buckley MJ, et al. *Extensive aetiological investigations in acute pancreatitis: results of a 1-year prospective study.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11(8):891-6.
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, Barakat B, Flocchi M, Cappelletti O. *Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis.* Clin Chem. 1999 Oct;45(10):1762-7.
- Jakobs R, Riemann JF. *The role of endoscopy in acute recurrent and chronic pancreatitis and pancreatic cancer.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):783-800.
- Scolapio JS, Mathi-Chowia N, Ukleja A. *Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):695-707.
- Buchler P, Reber HA. *Surgical approach in patients with acute pancreatitis. Is infected or sterile necrosis an indication—in whom should this be done, when, and why?* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):661-71.
- Ratschko M, Fenner T, Lankisch PG. *The role of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):641-59.
- Mergener K, Baillie J. *Endoscopic treatment for acute biliary pancreatitis. When and in whom?* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):601-13.
- Imirie CW, McKay CJ. *The scientific basis of medical therapy of acute pancreatitis. Could it work, and is there a role for lexipafant?* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):591-9.
- Bank S, Indaram A. *Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis.* Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):571-89.
- Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. *Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands.* Am J Gastroenterol. 1999 Sep;94(9):2417-22.
- Norton ID, Petersen BT. *Interventional treatment of acute and chronic pancreatitis. Endoscopic procedures.* Surg Clin North Am. 1999 Aug;79(4):895-911.
- Karne S, Gorelick FS. *Etiopathogenesis of acute pancreatitis.* Surg Clin North Am. 1999 Aug;79(4):699-710.
- Isenmann R, Rau B, Beger HG. *Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis.* Br J Surg. 1999 Aug;86(8):1020-4.
- Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imirie CW, McMahon MJ, Modlin I. *Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference.* Int J Pancreatol. 1999 Jun;25(3):195-210.
- Ratschko M, Fenner T, Lankisch PG. *Interventional treatment of acute and chronic pancreatitis. Endoscopic procedures.* Surg Clin North Am. 1999 Aug;79(4):895-911.
- Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Olesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC. *The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis.* Am J Gastroenterol. 1999 Aug;94(8):2135-40.
- Basterra G, Alvarez M, Marcalde A, Delgado E, Diaz de Otazu R, Garcia Campos F. *Acute pancreatitis: evaluation of the prognostic criteria of the latest Balthazar tomographic classification.* Rev Esp Enferm Dig. 1999 Jun;91(6):433-8.
- Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civallo IM. *Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis.* Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1990-7.
- Karakoyunlar O, Sivrel E, Tanir N, Dencel AG. *High dose octreotide in the management of acute pancreatitis.* Hepatogastroenterology. 1999 May-Jun;46(27):1968-72.
- Martínez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, Aparicio JR, Pico A, Perez-Mateo M. *Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis.* Pancreas. 1999 Jul;19(1):15-20.
- Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW. *The role of infection in acute pancreatitis.* Gut. 1999 Aug;45(2):311-6.
- Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. *A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis.* Gut. 1999 Jul;45(1):97-104.
- Acheson AG. *Can we ever be certain of the diagnosis of acute pancreatitis?* Gut. 1999 May;44(5):765.
- Andrulli A, Perri F, Annesse V. *Guidelines for treatment of acute pancreatitis.* Gut. 1999 Apr;44(4):579-80.
- Williams M, Simms HH. *Prognostic usefulness of scoring systems in critically ill patients with severe acute pancreatitis.* Crit Care Med. 1999 May;27(5):901-7.
- Pezzilli R, Billi P, Barakat B, D'Imperio N, Miglio F. *Ultrasonographic evaluation of the common bile duct in biliary acute pancreatitis patients: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography.* J Ultrasound Med. 1999 Jun;18(6):391-4.
- Lescne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. *Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome.* Radiology. 1999 Jun;211(3):727-35.
- Gupta R, Toh SK, Johnson CD. *Early ERCP is an essential part of the management of all cases of acute pancreatitis.* Ann R Coll Surg Engl. 1999 Jan;81(1):46-50.
- Baron TH, Morgan DE. *Acute necrotizing pancreatitis.* N Engl J Med. 1999 May 6;340(18):1412-7.
- Himel HS. *Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in early acute biliary pancreatitis.* Surg Endosc. 1999 May;13(5):541.
- Schmid RM, Adler G. *Cytokines in acute pancreatitis—new pathophysiological concepts evolve.* Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Feb;11(2):125-7.
- Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. *Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis.* Gut. 1999 Apr;44(4):542-4.
- Norman JG. *New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators.* Digestion. 1999;60 Suppl 1:57-60.
- Schoenberg MH, Rau B, Beger HG. *New approaches in surgical management of severe acute pancreatitis.* Digestion. 1999;60 Suppl 1:22-6.
- Yokoi H, Naganuma T, Higashiguchi T, Isaji S, Kawarada Y. *Prospective study of a protocol for selection of treatment of acute pancreatitis based on scoring of severity.* Digestion. 1999;60 Suppl 1:14-8.
- Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. *Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis.* Am J Gastroenterol. 1999 Jan;94(1):213-8.

SECÇÃO VI - PÂNCREAS

CAPÍTULO XXXVI

PANCREATITE CRÓNICA

1. Definição e Classificação
2. Epidemiologia
3. Etiopatogenia
4. Clínica
5. Diagnóstico
6. Diagnóstico Diferencial
7. Tratamento
8. Prognóstico

1. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A pancreatite crônica (PC) tem sido definida como uma doença inflamatória contínua da glândula pancreática, caracterizada por alterações morfológicas irreversíveis que tipicamente causam dor e/ou perda permanente da função.

Esta definição revela-se útil para, numa perspectiva geral, separar a PC da pancreatite aguda (PA). No entanto, torna-se difícil distinguir os efeitos da PA e da PC com base exclusiva em critérios clínicos num limitado espaço de tempo. Contrariamente à opinião tradicional, defendem alguns autores que certas formas de PA podem evoluir para PC, e que esta nem sempre é progressiva.

Uma classificação ideal da PC deveria ser simples, objectiva, fiável e relativamente não invasiva, incorporando etiologia, patogénese, estrutura, função e estado clínico num esquema geral. Este sistema classificativo ainda não foi conseguido. Numa conferência de consenso recente, concluiu-se que a PC continua a revelar-se “um processo enigmático no tocante à patogénese, de evolução clínica imprevisível e de tratamento não claro”.

A classificação de Marselha, de 1963, revista em 1984 e 1988, e a classificação de Cambridge, de 1984, são tentativas muito válidas de classificação da PC, ainda que com várias limitações. Em 1988 foi proposta a classificação de Marselha – Roma, que continua a suscitar reservas mas apesar disso tem sido geralmente admitida, até que surja uma proposta de classificação mais convincente.

De acordo com esta classificação consideram-se três subtipos de PC:

PANCREATITE CRÔNICA CALCIFICANTE.

É a mais frequente, caracterizada por fibrose parenquimatosa esporádica, associada a rolhos proteicos e cálculos intraductais, e lesão dos ductos pancreáticos. Além do álcool, o principal agente etiológico deste tipo de PC, apontam-se outras causas: hereditariedade, PC tropical, hiperlipoproteinémia, hipercalcémia, drogas e PC idiopática.

PANCREATITE CRÔNICA OBSTRUTIVA.

Resulta de uma obstrução do canal de Wirsung, e é caracterizada por dilatação uniforme dos ductos com atrofia e eventual substituição das células acinares por tecido fibroso. Este subgrupo é usualmente causado por um tumor intraductal do pâncreas e menos frequentemente por uma estenose benigna (litíase, trauma). Defendem alguns autores que o pâncreas divisum poderá originar este tipo de PC.

PANCREATITE CRÔNICA INFLAMATÓRIA.

É um subgrupo caracterizado por fibrose, infiltrado de células mononucleares e atrofia. Está associado a doenças auto-imunes, designadamente à síndrome de Sjögren, a colangite esclerosante primária e à cirrose biliar primária.

2. EPIDEMIOLOGIA

As taxas de incidência, prevalência e manifestações da PC que têm sido reportadas subestimam o real espectro desta doença.

Em séries clássicas de Copenhague, dos Estados Unidos e do México, reportaram-se incidências similares de cerca de 4 por 100.000 habitantes/ano, e prevalência na ordem dos 13 por 100.000 habitantes/ano.

Alterações subsequentes no consumo mundial de álcool e o crescente apuro nos testes de diagnóstico, levaram a concluir que existem muito mais doentes com PC do que inicialmente previsto.

Por exemplo, num recente estudo no Japão, em que 68% dos doentes com PC foram diagnosticados por tomografia computadorizada (TC) ou por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), ou por outras técnicas sofisticadas, apurou-se uma prevalência global de 45.4 por 100.000 em homens, e de 12.4 por 100.000 em mulheres.

3. ETIOPATOGENIA

Recentes avanços na genética e na tecnologia permitiram novas possibilidades de identificação fiável e precoce de factores de risco na génese da pancreatite crónica (PC).

Com raras excepções, a etiologia exacta da maioria dos casos de PC ainda não está completamente dilucidada. Por exemplo, o excessivo consumo de álcool não ocasiona, só por si, PC no animal de experiência ou no homem. Outros factores, genéticos ou ambientais, têm de existir para que se desenvolva um processo de PC.

O sistema de classificação TIGAR-O, que se apresenta no quadro seguinte, lista os factores de risco etiológico associados à PC, agrupando-os de acordo com o factor mais fortemente associado à doença, num dado doente:

FACTORES DE RISCO ETIOLÓGICO ASSOCIADOS À PANCREATITE CRÔNICA: CLASSIFICAÇÃO TIGAR-O	
CAUSA TÓXICO-METABÓLICA	CAUSA AUTO-IMUNE
Álcool Tabaco Hipercalecémia Hiperlipidémia Fármacos e Tóxicos	PC auto-imune isolada PC associada a doenças auto-imunes: síndrome de Sjogren, DII, cirrose biliar primária
CAUSA IDIOPÁTICA	CAUSA OBSTRUTIVA
Início precoce Início tardio Tropical Outras	Obstrução do Wirsung (tumor) Estenoses dos ductos pancreáticos (litiase, trauma) Pancreas divisum Distúrbios do esfíncter de Oddi (?) Quistos peri-ampulares
CAUSA GENÉTICA	PANCREATITE AGUDA RECORRENTE E SEVERA
Autossômica dominante: tripsinogénio catiónico (29,1229) Autossômica recessiva: mutações CFTR, SPINK1, Tripsinogénio catiónico (16,22,23), deficiência em α_1 -antitripsina	

COMENTÁRIOS

A – FACTORES TÓXICO-METABÓLICOS

ÁLCOOL.

É a causa dominante da PC nos países industrializados. O consumo de álcool precede a doença em 55-80% dos doentes com PC. Esse consumo foi estimado em 144 ± 79 gr de etanol/dia, durante 19 anos, em Marselha; 150 ± 89 gr/dia durante 17 anos na Europa e África do Sul ; e 397 ± 286 gr/dia durante 21 anos no Brasil.

Só cerca de 10% dos indivíduos com consumo excessivo de álcool desenvolvem quadros de PC. Reclama-se, por isso que outros factores associados, de ordem genética ou ambiental, determinam a eclosão do processo. O álcool constituiria um co-factor.

Três possíveis mecanismos são invocados na patofisiologia da PC associada ao álcool:

A ingestão crónica de álcool induziria hipersecreção de suco pancreático rico em proteínas. Estas precipitariam nos ductos pancreáticos, formando rolhos obstrutivos que constituiriam, por outro lado, focos de precipitação de carbonato de cálcio, com formação de cálculos.

O álcool, ou um dos seus metabolitos, teria um efeito agressivo directo na glândula pancreática, designadamente originando diminuição da capacidade de inibição da tripsina, aumento de secreção de enzimas lisossómicos, depósitos de gordura e alterações metabólicas no complexo de Golgi. Por outro lado, o acetaldeí-

do, por si só, poderia lesar o pâncreas.

Uma terceira hipótese defende que a PC resultaria de episódios severos de pancreatite aguda associados a necrose e a fibrose.

CONSUMO DE TABACO.

Deve ser considerado um factor de risco independente no desenvolvimento da PC. O mecanismo é desconhecido, sendo no entanto de sublinhar que o tabaco inibe a secreção de bicarbonato pelo pâncreas, e reduz a capacidade da tripsina e os níveis de α 1-antitripsina.

HIPERCALCÉMIA.

Está comprovada a relação entre o hiperparatireoidismo familiar e a PC.

HIPERLIPIDÉMIA.

Embora possa induzir quadros de pancreatite aguda, ainda é controverso o seu papel na PC.

FÁRMACOS E TOXINAS.

À fenacetina foi atribuída uma acção lesiva pancreática, provavelmente por originar insuficiência renal. De facto, esta situação associa-se a aumento da frequência da PA e da PC. Relativamente à acção de toxinas, raras têm sido as identificadas na génese da PC.

B– PANCREATITE CRÓNICA IDIOPÁTICA

PC IDIOPÁTICA DE INÍCIO PRECOCE OU TARDIO.

A idade de início da PC idiopática é bimodal. No primeiro caso, as calcificações e a insuficiência exócrina e endócrina desenvolvem-se lentamente, sendo a dor mais severa. No segundo caso, a dor pode estar ausente em 50% das situações, sendo a evolução mais rápida. Recentemente foram descobertas mutações SPINK 1 em cerca de 25% de doentes com PC idiopática.

PC TROPICAL.

É um tipo de PC idiopática que ocorre em regiões tropicais, envolvendo duas formas de apresentação. Um subgrupo apresenta quadros de PC calcificante, com dores severas na infância e sinais de insuficiência pancreática sem diabetes; e um outro subgrupo evidencia um quadro de diabetes fibrocalculosa pancreática, sendo aqui a diabetes o sintoma principal. A dieta não é responsável por estes quadros. Factores genéticos poderão estar em jogo.

C– PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Em 1952, Confort et al. demonstraram uma predisposição genética para a PC nalgumas famílias. Em 1996, descobriu-se que mutações no gene do tripsinogênio catiónico (PRSS1) estão na origem da pancreatite hereditária. Por outro lado, o reconhecimento de frequentes mutações CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), originando a fibrose quística, e de mutações no inibidor da tripsina pancreática (SPINK 1 – serine protease inhibitor, Kazal type 1), em doentes com PC idiopática, comprovaram a importância de factores genéticos na patogénese da PC.

