

# BMJ Best Practice

## Espru tropical

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# **Tabela de Conteúdos**

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	7
Exames diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	11
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	17
<b>Acompanhamento</b>	<b>19</b>
Recomendações	19
Prognóstico	19
<b>Referências</b>	<b>21</b>
<b>Imagens</b>	<b>24</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>28</b>

## Resumo

- ◇ Este diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com diarreia e sinais e/ou sintomas de má absorção que passou mais de 2 semanas em uma região tropical onde a doença é endêmica.
- ◇ A melhora após reposição de folato é imediata e considerável. Caso isso não ocorra, deve-se questionar a validade do diagnóstico.
- ◇ Embora nenhum micróbio causador tenha sido encontrado, é provável que a doença resulte de infecção bacteriana.
- ◇ Atualmente, além da suplementação com ácido fólico, recomenda-se tratamento de longo prazo com antibióticos.
- ◇ Deficiências de ácido fólico e cianocobalamina (vitamina B12) e anemia megaloblástica resultante são as características que definem a doença.

## Definição

O espru tropical (ET) é um distúrbio de má absorção adquirido de provável etiologia infecciosa. As características incluem mucosa do intestino delgado alterada, diarreia crônica, além de sinais e sintomas de deficiências de vários nutrientes e vitaminas. É observado em nativos e visitantes de longa permanência de áreas endêmicas específicas nos trópicos.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Epidemiologia

O espru tropical (ET) é quase que exclusivamente observado em residentes ou visitantes de longa permanência de áreas endêmicas que se estendem por uma faixa estreita situada em ambos os lados da linha do equador. O ET é relativamente comum em todos os países localizados no sul e sudeste da Ásia, o que inclui Mianmar, Hong Kong, Singapura, Vietnã, Sri Lanka, Indonésia e Filipinas. No hemisfério ocidental, ele é mais comum na Venezuela, Colômbia, Haiti, República Dominicana, Cuba e Porto Rico. Curiosamente, o ET não está presente na Jamaica, nas Bahamas e na maioria dos países africanos. Não se realizou qualquer pesquisa epidemiológica recentemente, sendo a maioria dos dados que se tem a respeito do ET provenientes de estudos de soldados e voluntários estrangeiros nas décadas de 1940 e 1960. Esses estudos mostraram que o ET foi observado em 10% dos britânicos que deixaram a frente de operações Índia-Birmânia durante a Segunda Guerra Mundial,[1] 6% dos soldados norte-americanos que retornaram do Vietnã,[2] 39% dos voluntários do Corpo da Paz que serviram no leste do Paquistão[3] e 8% de 600 norte-americanos residentes em Porto Rico que foram avaliados por diarreia recorrente.[2] Em um estudo indiano, 40% dos adultos avaliados quanto à má absorção apresentavam ET.[4]

## Etiologia

A etiologia exata do espru tropical (ET) permanece desconhecida. Contudo, as características foram repetidamente observadas e sugerem que o ET é resultado de infecção bacteriana:

- Há várias descrições de epidemias de ET, o que inclui surtos domésticos[2]
- Ela tende a seguir o ciclo de uma doença diarreica aguda[5]
- A partir dos aspirados jejunais de pacientes com ET em comparação com os controles, foram isoladas bactérias coliformes em taxas significativamente mais altas[6] [7] [8] [9] [10]
- Antibióticos são um tratamento efetivo para ET.

Evidências menos robustas sugerem que o coronavírus pode estar envolvido na etiologia do ET.[11] Dados adicionais sugerem que determinados subtipos de antígeno leucocitário humano (HLA), especificamente as séries Aw-19, estão associados ao ET.[12] É possível que o ET ocorra como resultado de predisposição genética desencadeada por infecção bacteriana, o que, por sua vez, causa a síndrome clínica. Novos microrganismos ainda a serem cultivados também podem desempenhar um papel na etiologia do ET.[13]

## Fisiopatologia

O espru tropical (ET) causa alterações na mucosa por todo o trato digestivo. Nota-se atrofia vilosa acentuada ao longo do intestino delgado. Isso resulta em uma diminuição no total da área de absorção. O comprometimento acentuado da absorção de ácidos graxos de cadeia longa é responsável pelo surgimento de esteatorreia, embora a absorção de ácidos graxos de cadeia média seja preservada.[14] A alteração da mucosa do intestino delgado resulta em diminuição da absorção de proteínas e perda de proteínas pela membrana mucosa permeável.[15] [16] Esse aumento na permeabilidade do intestino delgado foi demonstrado recentemente com uso de espectroscopia por ressonância nuclear magnética de lactulose urinária e manitol.[17] A atrofia vilosa também resulta em diminuição dos dissacarídeos da borda em escova, o que causa má absorção de carboidratos.[18]

A deficiência de folato, característica que define a doença, tem dois fatores etiológicos.