Acredita-se que análises moleculares e genéticas serão futuramente muito importantes na avaliação da doença pancreática, pelas seguintes razões: 1) a identificação de mutações chave em genes associados à pancreatite, facultará informações importantes quanto ao risco de desenvolvimento de uma pancreatite; 2) a detecção de mutações possibilitará o diagnóstico precoce da doença pancreática; 3) a identificação de mutações ajudará a determinar a etiologia da pancreatite e a elaborar uma classificação racional; 4) a classificação molecular das lesões pancreáticas ajudará a clarificar padrões de progressão e prognóstico da doença; 5) a identificação de mutações específicas concorrerá para a compreensão das interacções entre os factores genéticos e ambientais; 6) o conhecimento das consequências funcionais do defeito genético poderá propiciar o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas; 7) finalmente, a identificação de uma mutação genética é já importante para muitos doentes, no sentido de saberem porque têm pancreatite, ajudando além disso a família a planear decisões.

D – PANCREATITE CRÓNICA AUTO-IMUNE

A PC auto-imune representa um processo distinto de pancreatite crónica. O seu diagnóstico é importante porque se pensa que responde bem à corticoterapia oral. A PC auto-imune tem características histológicas, morfológicas e clínicas peculiares. Pode surgir isoladamente, ou associada à síndrome de Sjögren, à cirrose biliar primária, à colangite primária esclerosante e à doença inflamatória intestinal.

Recentemente foi reportado o perfil dos auto-anticorpos neste tipo de PC, registando-se a detecção de múltiplos auto-anticorpos em todos os doentes identificados, incluindo os anticorpos antinucleares, antilactoferrina, anti-anidrase carbónica II, factor reumatóide e anticorpos anti-músculo liso.

E – PANCREATITE CRÓNICA OBSTRUTIVA

Trata-se de uma forma morfológicamente distinta de PC, caracterizada por dilatação

ductular proximal a uma obstrução, atrofia das células acinares e fibrose difusa. Dentre as várias entidades associadas a este tipo de PC, incluem-se: sequelas de pancreatite aguda, trauma, tumor, pâncreas divisum e disfunção do esfíncter de Oddi.

Na disfunção do Oddi distinguem-se duas entidades: a estenose e a disquinésia. Cerca de 60% de doentes com “pancreatite idiopática recorrente” evidenciaram anomalias manométricas consistentes com disfunção do esfíncter de Oddi. Trata-se de uma importante área de investigação. Seja qual for a origem dessa disfunção, a esfíncteroplastia ou a esfínterectomia endoscópica oferecem alívio sintomático em alguns doentes.

F – PANCREATITE AGUDA SEVERA E RECORRENTE

Ainda que historicamente controversa, a associação ente a PA recorrente e a PC foi estabelecida com base em cuidadosos estudos clínico-patológicos, argumentos anatomopatológicos, ensaios experimentais no animal de laboratório e na pancreatite hereditária. Esta inicia-se sob a forma de PA recorrente.

Estudos clínicos evidenciaram que nem sempre é completa a recuperação de uma PA. Um subgrupo de doentes com PA alcoólica e recorrente desenvolve quadros de PC. Também, ainda que raramente, episódios recorrentes de PA, motivados por hiperlipidemia, podem culminar em PC.

4. CLÍNICA

A PC é variável na sua apresentação clínica. É útil dividir essa apresentação em quadro estádios:

ESTÁDIO I

Trata-se de um estágio pré-clínico, em que o doente não evidencia sintomas da doença, no entanto podem ser visíveis alterações características de pancreatite na TC ou na pancreatografia endoscópica.

ESTÁDIO II

Na apresentação inicial, ocorrem episódios agudos de pancreatite, que podem ser confundidos com uma simples PA. A severidade da recorrência pode ser ligeira ou severa. Neste estágio, podem surgir complicações. A doença tende a evoluir de episódios dolorosos intermitentes para dor moderada contínua, que pode induzir perda de peso. Esta fase pode durar anos. À medida que o tempo passa, as recidivas tornam-se menos severas. Ocasionalmente a doença progride, e o pâncreas torna-se

atrófico e não funcionante.

ESTÁDIO III

O doente desenvolve sintomas contínuos, sendo a dor a maior sequela. Nesta fase, pode tornar-se dependente de narcóticos, e evidencia sinais de insuficiência exócrina e endócrina.

ESTÁDIO IV

É o último estágio da doença, com atrofia do pâncreas, deficiência exócrina e endócrina, surgindo esteatorreia, perda de peso e diabetes mellitus. Nesta fase não acontecem episódios agudos, mas as complicações do processo podem ser dominantes.

A dor, a perda de peso, a insuficiência exócrina, a insuficiência endócrina e as complicações caracterizam clinicamente a doença.

DOR.

Um dos sintomas mais característicos da PC é a dor crônica intermitente. À medida que a doença progride, a dor pode tornar-se contínua ou intermitente, mas ocorre diariamente, impedindo a alimentação, o sono e o repouso. Para alguns doentes, o recurso ao álcool é a única forma de lidar com este sintoma.

A dor é profunda, localizada entre o epigastro e o umbigo. Em cerca de 50% dos casos, irradia em torno da cintura do doente, para o dorso ou para o ombro esquerdo. Ocasionalmente a dor é agravada com os alimentos. Pode aliviar na posição sentada ou com a “postura pancreática”, com flexão do dorso. É difícil distinguir a dor da PC da dor motivada por úlcera péptica.

A dor da PC pode resultar da infiltração inflamatória e compressão de filetes nervosos, ou da obstrução dos ductos por cálculos.

A dor muito severa pode ocorrer em doentes com alterações estruturais mínimas no pâncreas. Pode haver confusão com a dor biliar. Por outro lado, a avaliação da severidade da dor da PC pode ser difícil, dado que alguns doentes têm uma personalidade instável. Muitos estão dependentes do álcool ou de drogas, podendo viciar o rigor da avaliação.

PERDA DE PESO.

Em cerca de 75% dos doentes com PC ocorre emagrecimento variável, devido à redução na ingestão de alimentos, dado que precipitam ou agravam a dor. O doente pode emagrecer durante um episódio doloroso, recuperando mais tarde no período de remissão. Menos frequentemente, a perda de peso resulta de má absorção consequente à insuficiência pancreática. Uma situação de diabetes mal controlada poderá também, ainda que raramente, contribuir para a perda de peso.

INSUFICIÊNCIA EXÓCRINA.

Os sinais comuns de má digestão e perda de peso, a atrofia muscular, a carência vitamínica e a esteatorreia. Está é caracterizada pelo aumento na frequência, peso e volume das fezes, que se apresentam gordurosas e com mau cheiro.

A insuficiência exócrina é um sinal tardio, sendo necessária uma redução superior a 90% na secreção da lipase para surgir a esteatorreia. Mesmo assim, a digestão de hidratos de carbono não se encontra afectada, e a creotorreia é um evento raro na PC.

DEFICIÊNCIA ENDÓCRINA.

Não tem uma evolução paralela à insuficiência exócrina. Cerca de 20% dos doentes não desenvolvem diabetes mellitus, apesar de uma longa história de PC sintomática. Cerca de metade dos doentes com insuficiência endócrina podem ser equilibrados pela dieta e depois por antidiabéticos orais. A maioria dos doentes necessitam de insulina só nos últimos estádios da doença. A diabetes, contudo, é um sinal típico da pancreatite tropical não alcoólica.

COMPLICAÇÕES.

Mais de metade dos doentes com PC experimentam complicações na evolução do processo. O aspecto mais característico associado ao desenvolvimento de uma complicação, é o aumento da severidade da dor. Neste caso, há necessidade de procurar a eventual ocorrência de uma complicação. As complicações da PC são as seguintes:

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pancreatite crónica pode ser feito por critérios histológicos ou morfológicos, ou pela combinação da clínica, e dos achados morfológicos e funcionais.

COMPLICAÇÕES INTRA-PANCREÁTICAS DA PC	
Complicação	Clínica
<ul style="list-style-type: none">• PSEUDOQUISTO<ul style="list-style-type: none">Obstrução duodenalEstenose do ducto biliarTrombose da veia esplênicaAbcessoPerfuração para estômago/intestinoPerfuração para cavidade abdominalErosão de artéria• MASSA INFLAMATÓRIA DA CABEÇA DO PÂNCREAS<ul style="list-style-type: none">Obstrução duodenalEstenose do ducto biliar• ESTENOSE/ OCLUSÃO DO WIRSUNG<ul style="list-style-type: none">Insuficiência de secreçãoAtrofia pancreáticaHipertensão ductal• CARCINOMA PANCREÁTICO	<p>Vômito, emagrecimento, dor Icterícia, dor contínua, cólica Hipertensão portal segmentar - Febre, sepsis Cura espontânea Ascite Hemorragia, choque</p> <p>Vômito, emagrecimento, dor Icterícia, dor contínua, cólica</p> <p>Má digestão Má digestão Dor</p>

As anomalias funcionais, por si só, não são diagnósticas de PC porque estes testes não distinguem entre PC e insuficiência pancreática sem pancreatite.

O diagnóstico de PC severa com extensas calcificações e dilatações dos ductos, é simples. A dificuldade ocorre no diagnóstico de doentes com alterações precoces, ligeiras ou mínimas de pancreatite, nos que apresentam dor pancreática isolada, nos que tiveram recentemente um episódio de pancreatite aguda, e nas situações de diagnóstico diferencial com o cancro do pâncreas.

O teste “gold standard” seria a biópsia pancreática. No entanto, esta técnica não se realiza por rotina, por ser considerada agressiva, embora as taxas de complicação se situem entre 0.8-1.1%.

Na prática clínica, após a obtenção de uma apurada história clínica, utilizam-se usualmente os seguintes métodos de diagnóstico:

A- TESTES QUE ESTUDAM A ESTRUTURA

RX DO ABDÓMEN SEM PREPARAÇÃO.

Revela calcificações pancreáticas em 25-60% de casos de PC, assegurando desse modo o diagnóstico da doença. A presença de cálculos pode não significar a existência de insuficiência exócrina ou endócrina severa.

ULTRA-SONOGRAFIA (US).

É considerado um método de “screening”, com as seguintes vantagens: não invasivo, não utiliza radiações, barato e relativamente acessível.

Pode detectar características morfológicas de PC: lobulação nos bordos da glândula, dilatação e irregularidade do canal Wirsung, heterogeneidade do parênquima glandular, quisto(s) dentro da glândula, ou adjacente, calcificações.

Tem limitações determinadas por três ordens de factores: a obesidade prejudica a visão, bem como a presença de gases intestinais, além de ser um método dependente da experiência do operador.

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA (TC).

Tem a vantagem de poder ser standardizada, visualizando integralmente o pâncreas em virtualmente todos os exames. O problema real da TC reside no seu poder de resolução inferior ao da US, da CPRE e da Eco-endoscopia. É o exame mais sensível para detectar calcificações, é apurado na detecção da dilatação do Wirsung e pode definir o contorno irregular da glândula. No entanto, é fraca a sua capacidade na definição de alterações mínimas do parênquima ou dos ductos pancreáticos. Deste modo, nunca deve ser eliminada a hipótese de PC com base num estudo tomográfico normal.

CPRE.

É o exame estrutural mais universalmente utilizado na pancreatite crónica. De acordo com os critérios de Cambridge, propostos em 1984, consideram-se cinco graus na definição de um pancreatograma obtido por CPRE:

Normal

Equívoco: < 3 ramos ductulares anormais.

Ligeiro: > 3 ramos ductulares anormais.

Moderado: canal de Wirsung anormal + > 3 ramos colaterais anormais.

Severo: canal de Wirsung anormal, > 3 ramos colaterais anormais, + um ou mais dos seguintes achados: dilatação quística, obstrução do Wirsung, defeitos de preenchimento do Wirsung, dilatação severa ou irregularidade.

Há vários problemas com a CPRE no diagnóstico da PC:

É um exame invasivo e apresenta uma taxa de risco de pancreatite aguda entre 3-7%.

A opacificação inadequada dos ductos, sobretudo os secundários, ocorre em pelo menos 30% dos casos, comprometendo a definição das formas precoces de PC (Cambridge I e II).

Estenoses ou cálculos podem bloquear o canal de Wirsung e impedir a opacificação completa.

É um exame dispendioso.

Tem a vantagem de permitir terapêutica endoscópica e a avaliação de estenose papilar (mediante manometria do esfíncter de Oddi).

ECO-ENDOSCOPIA.

É provavelmente o melhor método para estudar a PC, no momento actual, desde que executado por um operador experiente. Tem a vantagem de poder utilizar transdutores de elevada frequência, e de ser posicionado no lúmen gastrointestinal eliminando-se desse modo o obstáculo que os gases intestinais representam. É presentemente o único método que permite examinar o parênquima pancreático em detalhe fino.

De acordo com os critérios de Lees-1996, os achados eco-endoscópicos de PC são os seguintes:

DUCTOS:

Irregularidade nas paredes dos ductos.

Ecogenicidade da parede dos ductos

Cálculos intraluminais

Dilatação do canal de Wirsung

Disrupção do Wirsung com formação de quistos.

Visualização de colaterais no corpo e na cauda.

PARÊNQUIMA:

Ausência de homogeneidade

Focos ecogénicos fortes

Acentuação da arquitetura lobular

Quistos/cavidades

Aumento da glândula.

A Eco-endoscopia tem a vantagem, sobre a US e a TC, de poder definir formas ligeiras de PC. A US e a TC são úteis no diagnóstico das formas avançadas de PC.

CPRM.

A colangiopancreatografia por ressonância magnética é a última conquista tecnológica no estudo das alterações estruturais da PC. Tem, sobre a CPRE e a Eco-endoscopia, a vantagem de ser um exame não invasivo. Nos estudos comparativos com a CPRE, revelou possuir menor sensibilidade, designadamente no tocante à visualização dos ductos colaterais secundários, pelo que pode não detectar formas ligeiras de PC.

Para aumentar a sua capacidade de resolução, alguns autores associam esta técnica à prova da secretina, agente que torna o sistema ductal pancreático mais proeminente. Outro avanço técnico consiste na possibilidade de reconstrução tridimensional das imagens obtidas. Trata-se de uma técnica promissora, se bem que ainda não suficientemente avaliada no estudo da PC.

B- TESTES QUE ESTUDAM A FUNÇÃO

Com o advento dos métodos de imagem, o papel dos estudos funcionais no diagnóstico da PC tornou-se complementar, não podendo competir com os exames imagiológicos pelas razões seguintes:

A manifestação clínica da insuficiência pancreática é usualmente um evento tardio no decurso da PC, quando > 90% do tecido glandular deixou de funcionar.

O teste da função pancreática mais sensível e apurado – prova da secretina /colecistoquinina –, é metodologicamente complicado e demorado, e o seu valor diagnóstico não é superior ao da CPRE.

Os testes não invasivos do estudo da função pancreática, facultam informação diagnóstica válida nos estádios avançados da PC, mas não evidenciam apuro suficiente nas formas ligeiras desta enfermidade.

No quadro seguinte, indicam-se os testes actualmente existentes para o estudo da função pancreática, anotando-se, de acordo com Malfertheiner et al. a respectiva sensibilidade e especificidade:

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de pancreatite crónica deve fazer-se sobretudo com as seguintes entidades:

Úlcera péptica

Doença do tracto biliar

TESTES DE FUNÇÃO PANCREÁTICA			
		Sensibilidade	Especificidade
FUNÇÃO EXÓCRINA		%	%
I - INVASIVOS			
Intubação com aspiração duodenal	Secretina-colecistoquinina ou ceruleína	≥ 90	› 90
Estimulação indirecta	Teste de Lundh	70-90	› 80
II - NÃO-INVASIVOS			
Testes orais	Pancreolauryl teste	70-85	75
	NBT-PABA teste	70-80	75
Testes nas fezes	Quimotripsina fecal	60-80	70
	Elastase fecal		
Nível enzimático sérico ↑ ou ↓	Isoamilase pancreática		
	Lipase pancreática	30-40	› 90
FUNÇÃO ENDÓCRINA			
Poli-peptídeo pancreático	Basal	30	
	Pós-secretina	70-80	80
Insulina	Basal	?	?
Glucagina	Pós-arginina	70-80	
Tolerância à glicose	Rastreio de diabetes		

Doença vascular mesentérica

Cancro do estômago

Tumor do pâncreas

7. TRATAMENTO

Os doentes com PC geralmente procuram cuidados médicos por um dos sintomas cardinais da doença ou por complicações. Os sintomas tipicamente referidos são, como já foi acentuado, a dor abdominal, a diarreia (esteatorreia), perda de peso e sintomas de diabetes mellitus (poliúria, polidipsia). As complicações da doença incluem o pseudoquisto, a obstrução do colédoco, a obstrução duodenal, a fistula do ducto pancreá-

tico, a trombose da veia esplênica, distúrbios da motilidade, carcinoma pancreático e complicações associadas ao abuso de álcool.

Os objectivos terapêuticos incluem a eliminação dos sintomas, a melhoria na qualidade de vida, a detecção e tratamento de complicações e o cuidado em evitar complicações relacionados com a terapêutica.

A – TRATAMENTO DA DOR

A dor é o sintoma mais comumente referido. O seu tratamento eficaz requer uma investigação cuidada relativamente à sua origem. De facto, os doentes com PC têm muitas possíveis causas de dor, de forma que a terapêutica deste sintoma deve ser individualizada. No quadro seguinte, explicitam-se as causas da dor na PC e as potenciais terapêuticas para a sua jugulação:

COMENTÁRIOS:

A) OPÇÕES TERAPÊUTICAS MÉDICAS

A cessação na ingestão de álcool reduz substancialmente a dor. O abuso de álcool acelera a progressão da doença e reduz a sobrevivência. A abstinência alcoólica deve acompanhar-se de eliminação do tabaco.

CAUSAS DA DOR NA PANCREATITE CRÔNICA (PC)	
Causa	Terapêutica potencial
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação aguda num quadro de PC 	Analgésicos Abstinência alcoólica Supressão da secreção pancreática
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação neural e perineural 	Analgésicos Bloqueio do plexo celíaco Esplancnicectomia Desinervação/ressecção cirúrgica
<ul style="list-style-type: none"> • Pressão elevada no pâncreas ou sistema ductal 	Analgésicos Abstinência alcoólica Supressão da secreção Descompressão cirúrgica dos ductos » endoscópica dos ductos Ressecção cirúrgica
<ul style="list-style-type: none"> • Pseudoquisto do pâncreas • Obstrução duodenal • Obstrução do colédoco • Enfarte esplênico • Gastroparésia • Carcinoma 	Drenagem cirúrgica, endoscópica ou percutânea Bypass cirúrgico Descompressão cirúrgica ou endoscópica Esplenectomia Procinéticos Ressecção cirúrgica Bloqueio do plexo celíaco

A analgesia é frequentemente requerida, devendo ser prescritos, inicialmente, fármacos não narcóticos (AINEs, acetaminofeno). Muitos doentes necessitam de agentes narcóticos, devendo ser facultados em primeiro lugar os menos potentes (por ex. tramadol). Em muitos casos há necessidade de prescrever narcóticos potentes, havendo um risco de dependência na ordem dos 25%. A associação de um antidepressivo tricíclico (que pode moderar a hiperalgesia visceral e aumentar o efeito do narcótico), ou a adição de gabapentim (para moderar a hiperalgesia visceral), são medidas benéficas.

Outras medidas terapêuticas convencionais é a administração de enzimas pancreáticas, que teriam a propriedade de reduzir a secreção pancreática. As doses de enzimas convencionais devem ser elevadas (designadamente oito cápsulas a cada refeição e ao deitar), e acompanhadas de frenação da secreção gástrica com inibidores da bomba de prótons. A terapêutica enzimática é especialmente recomendada em doentes com afectação dos pequenos ductos, sendo menos eficaz em doentes com lesão dos grandes ductos.

O octreótido, um análogo da hormona somatostatina, inibe a secreção pancreática e diminui os níveis de CCK. Num estudo recente, este fármaco, administrado na dose de 200 mg por via subcutânea, três vezes por dia, revelou-se superior ao placebo. São necessários mais estudos para confirmação desse benefício.

A ablação do plexo celíaco por via imagiológica ou eco-endoscópica parece melhorar a dor em 25-75% dos doentes. No entanto, os resultados a distância são desapontadores.

B) TERAPÊUTICA ENDOSCÓPICA

A esfínterotomia endoscópica do ducto pancreático com ou sem colocação de uma endoprótese e extracção dos cálculos do Wirsung, é uma técnica terapêutica cada vez mais utilizada na vigência de estenose ou litíase do ducto pancreático. Em mãos experimentadas, a taxa de sucesso técnico é superior a 90%, e a melhoria da dor ocorre em mais de 60%. No entanto, há que não olvidar as complicações eventuais do método (hemorragia, colangite, migração ou obturação da prótese), e a recorrência da dor em percentagens variáveis.

Recentemente surgiram na literatura registos de outro tipo de complicações, traduzidas em lesão dos ductos pancreáticos motivada pela prótese, bem como lesões parenquimatosas documentadas em eco-endoscopia. Apesar destas reservas, defende-se que a esfínterotomia endoscópica é teoricamente útil em doente com estenose preponderante do Wirsung ou com litíase que impede o fluxo pancreático. No momento actual, é difícil avaliar a real eficácia deste método, tendo em conta que não existem estudos randomizados e que a resposta à dor com administração de placebo atin-

ge, nestes doentes, cifras de 35-40%.

C) TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

As opções cirúrgicas para o tratamento da dor incluem métodos de drenagem ou a ressecção pancreática (método de Puestow modificado). Com este último método, várias séries evidenciam alívio da dor no pós-operatório imediato, em 70-80% dos doentes, com bons resultados a longo prazo na casa dos 50%. A descompressão cirúrgica tem piores resultados.

B – TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA EXÓCRINA

Os sintomas de má digestão são usualmente corrigidos ou melhorados com a administração de preparados enzimáticos pancreáticos, em altas doses. Para prevenir a degradação da lipase pelo ácido clorídrico, prescrevem-se concomitantemente inibidores H₂ ou da bomba de prótons. O controlo da diarreia e da perda de peso são mais facilmente logrados do que o controlo total da esteatorreia.

C – TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA ENDÓCRINA

Ao contrário da diabetes mellitus de tipo I, muitos doentes com PC têm uma inadequada secreção de insulina e inadequadas reservas de glucagonina. Podem, por isso, fazer crises graves de hipoglicémia quando são tratados com insulinoaterapia. Não pretender um controlo muito rigoroso da glicémia, é uma medida cautelar. A dose de insulina, nestes doentes, é usualmente mais baixa do que na diabetes tipo II, devido à inexistência de resistência à insulina. Nalguns doentes é possível controlar a diabetes com agentes antidiabéticos orais. Nos doentes com diabetes e hipertrigliceridemia, o controlo desta só é eficaz quando se consegue normalizar a glicémia, mediante insulinoaterapia.

D – TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

PSEUDOQUISTO

Nem todos os pseudoquistos requerem tratamento. É o caso dos pseudoquistos com menos de 5-6 cm de diâmetro, assintomáticos, os quais devem ser controlados periodicamente por US. Os pseudoquistos maiores ou sintomáticos, usualmente exigem tratamento.

A opção terapêutica depende das dimensões e da localização da formação, da incerteza quanto à natureza benigna do pseudoquisto e da experiência local. A descompressão cirúrgica é muito eficaz e tem bons resultados a longo prazo. Em centros com experiência, a drenagem percutânea e a descompressão endoscópica são alternativas terapêuticas válidas. Estas técnicas eliminam os pseudoquistos em mais de 90% dos casos, no entanto a recidiva tardia é relativamente elevada.

OBSTRUÇÃO DO COLÉDOCO

Ocorre em cerca de 30% dos doentes com PC, embora só em 5-10% se refiram sintomas de dor biliar, colestase ou colangite. As obstruções sintomáticas requerem descompressão cirúrgica ou endoscópica. A descompressão endoscópica com colocação de endoprótese é um tratamento útil a curto prazo, particularmente em situações de colangite.

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Ver quadro inserido nesta lição

8. PROGNÓSTICO

O prognóstico da PC alcoólica é em geral desfavorável. A maioria dos doentes ainda experimentam dor após mais de 10 anos da doença. Em geral, a cirurgia pancreática resultou em alívio da dor por períodos variáveis. A qualidade de vida destes doentes é má, com desemprego e reformas precoces frequentes. No doente com PC alcoólica, há uma redução significativa na sobrevida relacionada com o álcool, o tabaco, a cirrose, o carcinoma do pâncreas e a idade avançada no momento do diagnóstico. Menos de 25% das mortes são devidas directamente à pancreatite.

Em geral, o prognóstico da PC idiopática é menos sombrio do que o da PC alcoólica. A expectativa de vida é mais longa. O prognóstico da pancreatite tropical também é mais favorável.

REFERÊNCIAS

- Banks PA. *Acute and chronic pancreatitis*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998:809-862.
- Forsmark CE, Toskes PP. *Treatment of chronic pancreatitis*. In: Wolfe MM (Ed). *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:235-246.
- *Chronic Pancreatitis (Part 5)*. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MD et al (Eds). *The Pancreas*. Blackwell Science 1999:665-888.
- Testoni A, Tittobello A (Eds). *Endoscopy in pancreatic disease*. Mosby-Wolfe 1997.
- Freitas D. *Pancreatite Crônica*. In: Freitas D (Ed). *Temas de Gastroenterologia (2º vol.)* 1986:315-330.
- Freitas D, Leitão M (Eds). *Endoscopia Digestiva. Métodos de diagnóstico e terapêutica em Gastroenterologia*. Permanyer Portugal, 1994.
- Freitas D, Vilaça Ramos H, Cantante J et al. *Duodenofibrosopia, pancreatografia e colangiografia retrógrada. Primeiras observações*. Coimbra Medica 1973;XX(V):477-492.
- Rosa A, Pragana ML, Camacho E et al. *Pancreolauryl-teste no soro versus urina*. Rev. de Gastroenterol 1991;VIII:272-278.
- Carneiro Chaves FJZ. *A terapêutica da má absorção nas pancreatites crônicas. Problemas e controvérsias*. Rev. de Gastroenterol 1985;III(9):152-162.
- Van Dam J (Ed). *Recent advances in endoscopic ultrasonography*. Gastroint Endoscopy 2000;52(6-Suppl):S1-S55.
- Ammann RW. *The natural history of alcoholic chronic pancreatitis*. Intern Med. 2001 May;40(5):368-75.
- Kasmin FE, Siegel JH. *Endoscopic therapy for chronic pancreatitis*. Surg Clin North Am. 2001 Apr;81(2):421-30.
- Pitchumoni CS. *Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions*. Surg Clin North Am. 2001 Apr;81(2):379-90.
- Ebert M, Schandl L, Schmid RM. *Differentiation of chronic pancreatitis from pancreatic cancer: recent advances in molecular diagnosis*. Dig Dis. 2001;19(1):32-6.
- Howell JG, Johnson LW, Sehon JK, Lee WC. *Surgical management for chronic pancreatitis*. Am Surg. 2001 May;67(5):487-90.
- Lohr M, Muller P, Mora J, et al. *p53 and K-ras mutations in pancreatic juice samples from patients with chronic pancreatitis*. Gastrointest Endosc. 2001 Jun;53(7):734-43.
- Massucco P, Calgaro M, Bertolino F, et al. *Outcome of surgical treatment for chronic calcifying pancreatitis*. Pancreas. 2001 May;22(4):378-82.
- Gunkel U, Bitterlich N, Keim V. *Value of combinations of pancreatic function tests to predict mild or moderate chronic pancreatitis*. Z Gastroenterol. 2001 Mar;39(3):207-11.
- Quilliot D, Dousset B, Guerci B, et al. *Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis*. Pancreas. 2001 Apr;22(3):299-306.
- Queneau PE, Adessi GL, Thibault P, Cleau D, Heyd B, Mantion G, Carayon P. *Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice*. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(3):700-4.
- Hwang TL, Chen HM, Chen MF. *Surgery for chronic obstructive pancreatitis: comparison of end-to-side pancreaticojejunostomy with pancreaticoduodenectomy*. Hepatogastroenterology. 2001 Jan-Feb;48(37):270-2.
- Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Ragues O, Quere I, Ferec C. *Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis*. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):1061-4.
- Witt H, Hennies HC, Becker M. *SPINK1 mutations in chronic pancreatitis*. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):1060-1.
- Schlosser W, Slech M, Gorlich J, Beger HG. *Common bile duct stenosis in complicated chronic pancreatitis*. Scand J Gastroenterol. 2001 Feb;36(2):214-9.
- Cowles RA, Eckhauser FE, Knol JA. *Hereditary chronic pancreatitis: implications for surgical treatment and follow-up*. Am Surg. 2001 Feb;67(2):182-7.
- Conwell DL, Vargo JJ, Zuccaro G, et al. *Role of differential neuroaxial blockade in the evaluation and management of pain in chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):431-6.
- Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. *Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience*. Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):409-16.
- Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, et al. *The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers*. Gastrointest Endosc. 2001 Mar;53(3):294-9.
- Bhasin DK, Poddar U. *Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy*. Gastrointest Endosc. 2000 Oct;52(4):586-7.
- Etemad B, Whitcomb DC. *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments*. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):682-707.
- Brand B, Kahl M, Sidhu S, et al. *Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis*. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3428-38.
- Truninger K, Kock J, Wirth HP, et al. *Trypsinogen gene mutations in patients with chronic or recurrent acute pancreatitis*. Pancreas. 2001 Jan;22(1):18-23.
- Pitchumoni CS. *Does cigarette smoking cause chronic pancreatitis?* J Clin Gastroenterol. 2000 Dec;31(4):274-5.
- Kimura S, Okabayashi Y, Inushima K, Kochi T, Yutsudo Y, Kasuga M. *Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms in Japanese patients with alcohol-induced chronic pancreatitis*. Dig Dis Sci. 2000 Oct;45(10):2013-7.
- Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. *Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis*. Gastroenterology. 2000 Nov;119(5):1324-32.
- Sakorafas GH, Sarr MG. *Changing trends in operations for chronic pancreatitis: a 22-year experience*. Eur J Surg. 2000 Aug;166(8):633-7.
- De las Heras Castano G, Garcia de la Paz A, Fernandez MD, Fernandez Forcelledo JL. *Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis*. Rev Esp Enferm Dig. 2000 Jun;92(6):375-85.
- Pfutzer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis*. Gastroenterology. 2000 Sep;119(3):615-23.
- Pezzilli R, Talamini G, Gullo L. *Behaviour of serum pancreatic enzymes in chronic pancreatitis*. Dig Liver Dis. 2000 Apr;32(3):233-7.
- Imoto M, DiMaggio EP. *Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis*. Pancreas. 2000 Aug;21(2):115-9.
- Di Sebastiano P, di Mola FF, Di Febbo C, et al. *Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis*. Gut. 2000 Sep;47(3):423-8.
- Teich N, Ockenga J, Hoffmeister A, Manns M, Mossner J, Keim V. *Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation*. Gastroenterology. 2000 Aug;119(2):461-5.
- Forsmark CE. *The diagnosis of chronic pancreatitis*. Gastrointest Endosc. 2000 Aug;52(2):293-8.
- Ockenga J, Jacobs R, Kemper A, et al. *Lymphocyte subsets and cellular immunity in patients with chronic pancreatitis*. Digestion. 2000;62(1):14-21.
- Slesak B, Harlozinska-Szymrka A, Knast W, et al. *Tissue polypeptide specific antigen (TPS), a marker for differentiation between pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. A comparative study with CA 19-9*. Cancer. 2000 Jul 1;89(1):83-8.
- Farnbacher MJ, Rabenstein T, Ell C, et al. *In endoscopic drainage of common bile duct stenoses in chronic pancreatitis up-to-date?* Am J Gastroenterol. 2000 Jun;95(6):1466-71.
- Whitcomb DC. *Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):531-47.
- Boerma D, Huibregtse K, Gulik TM, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. *Long-term outcome of endoscopic stent placement for chronic pancreatitis associated with pancreas divisum*. Endoscopy. 2000 Jun;32(6):452-6.
- Sakorafas GH, Farnell MB, Farley DR, et al. *Long-term results after surgery for chronic pancreatitis*. Int J Pancreatol. 2000 Apr;27(2):131-42.
- Cappelliez O, Delhaye M, Deviere J, et al. *Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation*. Radiology. 2000 May;215(2):358-64.
- Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, et al. *Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation*. Radiology. 2000 Mar;214(3):849-55.