- Há perda das folato conjugases jejunais necessárias para desconjugar folato poliglutamatos alimentares para absorção.[19]
- Carboidratos não absorvidos são metabolizados pelo excesso de bactérias para produção de etanol, o que afeta o transporte ativo de baixas concentrações de folato através da membrana da borda em escova.[20]

Geralmente, o comprometimento do intestino proximal precede o comprometimento do intestino delgado distal e do cólon. O íleo terminal, porém, é afetado como consequência, limitando assim a absorção de cianocobalamina (vitamina B12) ligada ao fator intrínseco. Vale a pena observar que 70% dos pacientes com ET têm gastrite atrófica,[21] o que indica uma possível contribuição adicional da anemia perniciosa em decorrência do comprometimento da produção de fator intrínseco.

O íleo terminal afetado é responsável pela diminuição da reabsorção de ácidos biliares. Assim, a diarreia associada com ET deve-se, em parte, ao efeito colerético, já que os ácidos biliares em excesso atingem o cólon. Há também colopatia imediata no ET que afeta a absorção colônica de água e sódio.[22]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 47 anos de idade, que viveu em Porto Rico durante toda sua vida até mudar-se recentemente para Nova York (EUA), apresenta-se com diarreia crônica e fezes fétidas e gordurosas há vários meses. Além de já ter perdido aproximadamente 15 kg, ela se queixou de fadiga e tem dor e vermelhidão na língua. Seus exames laboratoriais revelam anemia macrocítica.

### Caso clínico #2

Um padre de 55 anos de idade, que retornou recentemente de uma missão de 3 meses na Venezuela, apresenta-se com diarreia crônica, cólicas abdominais, anorexia, perda de peso, fadiga e inchaço dos membros inferiores. O exame físico revela edema depressível, afinamento do cabelo e glossite. Exames laboratoriais revelam anemia macrocítica, hipocalcemia, hipomagnesemia e hipoalbuminemia.

## Outras apresentações

Embora tipicamente se trate de um processo indolente em nativos de áreas endêmicas, o espru tropical pode se manifestar como doença diarreica aguda que é seguida rapidamente por sintomas e achados compatíveis com má absorção. Essa manifestação mais aguda é comumente observada entre expatriados e visitantes de áreas endêmicas.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Deve-se suspeitar de espru tropical (ET) em qualquer paciente com diarreia crônica, perda de peso e sinais/sintomas de má absorção que tenha passado mais de 2 semanas em área tropical endêmica.

### História

Em pacientes não nativos, os sintomas de má absorção tendem a aparecer logo após a doença diarreica aguda. Nativos têm propensão a início mais indolente de má absorção e diarreia crônica. Sintomas generalizados de má absorção (perda de peso, esteatorreia, fadiga) e características sugestivas de deficiências específicas de nutrientes (língua edemaciada e dolorosa, edema nos pés, parestesias) devem levantar suspeita de ET.

### Exame físico

Caso o paciente apresente qualquer uma das amplas variedades de achados associados a deficiências nutricionais específicas, deve-se levantar suspeita de ET, sobretudo se a combinação de achados sugerir má absorção de 2 ou mais nutrientes.

### Testes decisivos

O hemograma completo revela anemia macrocítica; deve-se questionar o diagnóstico de ET se não houver aumento do volume corpuscular médio (VCM).

Uma bateria de exames de sangue e fezes facilmente obtidos, incluindo níveis de folato e cianocobalamina (vitamina B12), deve ser realizada para confirmar a impressão clínica de má absorção.

Exames radiográficos, de fezes e sangue adicionais devem ser solicitados para descartar outras possíveis causas, como infecção helmíntica, linfoma e doença celíaca.