- **Kommann M, Ishiwata T, Maruyama H, Beger HG, Korc M.** Coexpression of FAS and FAS-ligand in chronic pancreatitis: correlation with apoptosis. *Pancreas*. 2000 Mar;20(2):123-8.
- **Beger HG, Gansauge F, Mayer JM.** The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: when friends turn into enemies. *Gastroenterology*. 2000 Mar;118(3):626-9.
- **Saurer L, Reber P, Schaffner T, et al.** Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):356-67.
- **Talamini G, Bassi C.** The "natural" history of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000 Jan;118(1):235-7.
- **Chen JM, Raguene O, Ferenc C, et al.** The A16V signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999 Dec;117(6):1508-9.
- **Pfutzer RH, Whitcomb DC.** Trypsinogen mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999 Dec;117(6):1507-8.
- **Blackstone MO.** Pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999 Oct;117(4):1026-8.
- **Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al.** Early detection of pancreatic cancer following the diagnosis of chronic pancreatitis. *Digestion*. 1999 Nov-Dec;60(6):554-61.
- **Ruzicka M, Konecna D, Jordankova E.** Portal hypertension as a complication of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jul-Aug;46(28):2582-4.
- **Lucas CE, McIntosh B, Paley D, Ledgerwood AM, Vlahos A.** Surgical decompression of ductal obstruction in patients with chronic pancreatitis. *Surgery*. 1999 Oct;126(4):790-5.
- **Apte MV, Keogh GW, Wilson JS.** Chronic pancreatitis: complications and management. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Oct;29(3):225-40.
- **Jakobs R, Riemann JF.** The role of endoscopy in acute recurrent and chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):783-800.
- **Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleja A.** Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):695-707.
- **Greenberger NJ.** Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):687-93.
- **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG.** Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):673-85.
- **Elsen GM, Zubarik R.** Disease-specific outcomes assessment for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1999 Oct;9(4):717-30.
- **Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al.** Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999 Jul;44(7):1303-11.
- **Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T.** Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):913-44.
- **Norton ID, Petersen BT.** Interventional treatment of acute and chronic pancreatitis. *Endoscopic procedures*. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):895-911.
- **Wong GY, Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG.** Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of neural blocks and neurotomy. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):873-93.
- **Layor P, DiMaggio EP.** Early and late onset in idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Different clinical courses. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):847-60.
- **Clain JE, Pearson RK.** Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):829-45.
- **Lankisch PG.** Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):815-27.
- **Kloppel G.** Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view. *Surg Clin North Am*. 1999 Aug;79(4):801-14.
- **Blumrier D, Graf R, Frick TW.** New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1999 Jun;25(3):252-3.
- **Ammann RW, Heltz PU, Kloppel G.** The "two-hit" pathogenetic concept of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 1999 Jun;25(3):251.
- **Adamek HE, Jakobs R, Buttman A, Adamek MU, Schneider AR, Riemann JF.** Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut*. 1999 Sep;45(3):402-5.
- **Whitcomb DC.** Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut*. 1999 Sep;45(3):317-22.
- **Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Olesky D, et al.** The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2135-40.
- **Riker A, Bartlett D.** Pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis: a case report and literature review. *Hepatogastroenterology*. 1999 May-Jun;46(27):2005-10.
- **Dill JE.** Chronic pancreatitis and endoscopic US: diagnosis, etiology or both? *Gastrointest Endosc*. 1999 Aug;50(2):303-4.
- **Creighton J, Lyall R, Wilson DJ, Curtis A, Chamley R.** Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis. *Lancet*. 1999 Jul 3;354(9172):42-3.
- **Hastier P, Buckley JM, Peten EP, Dumas R, Delmont J.** Long term treatment of biliary stricture due to chronic pancreatitis with a metallic stent. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1947-8.
- **Bhutani MS.** Endoscopic ultrasonography: changes of chronic pancreatitis in asymptomatic and symptomatic alcoholic patients. *J Ultrasound Med*. 1999 Jul;18(7):455-62.
- **Wildier-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S.** Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1107-16.
- **Hoshina K, Kimura W, Ishiguro T, et al.** Three generations of hereditary chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1999 Mar-Apr;46(26):1192-8.
- **Margulies C, Siqueira ES, Silverman WB, et al.** The effect of endoscopic sphincterotomy on acute and chronic complications of biliary endoprostheses. *Gastrointest Endosc*. 1999 Jun;49(6):716-9.
- **Gullo L.** Faecal elastase 1 in chronic pancreatitis. *Gut*. 1999 Feb;44(2):291-2.
- **Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al.** Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1253-60.
- **Uhl W, Anghelopoulos SE, Friess H, Buchler MW.** The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion*. 1999;60 Suppl 2:23-31.
- **Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G.** A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):900-5.
- **Stevens PD, Lightdale CJ.** Managing chronic pancreatitis pain: a block in time. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):872-4.
- **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Grover H, et al.** Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Mar;94(3):790-4.
- **Carr-Locke DL.** Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 1999 Mar;49(3 Pt 2):S77-80.
- **Imrie CW, Menezes N, Carter CR.** Diagnosis of chronic pancreatitis and newer aspects of pain control. *Digestion*. 1999;60 Suppl 1:111-3.
- **Kataoka K, Hosoda M, Yasuda H, Sakagami J, Kato M, Kashima K.** Assessment of exocrine pancreatic dysfunction in chronic pancreatitis. *Digestion*. 1999;60 Suppl 1:86-92.
- **Teich N, Mossner J, Keim V.** Screening for mutations of the cationic trypsinogen gene: are they of relevance in chronic alcoholic pancreatitis? *Gut*. 1999 Mar;44(3):413-6.
- **Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R.** Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999 Jan;44(1):210-3.
- **Wakabayashi T, Hayakawa Y, et al.** Diagnostic value of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis based on the new criteria proposed by the Japan Pancreas Society in 1995: comparison with the criteria proposed by the Japanese Society of Gastroenterology in 1983. *Pancreas*. 1999 Jan;18(1):13-20.

SECÇÃO VI - PÂNCREAS

CAPÍTULO XXXVI

TUMORES DO PÂNCREAS

1. Tumores Exócrinos
2. Tumores Endócrinos

1. TUMORES DO PÂNCREAS EXÓCRINO

De acordo com a recente classificação da OMS, os tumores exócrinos do pâncreas, quase todos de origem epitelial, distribuem-se nos seguintes grupos:

A – Benignos

- Cistadenoma seroso
- Cistadenoma mucinoso
- Adenoma intraductal papilar-mucinoso
- Teratoma

B – Borderline (potencial maligno incerto)

- Tumor quístico mucinoso com displasia moderada
- Tumor intraductal papilar-mucinoso com displasia
- Tumor sólido pseudo-papilar

C – Malignos

- Displasia severa ductal – carcinoma in situ
- Adenocarcinoma ductal
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma em anel
 - Carcinoma adenoescamoso
 - Carcinoma indiferenciado
 - Carcinoma misto ductal-endócrino
- Cistadenocarcinoma seroso
- Cistadenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma intraductal papilar-mucinoso
- Carcinoma de células acinares
- Pancreatoblastoma
- Carcinoma sólido pseudopapilar

COMENTÁRIOS

O adenocarcinoma ductal, com as suas variantes compreende mais de 90% de todos os tumores exócrinos pancreáticos.

A maioria dos tumores quísticos serosos são benignos. Podem ser microcísticos ou oligocísticos. Os primeiros ocorrem quase exclusivamente em mulheres idosas, compreendem cerca de 1% dos tumores exócrinos pancreáticos, e cerca de 4-10% de todas as lesões quísticas do pâncreas. Dois terços localizam-se no corpo ou cauda do pâncreas, com dimensões de 6-11 cm. As formas oligocísticas afectam ambos os sexos.

Os tumores quísticos mucinosos podem ser adenomas, lesões borderline ou carcinomas. Compreendem cerca de 1% dos tumores exócrinos pancreáticos. Ocorrem na mulher de meia idade e localizam-se usualmente na cauda do pâncreas. São habitualmente grandes (2-30 cm) e consistem em quistos únicos ou múltiplos, que em regra não comunicam com o ducto pancreático. Os marcadores CEA e CA 19.9 podem ser detectados no fluido quístico em níveis elevados. A excisão completa do tumor determina uma evolução favorável em mais de 50% dos casos.

Os tumores intraductais papilar-mucinosos, afectam ambos os sexos, usualmente na década dos 60 anos. Os sintomas lembram os da pancreatite. O ducto principal encontra-se ectasiado ou mesmo quístico, e o pâncreas restante evidencia aspectos de pancreatite crónica obstrutiva. À semelhança dos tumores quísticos mucinosos, a linha de evolução destes tumores parece ser a de adenoma-carcinoma. Em cerca de 10-20% dos casos, o tumor é invasivo, com ou sem metástases. O prognóstico em geral é bom, após ressecção cirúrgica.

O tumor sólido pseudo-papilar comporta-se na maioria dos casos de forma benigna e ocorre na mulher jovem. Clinicamente os doentes são assintomáticos ou queixam-se de desconforto abdominal. O tumor apresenta-se como uma massa, de 3-20 cm de diâmetro, localizada em qualquer zona do pâncreas.

O carcinoma de células acinares ocorre preponderantemente na 5^a-7^a década da vida, com relação homem:mulher de 2:1. Muitos doentes apresentam clinicamente metástases a distância de um carcinoma oculto. Este tumor presumivelmente liberta lipase que pode originar focos de necrose subcutânea, poliartralgias e eosinofilia. As suas dimensões variam de 2-16 cm, localizando-se em qualquer área do pâncreas.

Os pancreatoblastomas são raros e ocorrem sobretudo em crianças, com idades entre 1-8 anos. Se o tumor se encontra bem encapsulado, a sua exérese cirúrgica completa é seguida de bom prognóstico.

CANCRO DO PÂNCREAS (Adenocarcinoma ductal)

1 – EPIDEMIOLOGIA

O cancro do pâncreas (CP) é a quinta ou sexta causa de morte por cancro nos Estados Unidos da América, representando 5.2% da mortalidade por cancro no homem e 5.4% na mulher. No Reino Unido, o CP representa 3% de todos os cancros, e 5% de todas as mortes por cancro. Nos últimos 70 anos, a mortalidade ajustada à idade triplicou nos estados Unidos, na Europa e no Japão, por razões ainda não cabalmente identificadas.

O CP ocorre mais frequentemente no homem do que na mulher, sendo essa relação de 2:1, aproximadamente. Esse rácio difere contudo de acordo com a raça do doente.

A incidência do CP aumenta com a idade. Cerca de 80% dos casos acontecem em doentes com idade entre 60-80 anos. Menos de 2% dos casos ocorrem antes dos 40 anos.

As taxas de incidência mais baixas registam-se em zonas da Índia, Kuwait e Singapura (0.7-2.1/100.000 habitantes). As mais elevadas encontram-se nos Estados Unidos da América, na Europa e na Nova Zelândia (12-20/100.000 habitantes).

Em certos credos religiosos a incidência de CP é mais elevada do que noutros (por exemplo judeus v. mormons), provavelmente em consequência dos estilos de vida (hábitos dietéticos sobretudo). É pouco claro o papel desempenhado pelo estracto sócio-económico, bem como pela área de residência (urbana v. rural).

2 – FACTORES DE RISCO

A – De ordem não genética

Idade.

É indubitavelmente o mais potente factor de risco conhecido. O CP é cerca de 20 vezes mais comum em pacientes com mais de 50 anos de idade.

Sexo.

Relação homem:mulher de 2:1, aproximadamente.

Raça.

Relação raça negra:banca, 1.5:1, provavelmente pelas diferenças encontradas no tocante ao metabolismo da nicotina e na susceptibilidade aos carcinogénios do tabaco.

Dieta.

Teriam maior risco as dietas com elevado teor lipídico e calórico, e menos risco as que incluem frutos frescos, vegetais e fibras. O café não é geralmente considerado factor de risco.

Tabaco.

Está demonstrado que representa um factor de risco indiscutível. Postula-se um efeito directo organo-específico de N-nitrosaminas do tabaco, ou a secreção destas na

bílis, refluindo depois para o canal pancreático.

Pancreatite crónica.

Em estudos de coortes ou casos-controlo, foi evidenciado que a pancreatite crónica alcoólica constitui um factor de risco, embora explique só 3 a 4% dos casos de CP. A pancreatite hereditária apresenta um risco muito mais elevado, estimando-se um risco cumulativo de 40% se o doente atinge os 70 anos de idade. A idade de início do CP em doentes com pancreatite crónica é de 1-2 décadas mais cedo do que a idade média de início na população global.

Diabetes mellitus.

Um estudo de meta-análise recente revelou que esta afecção deve ser considerada factor de risco de CP. É mais provável, porém, que a diabetes seja secundária ao tumor pancreático.

Profissão.

A exposição ocupacional a carcinogénios ainda não identificados, representaria um outro factor de risco.

B – De ordem genética

Cerca de 10% dos doentes com CP evidenciam anomalias genéticas. São as seguintes

Doença	Cromossoma anómalo
• Pancreatite hereditária	7q35
• Fibrose quística	7q31
• CP familiar	?
• BrCa2	13
• Ca hereditário do cólon	2, 3
• FAP (polipose adenomatosa familiar)	5q12-21
• Síndrome de Li-Fraumeni	17p13.1
• Síndrome de Peutz-Jeghers	19p
• Ataxia-telangiectasia	11q
• Síndrome de melanoma maligno atípico familiar	9p21

as doenças hereditárias com risco aumentado de CP:

A etiologia do cancro do pâncreas ainda não se encontra decifrada. Com os avanços da biologia molecular, será possível identificar outras possíveis alterações genéticas que conduzam a um melhor conhecimento dos factores envolvidos na carcinogénese pancreática, e à identificação de métodos de prevenção da doença. Um esquema sumário da etiologia do CP, é o representado na figura seguinte:



3 – PATOMORFOLOGIA

Como se referiu, o adenocarcinoma do pâncreas compreende mais de 90% dos tumores pancreáticos.

60-70% dos câncros do pâncreas (CP) localizam-se na porção cefálica da glândula, obstruindo o colédoco, invadindo com frequência o duodeno e originando fenômenos de pancreatite crônica obstrutiva.

Histologicamente podem aparecer bem diferenciados, moderadamente diferenciados ou indiferenciados.

Como marcadores imunocitoquímicos desta neoplasia, utilizam-se mais frequentemente o CA 19.9, o CEA, o Du-PAN Z e o Span1.

Os adenocarcinomas ductais evidenciam rápida extensão intra e extrapancreática. No parênquima pancreático infiltram o tecido acinar e podem estender-se ao longo dos ductos. Em 15-40% há focos multicêntricos intraductais. A invasão extra-pancreática envolve em primeiro lugar o espaço retroperitoneal, com infiltração para o tecido adiposo, espaços perineurais e canais linfáticos. Em fase mais avançada ocorre invasão das veias. Por isso, a disseminação linfática precede, habitualmente, a disseminação hematogênea. Nos carcinomas do corpo e da cauda, porque são usualmente mais tardiamente detectados, a extensão local e as metástases são regra geral mais proeminentes, incluindo o envolvimento do fígado, peritôneu, baço, estômago e suprarenal.

esquerda.

As metástases hematogêneas acontecem para o fígado, pulmões, suprarenais, rim, esqueleto, cérebro e pele.

Começam a ser crescentemente identificados os eventos biológicos moleculares que concorrem para o desenvolvimento, extensão local e disseminação a distância do CP. Os principais eventos biomoleculares até agora encontrados respeitam os seguintes factores:

Factores de crescimento e seus receptores

Família dos receptores do factor de crescimento epidérmico (EGFR, TGF α , anfiregulina, betacelulina, epiregulina, HER2, HER3, HR4);

Factor de crescimento hepatocitário (HGF) e receptor MET;

Factor de transformação do crescimento da família Beta (TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3);

Factor de crescimento fibroblástico (FGF) e respectivos receptores (FGF 1-9).

Oncogenes

K-ras

Genes de supressão tumoral

p53

p16

SMAD4

Instabilidade de microsatélites

Genes de reparação hMSH2, hMLH1, hPMS1 e hPMS2.

Metaloproteinases da matriz extracelular

Colagenases (MMP1 e MMP8), gelatinases MMP2 e MMP9) e stromelisinases (MMP3, MMP10 e MMP11);

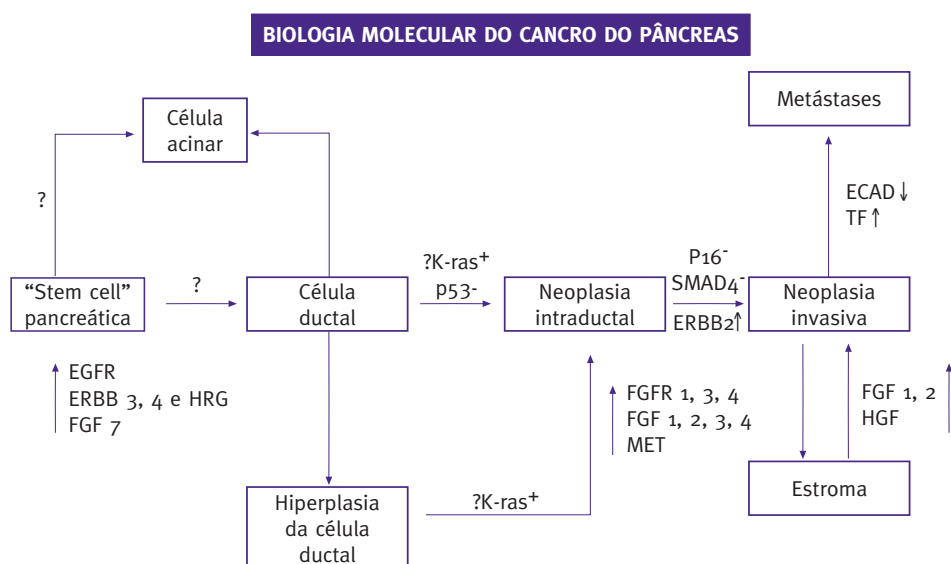
Inibidores das metaloproteinases (TIMPs).

Citocinas

Sistema de coagulação

Factor tissular (T'F)

No quadro seguinte, indicam-se os principais eventos biomoleculares postulados no desenvolvimento do cancro do pâncreas:



4 – CLÍNICA

A – SINTOMAS PRINCIPAIS

Dor abdominal
Icterícia
Icterícia e dor
Perda de peso
Metástases

Sintomas menos comuns

Depressão
Pancreatite
Doença tromboembólica
Diabetes mellitus
Artrite
Necrose gorda subcutânea

COMENTÁRIOS

Os sintomas não são suficientemente específicos para permitir o diagnóstico seguro sem o suporte laboratorial, imagiológico ou histopatológico. Infelizmente na maioria

dos doentes os sintomas desenvolvem-se numa fase tardia, não viabilizando uma terapêutica curativa.

A dor abdominal aparece em dois terços dos doentes com CP. A dor iniciou-se regra geral 2-3 meses antes da consulta médica. É usualmente epigástrica e constante. Embora inicialmente discreta, aumenta em severidade até atingir grande intensidade. A dor não tem habitualmente relação com as refeições, podendo nalguns casos aumentar com a ingestão de alimentos. Não há relação com os movimentos intestinais. A irradiação para a direita ou esquerda, sugere envolvimento da cabeça ou cauda do pâncreas, respectivamente. Nalguns doentes há irradiação posterior, e algum alívio com a posição sentada ou com a flexão do tronco para as pernas.

A icterícia ocorre em cerca de metade dos doentes com CP. Pode surgir sem dor, mas muitos doentes apresentam icterícia com dor abdominal ou dorsolombar, neste caso por envolvimento retroperitoneal do tumor. Usualmente a icterícia resulta da compressão do colédoco pela formação tumoral. Em cerca de 10% dos casos, a icterícia é devida a metástases linfáticas para os gânglios periportais.

Cerca de 80% dos doentes com CP têm perda de peso significativa e muitas vezes rápida. Frequentemente, na doença avançada, a perda de peso é devida a anorexia. Menos frequentemente, resulta de um processo de esteatorreia, devida a oclusão maligna do canal de Wirsung, que induz má digestão e má absorção.

A depressão ocorre frequentemente no cancro avançado. No entanto, pode ser um dos sintomas de apresentação clínica inicial.

Um pequeno número de doentes com adenocarcinoma ductal apresentam episódios típicos de pancreatite aguda. No idoso ou em doentes de risco sem explicação para o desenvolvimento de um quadro de pancreatite, deve ser considerada a possibilidade de CP.

Alguns doentes apresentam quadros de doença venosa tromboembólica, usualmente múltiplos e em locais pouco habituais. É a chamada síndrome de Trousseau, mais comum em doentes com tumores localizados no corpo ou na cauda do pâncreas. Esta síndrome não é específica do CP, podendo surgir em adenocarcinomas de outras origens.

Ocasionalmente, o início súbito de diabetes num doente idoso pode assinalar o desenvolvimento de um CP.

Infrequentemente, os doentes com CP apresentam as articulações dolorosas e tumefactas, com nódulos sensíveis subcutâneos, designadamente nos membros inferiores.

São resultado de processos de necrose gorda subcutânea, que surge sobretudo em carcinomas de tipo acinar, produtores de lipase.

B – EXAME FÍSICO

No exame geral pode haver evidência de perda de peso, icterícia ou linfadenopatias. Não há usualmente sinais de doença hepática crônica.

No exame físico do abdômen pode palpar-se uma vesícula dilatada (sinal de Courvoisier), que sugere uma obstrução distal do colédoco.

Na maioria dos doentes com dor, há hipersensibilidade à palpação epigástrica profunda. Nalguns doentes palpa-se uma discreta massa, que traduz a presença de tumor. No entanto, mais frequentemente o que se palpa é um fígado aumentado por metástases.

Menos frequentemente pode existir esplenomegália, devida a trombose da veia esplênica com hipertensão portal localizada.

Pode desenvolver-se ascite, por infiltração tumoral da porta hepatis ou por carcinomatose peritoneal.

A artrite, a necrose lipídica subcutânea ou a trombose venosa profunda ocorrem infrequentemente no CP.

5 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de cancro do pâncreas exige o recurso a vários tipos de exames complementares, após elaboração de uma história clínica cuidada, que pode facultar dados sugestivos importantes.

No âmbito dos exames complementares, abordaremos o interesse clínico dos marcadores tumorais e dos estudos imagiológicos, complementados, se necessário com exames morfológicos (biópsia e citologia).

A – MARCADORES TUMORAIS

Não existem, infelizmente marcadores tumorais específicos de cancro e específicos de órgão.

No âmbito do cancro do pâncreas (CP), têm sido estudados vários tipos de testes serológicos: (1) estruturas glicoproteicas derivadas das mucinas (2) glicoproteínas

oncofetais; (3) antígenos de células epiteliais de superfície; (4) enzimas e (5) hormonas.

Estes marcadores tumorais visam atingir os seguintes objectivos: (1) rastreio de populações assintomáticas; (2) contribuição para o diagnóstico de CP em doentes sintomáticos; (3) estadiamento da doença antes do tratamento; (4) monitorização da evolução da doença, particularmente após ressecção cirúrgica ou quimioterapia.

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE MARCADORES TUMORAIS NO CANCRO DO PÂNCREAS		
Marcador Tumoral	Sensibilidade %	Especificidade %
• Mucinas		
CA 19.9	70-90	68-97
CA 50	60-96	58-99
CA 242	57-81	79-91
DU-PAN-2	38-76	59-66
Span-1	72-93	75-85
CAM 17.1	78-91	76-92
CA-195	76	53
CAR-3	44	?
CA-125	45-59	76-94
B 72.3	34-74	89
TKH 2	40	?
CA 494	90	91
• Antígenos oncofetais		
CEA	30-92	58-95
POA	72-81	84-86
EPM-1	?	?
• Enzimas		
Elastase 1	35-72	60-82
Galactotransferase II	67	98

A sensibilidade e a especificidade dos múltiplos marcadores tumorais até agora ensaiados, encontram-se definidas no quadro seguinte:

As conclusões práticas a extrair dos resultados até agora obtidos no cancro do pâncreas com marcadores tumorais, são as seguintes:

Tem interesse clínico o seu estudo em doentes não ictéricos, com dor abdominal alta não explicada ou perda de peso;

Devem ser solicitados em doentes com massa ou quisto pancreático. Neste último caso, alguns marcadores têm evidenciado utilidade quando analisados no fluido quístico, para a definição da natureza benigna ou maligna da lesão (o CEA e o CA125 evidenciaram possuir um bom potencial discriminativo).

Devem ser estudados com intuítos de monitorização após ressecção cirúrgica ou quimioterapia;

Não são suficientemente específicos para o rastreio de indivíduos assintomáticos; Têm escasso interesse no estudo das situações de icterícia;

O CA 19.9 é o marcador tumoral mais utilizado. A sensibilidade e especificidade variam de acordo com os níveis de “cutoff” utilizados. Para um “cutoff” de 15 U/ml, a sensibilidade e a especificidade são de, respectivamente, 92% e 60%. Para um “cutoff” de 1000 U/ml, essas percentagens seriam de 40% e 99%, respectivamente.

B – EXAMES IMAGIOLÓGICOS

1. NÃO INVASIVOS

Ultrasonografia (US)

É usualmente o primeiro exame a realizar na suspeita de CP.

Tem uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 95% no diagnóstico deste tumor.

Pode detectar tumores pequenos (± 1 cm), se existe diferença adequada de ecogenicidade entre o tecido neoplásico e o tecido pancreático.

Complementada com técnica Doppler, a US pode avaliar o envolvimento locoregional de vasos.