Se ainda houver suspeita de ET, o encaminhamento ao serviço de endoscopia digestiva alta para obtenção de biópsias de intestino delgado deve ser realizado como auxílio na confirmação do diagnóstico. Geralmente, biópsias duodenais e/ou jejunais revelam encurtamento de vilosidades, alongamento das criptas e células inflamatórias na lâmina própria; nenhum desses achados é específico para ET. Como essas alterações histológicas podem ser indistinguíveis daquelas observadas em pacientes com doença celíaca, um estudo destacou o fato de que o ET está associado a um infiltrado eosinofílico muito mais pronunciado no duodeno que o observado na doença celíaca.[23]

[Fig-2]

[Fig-1]

[Fig-4]

## Fatores de risco

### Fortes

#### exposição prolongada a uma área endêmica

- Em um estudo com soldados britânicos que contraíram espru tropical (ET) enquanto serviam na Índia, 86% estiveram nos trópicos por 6 meses a 3 anos, ao passo que apenas 9% serviram por menos de 6 meses.[1]

### Fracos

#### antígeno leucocitário humano (HLA) nas séries Aw-19

- Baseia-se em um pequeno estudo com pacientes de Porto Rico.[12]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### exposição prolongada a uma área endêmica (comum)

- Esse é o principal fator de risco.

#### sintomas constitucionais (comum)

- A maioria dos pacientes apresenta alguns sintomas constitucionais.
- Pode incluir fadiga, mal-estar, anorexia e perda de peso.
- A fadiga pode refletir anemia e desnutrição subjacentes.

#### diarreia (comum)

- Sintomas gastrointestinais são observados em até 80% dos pacientes.[24]



**distensão abdominal (comum)**

- Sintomas gastrointestinais são observados em até 80% dos pacientes.[24]

**fezes gordurosas e fétidas (comum)**

- Sintomas gastrointestinais são observados em até 80% dos pacientes.[24]

**edema/dor na língua e nos lábios (comum)**

- Específico em caso de deficiência de vitamina B. Sintomas orais predominam; alterações cutâneas são menos comuns e dormência só é observada na menor parte dos casos.

**glossite (comum)**

- Uma característica de deficiência de vitamina B, esse tipo de inflamação é observado em 96% dos pacientes.[1]

**dormência dos dedos das mãos e dos pés (incomum)**

- Específico em caso de deficiência de vitamina B. Sintomas orais predominam, alterações cutâneas são menos comuns e dormência só é observada na menor parte dos casos.

**Outros fatores de diagnóstico****cólica abdominal (comum)**

- Sintomas gastrointestinais são observados em até 80% dos pacientes.[24]

**febre (comum)**

- A maioria dos pacientes com espru tropical (ET) apresenta alguns sintomas constitucionais. Uma febre baixa (37.8 °C a 38.3 °C ou 100 °F a 101 °F), que atinge a intensidade máxima à tarde, foi observada em 30% a 60% dos pacientes.[24]

**edema dos membros inferiores (comum)**

- Relacionada à hipoproteinemia, que é comum em ET.

**queda de cabelos (comum)**

- Relacionada à hipoproteinemia, que é comum em ET.

**queilite/estomatite angular (comum)**

- Uma característica de deficiência de vitamina B; uma delas ou ambas são encontradas em 40% dos pacientes.[1]

**edema nos pés (comum)**

- Uma manifestação de hipoproteinemia, esse edema é observado em até 66% dos pacientes.[4]

**ruídos hidroaéreos hiperativos/borborismos (comum)**

- Embora seja inespecífico, esse é o único achado físico confiável que não está relacionado a uma deficiência nutricional específica.

**hiperpigmentação/erupção eczematosa (comum)**



- Frequentemente observam-se alterações cutâneas semelhantes a pelagra relacionadas à deficiência de vitamina B. Sintomas orais predominam, alterações cutâneas são menos comuns e dormência só é observada na menor parte dos casos.

### palidez (comum)

- Uma manifestação de anemia que se deve tanto à deficiência de folato quanto à de cianocobalamina (vitamina B12); é comumente observada em pacientes com ET.

### olhos secos (incomum)

- Embora rara, é indicativa de deficiência de vitamina A observada no ET.

### xerose da córnea (incomum)

- Uma rara manifestação provocada por deficiência de vitamina A.

### cegueira noturna (incomum)

- Embora rara, é indicativa de deficiência de vitamina A observada no ET.

### diminuição de reflexos tendinosos profundos/diminuição de sensibilidade vibratória (incomum)

- Apesar de essas manifestações neurológicas de deficiência de vitamina B12 serem observadas em 5% a 10% dos pacientes,<sup>[24]</sup> jamais foi relatado caso de degeneração combinada subaguda da medula espinhal decorrente de ET.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado como o primeiro exame a ser solicitado.</li> <li>• Deficiência de folato, deficiência de vitamina B12 e anemia megaloblástica praticamente definem espru tropical (ET).</li> <li>• Se esses achados não estiverem presentes, o diagnóstico de ET deverá ser questionado.</li> </ul>	<b>anemia macrocítica</b>
<b>ensaio quantitativo de gordura fecal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais de 95% dos pacientes com ET terão esteatorreia.<sup>[25] [26]</sup></li> </ul>	<b>pacientes com ET terão 14 a 21 g de perda de gordura em fezes por dia; a perda fecal normal é &lt;7 g/dia</b>
<b>teste D-xilose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 94% a 100% dos pacientes com ET apresentam teste D-xilose anormal.<sup>[27] [28]</sup></li> </ul>	<b>após uma dose oral de 25 g de D-xilose, pacientes com ET apresentam baixos níveis séricos e urinários de D-xilose</b>

Exame	Resultado
<b>folato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiência de folato, deficiência de vitamina B12 e anemia megaloblástica praticamente definem ET.</li> <li>Se não houver nenhum desses achados presentes, o diagnóstico de ET deverá ser questionado.</li> </ul>	<b>baixa</b>
<b>vitamina B12 sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deficiência de folato, deficiência de vitamina B12 e anemia megaloblástica praticamente definem ET.</li> <li>Se não houver nenhum desses achados presentes, o diagnóstico de ET deverá ser questionado.</li> </ul>	<b>baixa</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>pesquisa de ovos e parasitas nas fezes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A pesquisa de ovos e parasitas nas fezes ajuda a diferenciar de causa parasitária.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>coprocultura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permite diferenciar de causa bacteriana.</li> </ul>	<b>negativo</b>
<b>endoscopia digestiva alta com biópsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As biópsias devem ser coletadas distalmente até o nível da ampola.</li> <li>No caso de pacientes para os quais uma biópsia é contraindicada, o uso de uma endoscopia com magnificação é muito promissor, pois determinados padrões mucosos macroscópicos são 94% a 100% específicos para atrofia vilosa histológica.[29]</li> </ul> <p>[Fig-1]</p> <p>[Fig-2]</p> <p>[Fig-4]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Como esse procedimento é relativamente seguro e de fácil realização, o limite para solicitá-lo deve ser baixo.</li> <li>Em regiões tropicais endêmicas, uma combinação de outras investigações e critério clínico deve ser empregada se os recursos endoscópicos não estiverem disponíveis.</li> <li>Como as alterações histológicas observadas no ET podem ser indistinguíveis daquelas observadas em pacientes com doença celíaca, um estudo destacou o fato de que o ET está associado a um infiltrado eosinofílico muito mais pronunciado no duodeno que o observado na doença celíaca.[23]</li> </ul>	<b>geralmente, biópsias duodenais e/ou jejunais revelam encurtamento de vilosidades, alongamento das criptas e células inflamatórias na lâmina própria; nenhum desses achados é específico para ET</b>
<b>tentativa terapêutica com ácido fólico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os benefícios desse tratamento foram demonstrados em vários estudos.[30] [31] [32] A ausência de resposta à suplementação com ácido fólico deve lançar dúvida sobre o diagnóstico de ET.</li> <li>Como a suplementação com ácido fólico por si só anula a maior parte das anormalidades laboratoriais e endoscópicas, outros estudos devem ser realizados antes de se iniciar esse teste.</li> </ul>	<b>melhora clínica, laboratorial e patológica acentuada e imediata</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infecções parasitárias:</b> <b>Strongyloides, Isosporiasis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequentemente, infecções parasitárias apresentam-se com os mesmos sinais e sintomas de espru tropical (ET).</li> <li>Geralmente, a má absorção em caso de ET é mais profunda e envolve micronutrientes como folato.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A microscopia das fezes revela ovos e parasitas.</li> <li>O teste de antígeno sérico e/ou de fezes para parasitas específicos pode ser positivo.</li> <li>Giardíase pode ter como característica algum grau de achatamento das vilosidades no intestino delgado proximal como observado no ET; outras infecções não têm.</li> </ul>
<b>Infecções bacterianas:</b> <b>Shigella, Salmonella, Escherichia coli</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em geral, infecções bacterianas causam uma manifestação aguda.</li> <li>É maior a gravidade de sintomas gastrointestinais e constitucionais como diarreia, dor abdominal e febre.</li> <li>A diarreia pode ser hemorrágica, o que não é observado no ET.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fezes devem ser cultivadas para identificar a presença desses micro-organismos.</li> </ul>
<b>Enteropatia por vírus da imunodeficiência humana (HIV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia crônica, perda de peso, cólicas abdominais, dor anal, febres.</li> <li>Desconforto abdominal difuso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste de HIV é positivo.</li> <li>Pode mimetizar os achados histológicos do intestino delgado observados no ET.</li> </ul>
<b>Tuberculose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode mimetizar fielmente os sintomas e sinais clínicos de ET.</li> <li>Características de doença sistêmica podem estar presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloração positiva para micobactéria de tecido intestinal.</li> <li>Amostras de sangue, biópsia e escarro podem mostrar infecção micobacteriana.</li> <li>Pode mimetizar os achados histológicos do intestino delgado observados no ET.</li> </ul>
<b>Doença de Whipple</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode mimetizar fielmente os sintomas e sinais clínicos de ET.</li> <li>Artralgia/adenopatia pode estar presente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de intestino delgado pode cultivar inclusões de macrófagos positivas para ácido periódico de Schiff.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Linfoma de intestino delgado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID), sintomas gastrointestinais/constitucionais como dor abdominal, febre e calafrios prevalecem sobre as características de má absorção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de intestino delgado pode ser histologicamente distinguível.</li> </ul>