A US não é útil no estadiamento do tumor. Detecta com dificuldade o envolvimento peripancreático e mesentérico, bem como a infiltração duodenal, gastrointestinal e do cólon.

É um exame operador-dependente, e prejudicado pela obesidade ou gases gastrointestinais.

Tomografia computadorizada (TC)

Tem uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 95% no diagnóstico do CP. Detecta com facilidade lesões superiores a 2 cm.

Para efeitos de diagnóstico, a TC é solicitada habitualmente após a US. Se existe icterícia, pode ser solicitada após US + CPRE.

Tem um importante papel no estadiamento do processo tumoral, porque visualiza toda a glândula pancreática e facultar informações sobre a ressecabilidade cirúrgica da lesão (adenopatias, metástases hepáticas e envolvimento vascular).

O estadiamento ganglionar pela TC é ainda inapropriado, obtendo-se melhores resultados com a eco-endoscopia.

Um diagnóstico de irresssecabilidade com base na informação da TC é altamente fidedigno. Porém, um diagnóstico de ressecabilidade é problemático, na medida

em que a taxa de falsos negativos é significativa, particularmente o que respeita às metástases hepáticas.

Ressonância magnética (RM)

As novas técnicas de RM evidenciam grande potencialidade na avaliação das doenças pancreáticas. A melhor aplicação da RM, no tocante ao CP, inclui: exame de doentes com função renal diminuída ou alergia aos agentes de contraste iodados; detecção de pequenos tumores; determinação da localização do tumor para biópsia dirigida; avaliação de envolvimento vascular; detecção e caracterização de lesões hepáticas associadas.

A aplicação desta tecnologia melhorou com o advento da colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), que tem um importante papel no estudo da icterícia obstrutiva. A CPRM faculta informações muito úteis sobre o parênquima hepático e pancreático, bem como dos ductos biliopancreáticos, quando estes se encontram dilatados, sem necessidade de utilização de agentes de contraste. Trata-se de uma tecnologia muito promissora.

2. EXAMES INVASIVOS

CPRE

A colangiotancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) desempenha actualmente um importante papel no diagnóstico do CP, porque evidencia elevada sensibilidade (94%) e especificidade (97-100%).

Objectivo primário da CPRE é o exame do duodeno e da região periampular, e a opacificação dos ductos biliares e pancreáticos, para confirmar o diagnóstico de estenose neoplásica e estabelecer a sua origem e extensão.

Na presença de CP, o envolvimento do colédoco é o sinal mais típico detectado na CPRE. A ocorrência simultânea de estenoses irregulares nos ductos pancreático e biliar origina o aparecimento de um sinal característico, o “double duct sign”.

O canal de Wirsung pode estar totalmente obstruído ou irregularmente estenosado, sem sinais de ductos secundários a nível da estenose, um dos importantes achados no diagnóstico diferencial com a pancreatite crónica.

O estudo por CPRE permite, complementarmente, a obtenção de biópsias dirigidas ou de células para estudo citológico (obtidas directamente da lesão, por esfregaço ou escova, ou visualizadas nos fluidos pancreático e biliar).

O advento de colangioscópios e pancreatoscópios miniaturizados, introduzidos através do canal de biópsia dos duodenoscópios convencionais, constitui uma outra perspectiva promissora no âmbito da CPRE.

Eco-endoscopia

É uma técnica sofisticada e exigente em termos de aprendizagem. Manuseada por operador experimentado, apresenta elevada sensibilidade e especificidade na definição de anomalias focais do pâncreas.

Na avaliação da ressecabilidade pancreática, é provavelmente o melhor método de estudo da invasão do sistema porta.

Por outro lado, possibilita a obtenção de material tissular mediante aspiração do tumor com agulha fina, técnica de grande valor no diagnóstico diferencial entre lesão maligna ou processo inflamatório, e na identificação e estadiamento de lesões potencialmente ressecáveis.

Outras técnicas

A laparoscopia é defendida por alguns autores, visando o estadiamento do tumor pancreático, na medida em que possibilita a visualização de pequenas metástases peritoneais não detectáveis por outros métodos. Além disso, permite a lavagem peritoneal para estudo citológico, sendo ainda de reportar a utilização recente da ultra-sonografia laparoscópica pré ou per-operatória.

Também é de relevar a introdução recente da ultra-sonografia intraductal, utilizando minisondas de alta frequência através do canal de biópsia dos duodenoscópios convencionais, que são inseridas no colédoco ou no canal de Wirsung. É uma técnica em fase de desenvolvimento.

O PET (positron-emission tomography) é uma técnica altamente sofisticada, recentemente introduzida designadamente no diagnóstico oncológico. Resultados promissores foram recentemente publicados no âmbito do cancro do pâncreas.

C – EXAMES MORFOLÓGICOS

Aspiração percutânea com agulha fina.

É uma técnica aplicável a qualquer lesão pancreática visualizada por técnicas imagiológicas. A orientação da agulha faz-se usualmente mediante a utilização de TC ou US. A interpretação do material exige um citologista experimentado. Revendo a literatura, encontramos taxas de sensibilidade de 67-92%, e percentagens de especificidade de quase 100%. A taxa de sensibilidade pode ainda melhorar combinando a citologia com o estudo de marcadores tumorais.

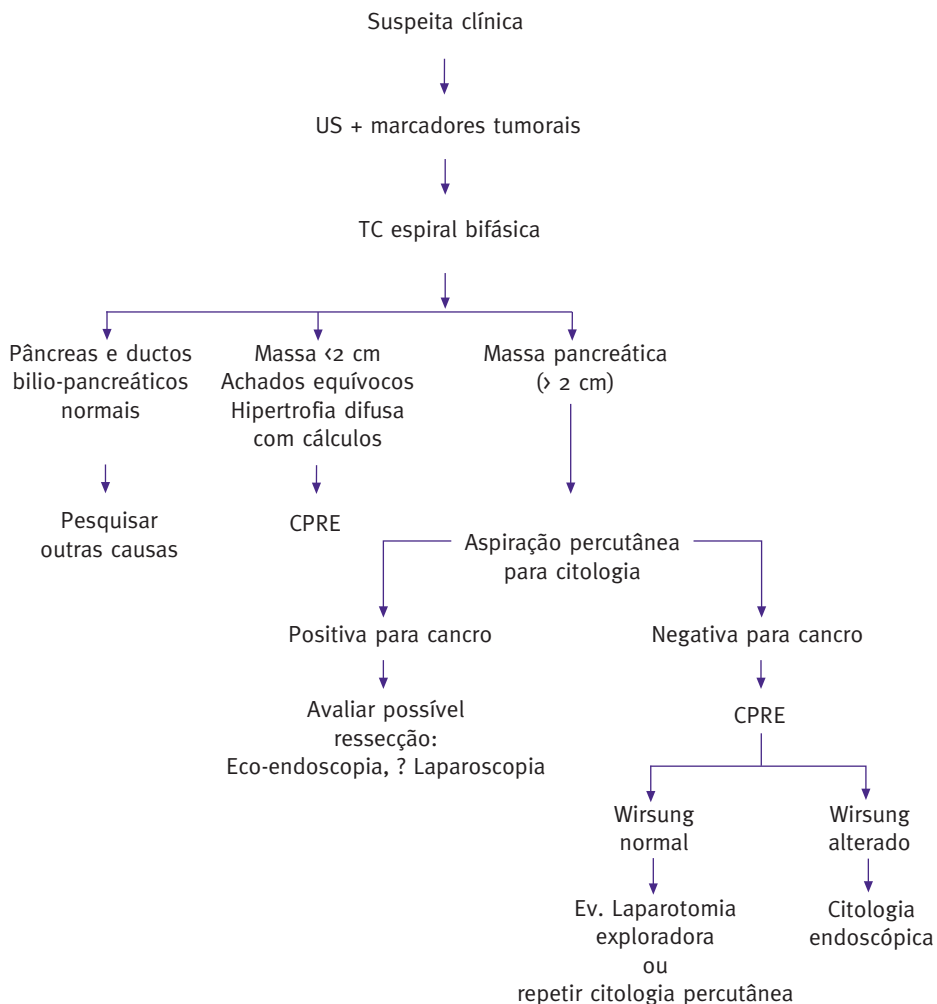
Biópsia e citologia endoscópica.

Ver CPRE, Eco-endoscopia e Laparoscopia.

D – ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do cancro do pâncreas baseia-se, como vimos, no exame clínico e na petição de exames complementares de vária índole. A hierarquização desses exames depende de vários factores, uns inerentes ao doente, e outros dependentes das condições em recursos técnicos e humanos locais, bem como da experiência acumulada nos diferentes centros. Não pode haver, por isso, um esquema rígido de avaliação do

DIAGNÓSTICO DO CANCRO DO PÂNCREAS



doente. Apesar disso, sugerimos o algoritmo seguinte, sujeito obviamente a alterações eventuais.

6 – TERAPÊUTICA

O tratamento do cancro do pâncreas (CP) implica um estadiamento o mais apurado possível. No momento actual, a tomografia computadorizada espiral bifásica é geralmente recomendada como porventura o método mais fidedigno de diagnosticar e estadiar o CP. A eco-endoscopia surge igualmente como um bom método de estadiamento local e nodal do CP. A laparoscopia é utilizada nalguns centros, considerando que 10-15% dos doentes apresentam pequenas metástases hepáticas ou peritoneais não detectadas nos estudos imagiológicos pré-operatórios. Postula-se que terá interesse nos casos de CP com evidência de metástases hepáticas na tomografia computadorizada, não confirmada por punção aspirativa com agulha fina; nos tumores do corpo e da cauda do pâncreas, que normalmente têm poucas hipóteses de ressecabilidade; e no CP com ascite.

A – Terapêutica cirúrgica

A ressecção de Whipple, ou alguma das suas variantes, são correntemente efectuadas no tratamento cirúrgico do CP. A intervenção de Whipple consiste na realização de antrectomia, colecistectomia e remoção do colédoco distal, cabeça do pâncreas, duodeno, jejuno proximal e gânglios linfáticos regionais. A reconstrução requer uma pancreatojejunostomia, hepaticojejunostomia e gastrojejunostomia.

Na maioria dos centros mundiais, a mortalidade cirúrgica é $\leq 2\%$.

A ressecção cirúrgica é a única chance de cura. A sobrevida global aos 5 anos varia com as estatísticas, oscilando entre 6% e 25%. As dimensões do tumor, a invasão ganglionar e a maior ou menor agressividade na ressecção contribuíram para essas diferenças.

Numa análise multivariada recente, verificou-se que eram factores predizentes de melhor prognóstico: tumor < 3 cm, ausência de gânglios atingidos e margens de ressecção sem sinais histológicos de tecido tumoral.

B – Terapêutica paliativa

O tratamento paliativo cirúrgico ou médico é importante porque 85-90% dos doentes têm tumores irressecáveis devido a disseminação local ou a distância.

Se a ressecção do tumor primário é inviável, o cirurgião frequentemente realiza um “bypass”: colecistojejunostomia ou coledocojejunostomia.

Os doentes que necessitam de desobstrução do colédoco e não são candidatos a res-

secção cirúrgica, devem ser submetidos a terapêutica endoscópica, com colocação de uma prótese biliar metálica auto-expansível após esfínterectomia. São doentes a vigiar periodicamente, no intuito de detectar complicações da prótese, designadamente obstrução com colangite.

A dor é um problema major, no doente com CP. A esplanicectomy química peroperatória ou o bloqueio do plexo celíaco (que actualmente se realiza por via percutânea), bem como o recurso a analgésicos opióides de acção prolongada, propiciam em geral um controlo adequado da dor.

A depressão é bastante frequente nos doentes com CP (30-40%), pelo que deve ser devidamente tratada.

Se há sinais de insuficiência exócrina pancreática, devem ser prescritos enzimas pancreáticos.

No tocante à administração de quimioterapia, em complemento da cirurgia, ou nos doentes inoperáveis, os dados actuais são muito pessimistas. A combinação de vários agentes não se revelou superior à monoterapia. O fármaco actualmente proposto, em regime de monoterapia, é a gemcitabina, que revelou ser superior ao 5-FU.

Quanto à radioterapia, tem sido utilizada como terapêutica adjuvante (tratamento após ressecção potencialmente curativa), ou como tratamento de doença locoregional irremediável. Outros autores utilizam a quimioradioterapia na fase pré-operatória. Os resultados não são satisfatórios.

Seja qual for a modalidade de tratamento advogado (poliquimioterapia, monoterapia, radioquimioterapia, radioterapia), a verdade é que a sobrevida média dos doentes com CP metastizado não ultrapassa os seis meses. Aguardam-se novos avanços terapêuticos para melhorar este terrível prognóstico.

2. TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

Os tumores endócrinos do pâncreas são neoplasias raras caracterizadas por sintetizarem e segregarem peptídeos biologicamente activos. A acção destes peptídeos num determinado alvo induz frequentemente uma constelação de sinais e sintomas que podem variar desde a franca neuroglicopenia associada ao insulinoma até aos sinais indolentes (rash, diarreia) do tumor produtor de glucagina.

Mais recentemente apurou-se que estes tumores podem ser silenciosos do ponto de vista hormonal e manifestar-se somente como uma massa pancreática.

A frequência estimada dos tumores endócrinos sintomáticos é inferior a 1 por 100.000

habitantes, sendo o insulinoma o mais frequente. Estudos recentes admitem que 20-30% de todas as neoplasias endócrinas pancreáticas são assintomáticas.

1 – HISTOPATOLOGIA

O diagnóstico histopatológico dos tumores neuroendócrinos é baseado na coloração pela prata: coloração argirófila pelo Grimelius, que é um marcador genérico da diferenciação neuroendócrina. Nos últimos anos têm sido ensaiados múltiplos marcadores das células neuroendócrinas, que facultam uma informação fenotípica do tumor. Além disso, podem ser úteis no diagnóstico de tumores que não produzem nem segregam proteínas específicas. Os marcadores histopatológicos dos tumores neuroendócrinos são os seguintes:

Marcadores citosólicos:

Enolase específica de neurônios
Pgh 9.5 (protein gene product 9.5)
7 B2

Marcadores associados a pequenas vesículas

Sinaptofisina

Marcadores associados a grânulos secretores

Cromograninas A, B, C
Leu 7

2 – ASPECTOS CLÍNICOS

Uma grande percentagem dos tumores dos ilhéus pancreáticos são muito provavelmente assintomáticos e não diagnosticados, porque é elevada a sua prevalência nas séries de autópsia (1500 em 100.000), comparada com a incidência clínica dos tumores endócrinos que é inferior a 1/100.000.