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente, má absorção profunda não é observada. A diarreia hemorrágica é comum.</li> <li>A evolução da doença pode ser maior ou menor embora seja mais comum que o ET apresente uma progressão indolente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A colonoscopia com intubação do íleo terminal pode revelar características macroscópicas (ulceração e eritema mucosos macroscópicos) não observadas no ET.</li> <li>A tomografia computadorizada (TC) abdominopélvica e/ou radiografia do trato gastrointestinal superior com exame contrastado de trânsito do intestino delgado podem revelar estenoses e fístulas.</li> </ul>
<b>Doença celíaca (DC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afeta com mais frequência brancos descendentes de europeus.</li> <li>Não há período agudo de diarreia na DC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpos imunoglobulina A (IgA) positivos na DC.</li> <li>Os anticorpos antiendomísio também devem ser positivos.</li> <li>As biópsias podem ser indistinguíveis.</li> <li>Tentativa terapêutica com ácido fólico: o ET apresenta resposta.</li> <li>Dieta sem glúten: a DC apresenta resposta.</li> </ul>
<b>Esclerodermia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas do trato gastrointestinal superior como pirose e disfagia são mais comuns.</li> <li>Características de má absorção são improváveis, a menos que haja supercrescimento bacteriano intestinal.</li> <li>Provável manifestação de alterações cutâneas clássicas; evidências de doença pulmonar intersticial e comprometimento renal são comuns.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorpos de fatores antinucleares presentes em cerca de 95% dos pacientes.</li> <li>Anticorpos antitopoisomerase I e anticorpos anticentrômero estão frequentemente presentes na doença limitada.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Supercrescimento bacteriano no intestino delgado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode complicar alterações na anatomia intestinal (por exemplo, alças cegas após cirurgia), esclerodermia ou desordens de motilidade intestinal, bem como pacientes sem distúrbios adjacentes.</li> <li>• Características de má absorção, principalmente deficiência de ácido fólico, não são tão comuns no ET.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de atrofias vilosas na biópsia de intestino delgado, como observado no ET.</li> <li>• Não há evidências de múltiplas deficiências de micro e macronutrientes, como observado no ET.</li> </ul>
<b>Insuficiência pancreática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Com frequência, manifesta sinais/sintomas de má absorção, incluindo diarreia, esteatorreia e hipovitaminose lipossolúvel, mas não há sinais/sintomas de deficiência de proteínas, carboidratos, ácido fólico e vitaminas B.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há evidências de anemia megaloblástica, teste de D-xilose anormal ou hipoproteinemia.</li> </ul>
<b>Enteropatia tropical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assemelha-se, de modo fiel, ao ET; com frequência vista como uma forma subclínica da doença.</li> <li>• Encontrada em áreas endêmicas.</li> <li>• Associada à má absorção de vários micro e macronutrientes.</li> <li>• Raramente causam os sintomas que caracterizam o ET.</li> <li>• A enteropatia tropical não responde de maneira tão previsível ao tratamento com ácido fólico e antibióticos.</li> <li>• A má absorção observada na enteropatia tropical remite após 6 a 12 meses em clima temperado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Enteropatia induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os sinais e sintomas podem se assemelhar muito aos de ET, embora a má absorção decorrente da enteropatia induzida por medicamento não seja tipicamente tão grave.</li> <li>• Associada principalmente aos antagonistas do receptor de angiotensina II e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). O risco é mais evidente com olmesartana, um antagonista do receptor de angiotensina II.[33] Os sintomas e as mudanças histológicas remitem depois que os medicamentos desencadeantes são descontinuados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> <li>• História cuidadosa e revisão dos medicamentos.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico for estabelecido. Não se sabe qual é a duração ideal para o tratamento; a quantidade de dados controlados é reduzida. Espera-se, como regra geral, um ciclo prolongado de tratamento. Deve-se administrar ácido fólico por pelo menos 3 meses e até 1 ano, dependendo da resposta clínica. O tratamento com antibióticos foi administrado por períodos entre 2 semanas e 1 ano, mas a maior parte dos experimentos apresenta bons desfechos com 3 a 6 meses de tratamento. Também se recomenda suplementação com cianocobalamina (vitamina B12) se os sintomas permanecerem por mais de 4 meses ou na presença de baixos níveis de vitamina B12, independentemente da duração dos sintomas.