Os ilhéus pancreáticos contêm células alfa (glucagina), células beta (insulina) e células delta (somatostatina), bem como células enterocromafins (serotonina). Os tumores derivados destas células segregam uma variedade de polipeptídeos, que podem ser hormonas clássicas ou peptídeos anómalos.

Os tumores do pâncreas endócrino podem dividir-se em neoplasias de ocorrência esporádica, sem história pessoal ou familiar de distúrbio endócrino, e tumores com evidência clara de predisposição hereditária para múltiplas neoplasias do sistema endócrino (multiple endocrine neoplasia – MEN – tipo I). Esta síndrome é caracterizada pela ocorrência de tumores na hipófise, glândula paratiróide, e ilhéus pancreáticos. A maioria dos doentes com a síndrome MEN-I, também chamada de síndrome de Werner, desenvolvem gastrinomas (64%) ou insulinomas (24%), embora possam ocor-

rer outros tumores dos ilhéus pancreáticos, funcionantes ou não. Na síndrome MEN-I foi localizada uma deleção genética específica localizada no cromossoma 11q13. Recentemente foi clonado um potencial gene (PLC-B3) desta região cromossômica, podendo facilitar futuramente o rastreio genético desta afecção.

3 – ACHADOS LABORATORIAIS

A mensuração dos marcadores peptidérgicos no sangue é útil no diagnóstico e monitorização da doença. Apurou-se que a Cromogranina A é um importante marcador de rastreio dos tumores neuroendócrinos. É positiva em 80-100% dos doentes com tumores neuroendócrinos. A Cromogranina B é útil no diagnóstico de carcinóides e de tumores produtores de insulina.

O polipeptídeo pancreático (PP) aumenta em cerca de 60% dos doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos.

As sub-unidades a e b da gonadotrofina humana coriônica (hCG) aumentam em 20-30% destes doentes, podendo vaticinar mau prognóstico.

Um adicional marcador dos tumores neuroendócrinos é a $\gamma\beta 2$, uma proteína com 179 aminoácidos, cuja imunoreactividade aumenta nestes tumores.

A mensuração urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é um produto do metabolismo da serotonina, é um marcador clássico dos tumores carcinóides activos. Nalguns doentes, são úteis alguns testes de estimulação para confirmar o diagnóstico. É o caso da estimulação da gastrina pela secretina na síndrome de Zollinger-Ellison, que é positiva em percentagens que podem atingir os 80%. Outro exemplo é a estimulação alimentar do polipeptídeo pancreático no diagnóstico precoce de tumores endócrinos, particularmente em membros de famílias com tumores MEN-I. Também a estimulação com pentagastrina pode induzir uma reacção de “flush” em doentes com carcinóides, e uma prova de jejum de 48-72 horas com mensuração posterior da insulina e da glicose pode ser útil na identificação de um insulinoma.

ACHADOS BIOQUÍMICOS NOS TUMORES ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS	
Tumor	Anomalias Bioquímicas
• Insulinoma	Glicémia ↓, insulina ↑, C-peptídeo ↑, proinsulina ↑, teste do jejum
• Gastrinoma	Gastrinémia ↑, débito ácido ↑, teste de estimulação com secretina
• Vipoma	VIP ↑, K^+ ↓, Cl^- ↓
• Glucaginoma	Glucagina ↑, aminoácidos ↓
• Somatostatina	Somatostatina ↑, teste de estimulação com pentagastrina, teste de tolerância à glicose
• Tumores não funcionantes	PP (polipeptídeo pancreático) ↑

No quadro seguinte, resumem-se as características bioquímicas dos tumores endócrinos do pâncreas:

4 – ESTUDOS IMAGIOLÓGICOS

A clínica e os parâmetros bioquímicos conseguem identificar a existência de tumores endócrinos em percentagens elevadas. No entanto, para efeitos de tratamento, é importante localizar o tumor primitivo e as suas metástases.

Com este intuito, têm sido utilizados nos últimos anos a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a eco-endoscopia e a arteriografia mesentérica selectiva (AMS) com infusão de secretina ou de cálcio, técnica particularmente útil na detecção de gastrinomas ou insulinomas.

No entanto, o avanço imagiológico mais significativo foi o desenvolvimento da cintigrafia com o octreótido marcado pelo In^{111} , baseado na circunstância de os tumores endócrinos expressarem um grande número de receptores da somatostatina, particularmente do subtipo 2, para os quais o octreótido evidencia grande afinidade. Saliente-se, no entanto, que até 20% dos tumores neuroendócrinos podem não expressar esses subtipos 2 dos receptores da somatostatina em quantidade suficiente para possibilitar a sua visualização. Este facto é particularmente evidente para os insulinomas, pois reconhece-se que até 40% destes tumores não expressam esses subtipos.

5 – SÍNDROMES ESPECÍFICAS

Insulinoma

É o tumor endócrino pancreático sintomático mais comum.

Os sintomas associam-se frequentemente com o jejum e são mais comumente de tipo neuroglicopénico (alterações ligeiras da personalidade, confusão, perturbações visuais, coma), e menos resultantes da libertação de catecolaminas compensadoras (diaforese, palidez, taquicardia).

Os insulinomas são geralmente tumores benignos solitários do pâncreas (70-80%), propícios para ressecção cirúrgica.

O diagnóstico requer a comprovação de hipoglicémia, na presença de níveis plasmáticos elevados de insulina. O teste de jejum em regime de internamento (até 72 horas) com monitorização da glicémia e dos níveis de insulina, é a forma mais eficaz de estabelecer o diagnóstico. O teste é positivo para insulinoma se os níveis séricos de insulina são estáveis ou aumentam durante a hipoglicémia (glicémia $< 50 \text{ mg/dl}$), ou se a relação da insulina (em miliunidades/dl) para a glicose (em miligramas/dl) é maior que 0.3. O doseamento da proinsulina e do peptídeo C pode ajudar na afirmação do diagnóstico.

Gastrinoma e Síndrome de Zollinger-Ellison

É o segundo mais frequente tumor endócrino do pâncreas. Pelo menos 60% dos gastrinomas são malignos. Cerca de um terço dos doentes têm uma síndrome MEN-I.

A maioria dos gastrinomas localizam-se no pâncreas, duodeno e estômago, podendo raramente localizar-se noutros órgãos.

A apresentação clínica usual é a hipergastrinemia com um débito ácido basal gástrico >15 mEq/hora, e um quadro de diátese ulcerosa, sendo as úlceras usualmente múltiplas e localizadas frequentemente em zonas atípicas (esófago, duodeno distal e jejuno proximal).

São complicações frequentes: perfuração, estenose pilórica, hemorragia e fístula gastroyejunocólica.

A úlcera péptica pode ser antecedida de um quadro de má absorção e diarreia, motivado pela produção excessiva de ácido clorídrico.

Se a síndrome é controlada e o tumor excisado, o prognóstico é excelente. Se ocorrerem metástases no fígado ou noutros locais, a sobrevida aos 5 anos pode atingir os 20%.

VIPoma (Síndrome de Verner-Morrison)

As manifestações clínicas deste tumor, que se localiza no pâncreas em 90% dos casos, devem-se à libertação excessiva de VIP (vasoactive intestinal peptide), embora outras substâncias tenham sido implicadas na patogénese desta síndrome (secretina, polipeptídeo pancreático, prostaglandinas, etc.).

Sintomas clínicos: diarreia aquosa profusa (100%), hipocaliémia (90-100%) e desidratação. A acloridria (70%) foi acrescentada a esta síndrome, daí o acrónimo WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria). Outros sinais e sintomas associados: hiperglicémia (25-50%), hipercalcémia (25%) e “flushing” (25%).

Mais de 60% destes tumores são malignos. O diagnóstico estabelece-se mediante a existência de diarreia (>700 ml/dia, persistindo em jejum e sendo isotónica) associada a níveis plasmáticos elevados de VIP (normal, 0-170 pg/ml).

Glucaginoma

Trata-se de um tumor que liberta glucagina em quantidades excessivas, e que se localiza no pâncreas em cerca de 95% dos casos.

Quadro clínico: rash característico (eritema migratório necrolítico, 70-85%), intolerância à glicose ou diabetes (85%), hipoaminoacidémia (80-90%), perda de peso (85%), anemia (85%), diarreia (15%), fenómenos tromboembólicos (20%) e glossite (15%).

A sintomatologia é insidiosa, pelo que o diagnóstico é tardio. Este baseia-se na pre-

sença de níveis plasmáticos elevados de glucagina (normal, 0-150 pg/ml). Os valores devem exceder os 500 pg/ml para comprovação do diagnóstico, dado que algumas situações clínicas podem apresentar níveis de glucagina moderadamente elevados. É o caso da diabetes, da insuficiência renal, da bacteriemia e da síndrome de Cushing). Taxa de malignização: 50-80%.

Somatostatinoma

É um tumor que liberta somatostatina em excesso. Em 90% dos casos localiza-se no pâncreas, e em 10% no intestino.

Quadro clínico: litíase biliar (95%), diabetes mellitus (95%) e diarreia (92%). Outras manifestações: esteatorreia (80%), hipocloridria (85%) e perda de peso (90%). Em mais de 70% dos casos ocorre malignização.

O diagnóstico requer um elevado nível de suspeição (tríade de litíase, diabetes e diarreia), associado a valores elevados de somatostatina plasmática.

6 – TRATAMENTO

A – TUMORES SEM METÁSTASES

Insulinoma

A ressecção cirúrgica pode ser bem sucedida em 70-90% dos casos.

Nos doentes que aguardam intervenção cirúrgica, as manobras dietéticas são importantes para evitar crises de hipoglicemia: aumentar a frequência de refeições/dia e fornecer hidratos de carbono lentamente absorvíveis (pão, batata, arroz).

O diazóxido é o fármaco mais utilizado no tratamento da hipoglicemia relacionada com o insulinoma.

Gastrinoma

Recomenda-se a exérese cirúrgica do tumor em todos os casos sem MEN-I.

Há controvérsia quanto ao papel da cirurgia nos gastrinomas integrados na síndrome MEN-I. Alguns especialistas não recomendam laparotomia de rotina, outros advogam-na, e ainda outros defendem a atitude cirúrgica só em tumores com dimensão > 2,5 – 3 cm de diâmetro.

VIPoma

A primeira medida é a correcção das anomalias hidro-electrolíticas.

Segunda medida: tratar a diarreia com prednisolona (>60 mgr/dia) ou utilizando o octreótido, um análogo sintético da somatostatina.

Dado que mais de 50% dos doentes apresentam metástases na altura do diagnóstico, a ressecção cirúrgica só é viável numa minoria dos casos.

Glucaginoma

Mais de 60% apresentam metástases na altura do diagnóstico, pelo que, aqui também, a ressecção cirúrgica só é possível numa fracção dos doentes.

É essencial a correcção pré-operatória da hipoaminoacidémia (nutrição) e da anemia. Também é importante prescrever medidas para prevenção de fenómenos tromboembólicos (heparina subcutânea).

Somatostatinoma

Sempre que possível, procurar resolver o problema com ressecção cirúrgica.

B – TUMORES COM METÁSTASES

Terapêutica hormonal

A utilização do octreótido, em doses diárias variáveis, tem sido ensaiada no tratamento dos tumores endócrinos, com base em dados experimentais que sugerem um potencial efeito antiproliferativo deste fármaco. Os resultados obtidos indicam que o octreótido evidencia um efeito benéfico na estabilização do processo neoplásico.

Mais recentemente tem sido ensaiado o octreótido de acção retardada, a Sandostatina Lar. Aguardam-se os resultados de ensaios terapêuticos em curso.

Interferão

É ainda controversa a eficácia do interferão-a no tratamento dos tumores endócrinos. Teria algum efeito benéfico, segundo alguns trabalhos, quer na redução do tumor, quer na sua estabilização. Propõem alguns autores a sua associação ao octreótido, uma vez que estes fármacos actuam por diferentes mecanismos. Ainda não há dados para uma avaliação correcta desta associação.

Quimioterapia

No momento actual, parece que a estreptozotocina em combinação com a doxorubicina representa a melhor escolha quimioterapêutica no tratamento dos tumores neuroendócrinos. Alguns autores propõem a substituição da doxorubicina pelo 5-FU, por este fármaco ser menos tóxico. Em doentes com glucaginoma, a dacarbazina será a melhor opção.

Embolização arterial hepática

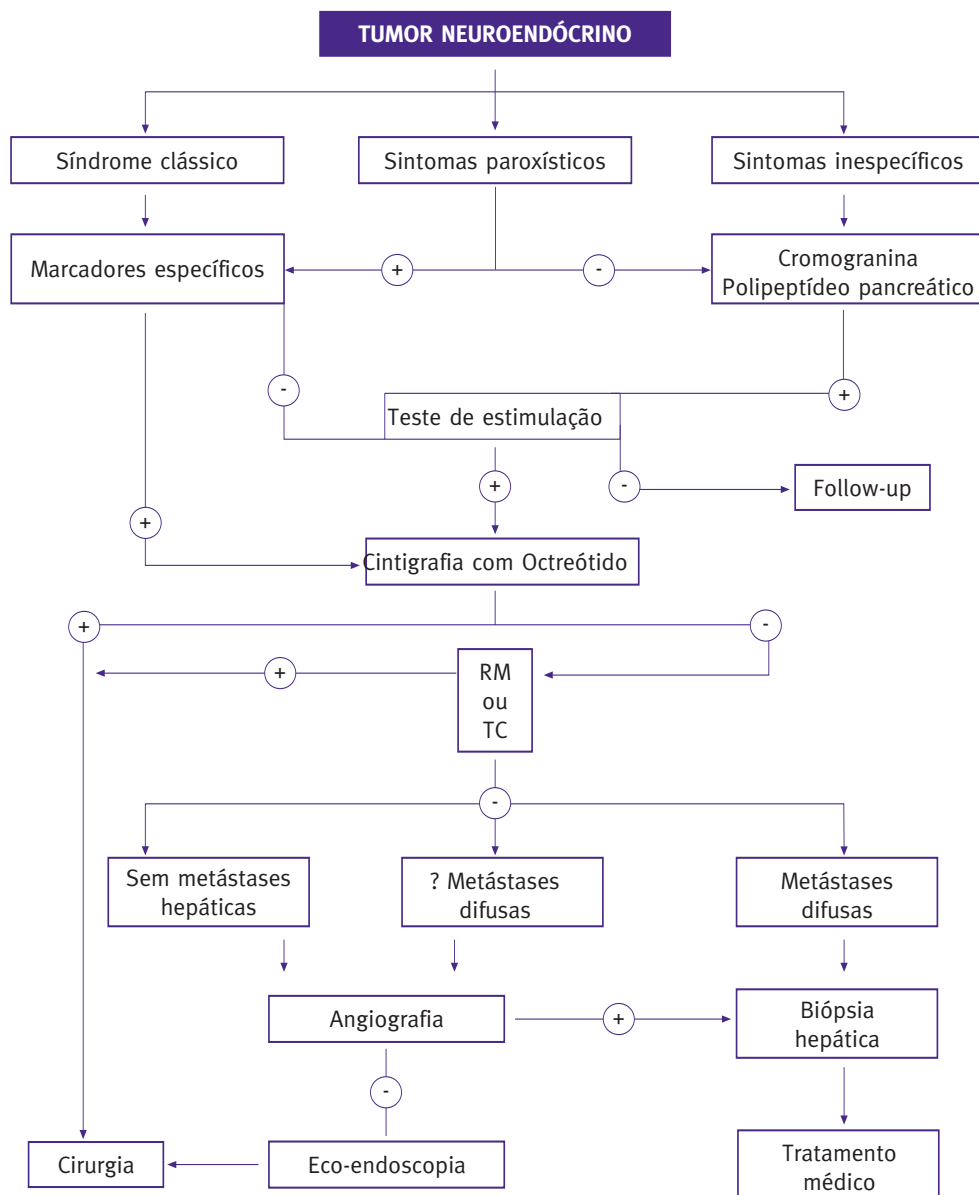
A oclusão da artéria hepática tem sido sugerida por alguns autores, em face da limitada eficácia das opções terapêuticas atrás referidas. Os resultados até agora obtidos, sobretudo com a associação da embolização a drogas citotóxicas, justificam a continuação do seu estudo.