### Suplementação com ácido fólico

Deve-se administrar uma dose alta de ácido fólico como tratamento de primeira linha para todos os pacientes com espru tropical (ET).<sup>[30] [31] [32]</sup> Ela deve ser administrada em caso de suspeita de ET, mesmo em pacientes sem deficiência de folato documentada.<sup>[23]</sup> Embora doses com variação de 1 a 10 mg por dia tenham sido estudadas, uma dose de 5 mg/dia é considerada adequada. A resposta clínica deve ser imediata e drástica. Melhoras em relação à anemia megaloblástica e ao achatamento patológico das vilosidades foram observadas 2 dias a 1 semana após o início do tratamento com ácido fólico.<sup>[34]</sup>

### Tratamento com antibiótico

Dados observacionais que associam ET à infecção bacteriana do intestino delgado dão suporte ao uso de antibióticos como tratamento. Os antibióticos provaram ser eficazes<sup>[34] [35] [36]</sup> e são amplamente utilizados como terapia de primeira linha. A qualidade das evidências é limitada pela época em que os estudos foram realizados. Entretanto, eles são prescritos devido à ampla disponibilidade, ao baixo custo e à eficácia comprovada. A tetraciclina é a mais comumente usada. Outros antibióticos (por exemplo, cloranfenicol) foram usados no passado, mas não há muitas evidências empíricas que deem suporte a seu uso.

Não existem estudos com antibióticos alternativos. A rifaximina poderia parecer uma escolha razoável, mas não há evidências para dar suporte. Outra alternativa seria encaminhar pacientes alérgicos à tetraciclina a um alergologista para confirmar a alergia e realizar a dessensibilização.

### Suplementação com cianocobalamina (vitamina B12)

Os benefícios do tratamento com cianocobalamina (vitamina B12) são menos evidentes. Na maioria dos pacientes, o ácido fólico isolado é suficiente para melhorar sintomas e corrigir várias anormalidades laboratoriais. Alguns são a favor da abordagem que só trata pacientes que apresentem deficiência comprovada de cianocobalamina (vitamina B12), enquanto outros tratam de forma empírica com vitamina B12 subcutânea.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)



## Em curso

( resumo )

## sintomas de espru tropical

- com duração dos sintomas pré-tratamento >4 meses ou baixos níveis de cianocobalamina (vitamina B12) independentemente da duração dos sintomas

1a  
mais ácido fólico associado a antibioticoterapia  
cianocobalamina (vitamina B12)

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### sintomas de espru tropical

sintomas de espru tropical

1a

ácido fólico associado a antibioticoterapia

#### Opções primárias

» **ácido fólico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 3 meses

-e-

» **tetraciclina**: 250 mg por via oral quatro vezes ao dia por 3 meses; ou 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 meses

#### Opções secundárias

» **ácido fólico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia por pelo menos 3 meses

-e-

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia por 3 meses

» A resposta ao ácido fólico deve ser imediata e drástica. Deve-se administrar ácido fólico durante por menos 3 meses e até 1 ano, dependendo da resposta clínica do paciente. Há diversas evidências que dão suporte ao uso de doses altas de ácido fólico como tratamento de primeira linha para todos os pacientes com espru tropical (ET).[30] [31] [32] Ela deve ser administrada em caso de suspeita de ET, mesmo em pacientes sem deficiência de folato documentada.[23]

» A tetraciclina é o antibiótico mais comumente usado. Outros antibióticos (por exemplo, cloranfenicol) foram usados no passado, mas não há muitas evidências empíricas que deem suporte a seu uso.

» Não existem estudos com antibióticos alternativos. A rifaximina poderia parecer uma escolha razoável, mas não há evidências para dar suporte. Outra alternativa seria encaminhar pacientes alérgicos à tetraciclina a um alergologista para confirmar a alergia e realizar a dessensibilização.

» Não há literatura disponível sobre espru tropical em gestantes e crianças. O ácido fólico deve ser administrado em todos os pacientes, mas no caso raro de uma paciente

## Em curso

- com duração dos sintomas pré-tratamento >4 meses ou baixos níveis de cianocobalamina (vitamina B12) independentemente da duração dos sintomas

mais

gestante, o aumento da dose de ácido fólico para 10 mg por dia durante toda a gravidez seria uma abordagem sensata. Em casos não responsivos ao ácido fólico, deve-se buscar de um especialista uma outra opinião sobre antibióticos adequados.

**cianocobalamina (vitamina B12)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **cianocobalamina:** 1000 microgramas por via subcutânea uma vez por semana por 3 meses

» Alguns restringem esse tratamento somente aos que têm deficiência documentada de cianocobalamina (vitamina B12). Os benefícios do tratamento com cianocobalamina (vitamina B12) não são claros, pois na maioria dos pacientes o ácido fólico isolado é suficiente para melhorar sintomas e corrigir várias anormalidades laboratoriais.

» Alguns são a favor da abordagem que só trata pacientes que apresentem deficiência comprovada de cianocobalamina (vitamina B12), enquanto outros tratam de forma empírica com vitamina B12 subcutânea.

## Recomendações

### Monitoramento

Não há recomendações claras quanto ao monitoramento de pacientes durante o tratamento de espru tropical. A maioria dos pacientes sofrerá resposta clínica abrupta ao tratamento, com diminuição da diarreia, aumento do peso e melhora do bem-estar dentro de 2 a 6 semanas após o início do tratamento. O volume de esteatorreia, grau de má absorção de D-xilose, níveis de folato e grau de anemia macrocítica devem melhorar dentro de 1 a 3 semanas após o início do tratamento. Não há indicações para o monitoramento desses parâmetros com exames contínuos. Atualmente, não se recomenda repetir a biópsia endoscópica enquanto o paciente estiver recebendo tratamento, já que existe pouca correlação entre o quadro clínico e a histologia. Se forem realizadas biópsias repetidas, deve-se esperar um aumento da histologia após 3 meses, e deve-se observar um retorno ao normal dentro de 1 ano.

Um estudo recente sugere que, apesar de os parâmetros clínicos e subjetivos melhorarem após tratamento com tetraciclina, até dois terços dos pacientes continuaram a manifestar evidências que indicam permeabilidade anormal do intestino delgado. Sendo assim, pode-se considerar o monitoramento periódico para obtenção de evidências que indicam má absorção e deficiências de nutrientes.[17]

### Instruções ao paciente

A espru tropical não é uma doença crônica. Embora provavelmente sejam necessários ciclos de tratamento mais longos, os sintomas devem melhorar dentro de 2 a 4 semanas após o início do tratamento com ácido fólico e antibióticos. Caso não haja melhoras, o médico deverá ser consultado. Não há necessidade de vigilância ou monitoramento prolongado uma vez que o ciclo de tratamento tenha sido concluído. Nenhuma alteração alimentar ou de estilo de vida demonstrou-se capaz de alterar a evolução do espru tropical. Embora surtos domésticos tenham sido relatados, esse processo não é claramente contagioso e, portanto, não há necessidade de adotar precauções quanto à disseminação da doença.

## Prognóstico

Espera-se remissão completa depois do tratamento com ácido fólico e antibióticos. Geralmente, a resposta ao tratamento é imediata, com melhoras sintomáticas, laboratoriais e patológicas ocorrendo 2 dias a 1 semana após o início do tratamento.[34] Raramente se observam recidivas em viajantes que retornaram de áreas endêmicas e receberam tratamento por 6 meses a 1 ano. Até 50% dos pacientes nativos de áreas endêmicas terão recidiva após o tratamento.[35] [36] [37]



## Artigos principais

- Keele KD, Bound JP. Sprue in India: a clinical survey of 600 cases. *BMJ*. 1946;1:77-81.
- Sheehy TW, Cohen WC, Wallace DK, et al. Tropical sprue in North Americans. *JAMA*. 1965;194:1069-1076.
- Sheehy TW, Baggs B, Perez-Santiago E, et al. Prognosis of tropical sprue. A study of the effect of folic acid on the intestinal aspects of acute and chronic sprue. *Ann Intern Med*. 1962;57:892-908.
- Suarez RM, Spies TD, Suarez RM Jr. The use of folic acid in sprue. *Ann Intern Med*. 1947;26:642-677.
- Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, et al. Long-term follow-up of antibiotic-treated tropical sprue. *Ann Intern Med*. 1972;76:203-210.
- Guerra R, Wheby MS, Bayless TM. Long term antibiotic in tropical sprue. *Ann Intern Med*. 1965;63:619-634.