Transplantação hepática

Os estudos até agora efectuados permitem concluir que o transplante poderá ser uma

opção terapêutica para os tumores carcinóides, mas parece não ser útil em doentes com tumores neuroendócrinos do pâncreas.

No remate desta exposição sobre os tumores neuroendócrinos do pâncreas, julgamos útil a sinopse seguinte, um algoritmo sobre a abordagem deste tipo de tumores:



REFERÊNCIAS

- Cello JP. *Pancreatic Cancer*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998:863-870.
- Jensen T, Norton JA. *Endocrine tumors of the pancreas*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. W.B. Saunders Co. 1998:871-894.
- Grendell JH. *Clinical aspects of pancreatic cancer*. In: Rustgi AK (Ed). *Gastrointestinal Cancers*. Lippincott-Raven 1995:293-300.
- Levin B. *Pancreatic adenocarcinoma*. In: Wolfe MM (Ed) *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:247-251.
- Valle JD. *Treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas*. In: Wolfe MM (Ed) *Therapy of Digestive Disorders*. W.B. Saunders Co. 2000:259-274.
- *Tumors of the exocrine tissue: pancreatic cancer (part 6)*. In: Berger HG, Warshaw AL, Büchler MW et al (Eds). *The Pancreas*. Blackwell Science 1998:889-1172.
- *Endocrine tumors of the pancreas (part 7)*. In: Berger HG, Warshaw AL, Büchler MW et al (Eds). *The Pancreas*. Blackwell Science 1998:1183-1286.
- Testoni PA, Tittobello A (Eds). *Endoscopy in pancreatic disease: diagnosis and therapy*. Mosby-Wolfe, Milan 1997.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch G. *Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer*. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28(3):673-686.
- Barkin JS, Goldstein JA. *Diagnostic approach to pancreatic cancer*. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28(3):709-722.
- Freeny PC. *Pancreatic Imaging: new modalities*. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28(3):723-746.
- Bhutani MS. *Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: indications, limitations, and the future*. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28(3):747-770.
- Modlin IM, Tang LH. *Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today)*. *Gastroenterology* 1997;111:583-590.
- Eskelinen M, Haglund U. *Developments in serologic detection of human pancreatic adenocarcinoma*. *Scand J Gastroenterol* 1999;9:833-844.
- Claro I, Nobre Leitão C, Mídões Correia J et al. *Tumores neuroendócrinos do pâncreas e tubo digestivo alto. Localização por ecoendoscopia*. *GE J Port Gastroenterol* 1998;5(2):99-104.
- Sakorafas GH, Tsiotos GG. *Molecular biology of pancreatic cancer: potential clinical implications*. *BioDrugs*. 2001;15(7):439-52.
- Crane CH, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. *Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: understanding important variables influencing the therapeutic index*. *Semin Oncol*. 2001 Jun;28(3 Suppl 10):25-33.
- Halloran CM, Ghaneh P, Neoptolemos JP, Costello E. *Gene therapy for pancreatic cancer-current and prospective strategies*. *Surg Oncol*. 2000 Dec;9(4):181-91.
- Lieberman SM, Horig H, Kaufman HL. *Innovative treatments for pancreatic cancer*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):715-39.
- Kozuch P, Petryk M, Evans A, Bruckner HW. *Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a comprehensive review*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):683-90.
- Wagman R, Grann A. *Adjuvant therapy for pancreatic cancer: current treatment approaches and future challenges*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):667-81.
- Molinari M, Helton WS, Espat NJ. *Palliative strategies for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):651-66.
- Poon RT, Fan ST. *Opinions and commentary on treating pancreatic cancer*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):625-36.
- Cooperman AM. *Pancreatic cancer: the bigger picture*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):557-74.
- Sarmiento JM, Nagorney DM, Sarr MG, Farnell MB. *Periampullary cancers: are there differences?* *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):543-55.
- Brentjens R, Saltz L. *Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):527-42.
- Azmuddin K, Chamberlain RS. *The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):511-25.
- Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. *Cystic neoplasms of the pancreas: benign to malignant epithelial neoplasms*. *Surg Clin North Am*. 2001 Jun;81(3):497-509.
- Pemert J, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. *A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer*. *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):361-70.
- Gunzburg WH, Salmons B. *Novel clinical strategies for the treatment of pancreatic carcinoma*. *Trends Mol Med*. 2001 Jan;7(1):30-7.
- van Heertum RL, Fawwaz RA. *The role of nuclear medicine in the evaluation of pancreatic disease*. *Surg Clin North Am*. 2001 Apr;81(2):345-58.
- Cohen SA, Siegel JH. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and the pancreas: when and why?* *Surg Clin North Am*. 2001 Apr;81(2):321-8.
- Megibow AJ, Lavelle MT, Rofsky NM. *MR imaging of the pancreas*. *Surg Clin North Am*. 2001 Apr;81(2):307-20.
- Hruban RH, Canto MI, Yeo CJ. *Prevention of pancreatic cancer and strategies for management of familial pancreatic cancer*. *Dig Dis*. 2001;19(1):76-84.
- Ridwelski K, Meyer F. *Current options for palliative treatment in patients with pancreatic cancer*. *Dig Dis*. 2001;19(1):63-75.
- Gasslander T, Arnello U, Albin N, Pemert J. *Cystic tumors of the pancreas*. *Dig Dis*. 2001;19(1):57-62.
- Ozawa F, Friess H, Kunzli B, Shrikhande SV, Otani T, Makuuchi M, Buchler MW. *Treatment of pancreatic cancer: the role of surgery*. *Dig Dis*. 2001;19(1):47-56.
- Ebert M, Schandl I, Schmid RM. *Differentiation of chronic pancreatitis from pancreatic cancer: recent advances in molecular diagnosis*. *Dig Dis*. 2001;19(1):32-6.
- Luttges J, Kloppel G. *Update on the pathology and genetics of exocrine pancreatic tumors with ductal phenotype: precursor lesions and new tumor entities*. *Dig Dis*. 2001;19(1):15-23.
- Simon B, Printz H. *Epidemiological trends in pancreatic neoplasias*. *Dig Dis*. 2001;19(1):6-14.
- Zamora C, Sahel J, Cantu DG, et al. *Intraductal papillary or mucinous tumors (IPMT) of the pancreas: report of a case series and review of the literature*. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1441-7.
- Waxman I. *Endosonography for differentiating benign from malignant intraductal mucinous tumors of the pancreas: is the jury out?* *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1323-5.
- Chastain MA. *The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives*. *Am J Med Sci*. 2001 May;321(5):306-20.
- Sohn TA, Yeo CJ. *The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: a review*. *Surg Oncol*. 2000 Nov;9(3):95-101.
- Chappuis PO, Ghadirian P, Foukles WD. *The role of genetic factors in the etiology of pancreatic adenocarcinoma: an update*. *Cancer Invest*. 2001;19(1):65-75.
- Taheri S, Meeran K. *Islet cell tumours: diagnosis and medical management*. *Hosp Med*. 2000 Dec;61(12):824-9.

- Luttges J, Kloppel G. *Precancerous conditions of pancreatic carcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000;7(6):568-74.
- Heinemann V. *Gemcitabine: progress in the treatment of pancreatic cancer*. Oncology. 2001;60(1):8-18.
- Lo CY, Lo CM, Fan ST. *Role of laparoscopic ultrasonography in intraoperative localization of pancreatic insulinoma*. Surg Endosc. 2000 Dec;14(12):1131-5.
- Chun J, Doherty GM. *Pancreatic endocrine tumors*. Curr Opin Oncol. 2001 Jan;13(1):52-6.
- Krinsky ML, Binmoeller KF. *EUS-guided investigational therapy for pancreatic cancer*. Gastrointest Endosc. 2000 Dec;52(6 Suppl):S35-8.
- Brennan MF. *Pancreatic cancer*. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Oct;15 Suppl:G13-6.
- Schmied BM, Z'graggen K, Redaelli CA, Buchler MW. *Problems in staging of pancreatic and hepatobiliary tumours*. Ann Oncol. 2000;11 Suppl 3:161-4.
- Lygidakis NJ. *Pancreatic cancer: current factors and options to determine future research*. Hepatogastroenterology. 2000 Jul-Aug;47(34):1170-5.
- Ischia S, Polati E, Finco G, Gotti L. *Celiac block for the treatment of pancreatic pain*. Curr Rev Pain. 2000;4(2):127-33.
- Cooperman AM, Kini S, Snady H, Bruckner H, Chamberlain RS. *Current surgical therapy for carcinoma of the pancreas*. J Clin Gastroenterol. 2000 Sep;31(2):107-13.
- Chowdhury P, Rayford PL. *Smoking and pancreatic disorders*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Aug;12(8):869-77.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. *Progression model for pancreatic cancer*. Clin Cancer Res. 2000 Aug;6(8):2969-72.
- Ginsberg GG. *New developments in pancreatic cancer*. Semin Gastrointest Dis. 2000 Jul;11(3):162-7.
- Oberg K. *Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review*. Digestion. 2000;62 Suppl 1:92-7.
- Arnold R, Simon B, Wied M. *Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review*. Digestion. 2000;62 Suppl 1:84-91.
- Rougier P, Mitry E. *Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors*. Digestion. 2000;62 Suppl 1:73-8.
- Rindi G, Villanacci V, Ubioli A. *Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Digestion. 2000;62 Suppl 1:19-26.
- Davis B, Lowy AM. *Surgical management of hereditary pancreatic cancer*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):749-59.
- Howes N, Greenhalf W, Neoptolemos J. *Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatitis*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):719-38.
- Brentnall TA. *Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):707-18.
- Ulrich CD 2nd. *Growth factors, receptors, and molecular alterations in pancreatic cancer. Putting it all together*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):697-705.
- Kern SE. *Molecular genetic alterations in ductal pancreatic adenocarcinomas*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):691-5.
- Brand RE, Lynch HT. *Hereditary pancreatic adenocarcinoma. A clinical perspective*. Med Clin North Am. 2000 May;84(3):665-75.
- Rosenberg L. *Pancreatic cancer: a review of emerging therapies*. Drugs. 2000 May;59(5):1071-89.
- Hawes RH, Xiong Q, Waxman I, et al. *A multispecialty approach to the diagnosis and management of pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol. 2000 Jan;95(1):17-31.
- Hart AR. *Pancreatic cancer: any prospects for prevention?* Postgrad Med J. 1999 Sep;75(887):521-6.
- Jensen RT, Gibril F. *Somatostatin receptor scintigraphy in gastrinomas*. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31 Suppl 2:S179-85.
- Tio TL. *Endoscopic ultrasonography in patients with gastrinomas*. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31 Suppl 2:S172-8.
- Kloppel G, Solda E, Capella C, Heitz PU. *Classification of neuroendocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;31 Suppl 2:S111-6.
- DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. *AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma*. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 1999 Dec;117(6):1464-84.
- Barkin JS, Goldstein JA. *Diagnostic approach to pancreatic cancer*. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):709-22.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. *Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer*. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Sep;28(3):673-85.
- Andren-Sandberg A, Viste A, Horn A, Hoem D, Gislason H. *Pain management of pancreatic cancer*. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:265-8.
- Wagner M, Dikopoulos N, Kulll C, Friess H, Buchler MW. *Standard surgical treatment in pancreatic cancer*. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:247-51.
- Jensen RT. *Pancreatic endocrine tumors: recent advances*. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:170-6.
- DiMagno EP. *Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues*. Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:140-2.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG, Sarr MG. *Intraoperative celiac plexus block in the surgical palliation for unresectable pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol. 1999 Aug;25(4):427-31.
- Ectors N. *Pancreatic endocrine tumors: diagnostic pitfalls*. Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr;46(26):679-90.
- Degen L, Beglinger C. *The role of octreotide in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors*. Digestion. 1999;60 Suppl 2:9-14.

Diniz de Freitas

- Especialização em Gastrenterologia na Alemanha Federal (1966-1970)
- Doutoramento Académico na Universidade de Coimbra (1974)
- Chefe de Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (1977)
- Provas de Agregação em Medicina Interna (1979)
- Provimento no lugar de Professor Catedrático de Gastrenterologia da Faculdade de Medicina de Coimbra (1980)
- Presidente da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia (1981-1983)
- Presidente da Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (1983-1985)
- Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Coimbra (1982-1985)
- Presidente do Conselho Europeu de Endoscopia Digestiva (1984)
- Presidente do Colégio da Especialidade de Gastrenterologia da Ordem dos Médicos (1994-1997)
- Pró-Reitor da Universidade de Coimbra (1990-1998)
- Académico Titular da Academia Portuguesa de Medicina (2001)
- Membro Titular de Sociedades Científicas nacionais e estrangeiras.
- Pioneiro, em Portugal, da maioria das modernas técnicas de Endoscopia Digestiva.
- Autor e co-autor de vasta literatura médica preponderantemente na área de Gastrenterologia.

Uma edição com o apoio:

AstraZeneca 