## Referências

1. Keele KD, Bound JP. Sprue in India: a clinical survey of 600 cases. *BMJ*. 1946;1:77-81.
2. Sheehy TW, Cohen WC, Wallace DK, et al. Tropical sprue in North Americans. *JAMA*. 1965;194:1069-1076.
3. Lindenbaum J, Kent TH, Sprinz H. Malabsorption and jejunitis in American Peace Corps volunteers in Pakistan. *Ann Int Med*. 1966;65:1201-1209.
4. Piyush R, Ghoshal U, Aggarwal R, et al. Etiological spectrum of sporadic malabsorption syndrome in Northern Indian adults at a tertiary hospital. *Indian J Gastroenterol*. 2004;23:94-98.
5. Baker SJ, Mathan VI. An epidemic of tropical sprue in southern India II: epidemiology. *Ann Trop Med Parasitol*. 1970;64:453-467.
6. Ghoshal UC, Ghoshal U, Ayyagari A, et al. Tropical sprue is associated with contamination of small bowel with aerobic bacteria and reversible prolongation of orocecal transit time. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:540-547.
7. Gorbach SL, Banwell JG, Jacobs B, et al. Tropical sprue and malnutrition in West Bengal. I. Intestinal microflora and absorption. *Am J Clin Nutr*. 1970;23:1545-1558.
8. Bhat P, Shantakumari S, Rajan D, et al. Bacterial flora of the gastrointestinal tract in southern Indian control subjects and patients with tropical sprue. *Gastroenterology*. 1972;62:11-21.
9. Klipstein FA, Holdeman LV, Corcino JJ, et al. Enterotoxigenic intestinal bacteria in tropical sprue. *Ann Intern Med*. 1973;79:632-641.

10. Tomkins AM, Drasar BS, James WP. Bacterial colonisation of jejunal mucosa in acute tropical sprue. *Lancet*. 1975;1:59-62.
11. Baker SJ, Mathan M, Mathan VI, et al. Chronic enterocyte infection with coronavirus: one possible cause of the syndrome of tropical sprue? *Dig Dis Sci*. 1982;27:1039-1043.
12. Menendez-Corrada R, Nettleship E, Santiago-Delphin EA. HLA and tropical sprue. *Lancet*. 1986;2:1183-1185.
13. Eckburg PB, Bernstein CN, Purdom E, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-1638.
14. Cancio M, Menendez-Corrado R, Asenjo CF. Effect of fatty acid structure on absorption of fats by sprue patients. *Bol Assoc Med PR*. 1967;59:155-160.
15. Klipstein FA, Corcino JJ. Malabsorption of essential amino acids in tropical sprue. *Gastroenterology*. 1975;68:239-244.
16. Klipstein FA, Corcino JJ. Factors responsible for weight loss in tropical sprue. *Am J Clin Nutr*. 1977;30:1703-1708.
17. Kumar S, Ghoshal UC, Jayalakshmi K, et al. Abnormal small intestinal permeability in patients with idiopathic malabsorption in tropics (tropical sprue) does not change even after successful treatment. *Dig Dis Sci*. 2011;56:161-169.
18. Sheehy TW, Anderson PR, Baggs BE. Carbohydrate studies in tropical sprue. *Am J Dig Dis*. 1966;11:461-473.
19. Hoffbrand AV, Necheles TF, Maldonado N, et al. Malabsorption of folate polyglutamates in tropical sprue. *BMJ*. 1969;2:543-547. [Texto completo](#)
20. Rajendram R, Preedy VR. Effect of alcohol consumption on the gut. *Dig Dis*. 2005;23:214-221.
21. Baker SJ, Mathan VI. Tropical sprue in Southern India. In: *Tropical sprue and megaloblastic anemia*. Wellcome Trust collaborative study, Wellcome Trust. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1971:189-260.
22. Ross IN, Mathan VI. Immunological changes in tropical sprue. *Q J Med*. 1981;200:435-439.
23. Brown IS, Bettington A, Bettington M, et al. Tropical sprue: revisiting an underrecognized disease. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:666-672.
24. Garrido JA, Sheehy TW. Tropical sprue. *Bockus gastroenterology*. 5th ed, vol 2. St. Louis: WB Saunders Co; 1995:1056.
25. Sheehy TW, Floch MH. The small intestine - its function and diseases. New York: Harper & Row Publishers; 1964:74-76.
26. Corcino JJ, Reisenauer AM, Halsted CH. Jejunal perfusion of simple and conjugated folates in tropical sprue. *J Clin Invest*. 1976;58:298-305. [Texto completo](#)



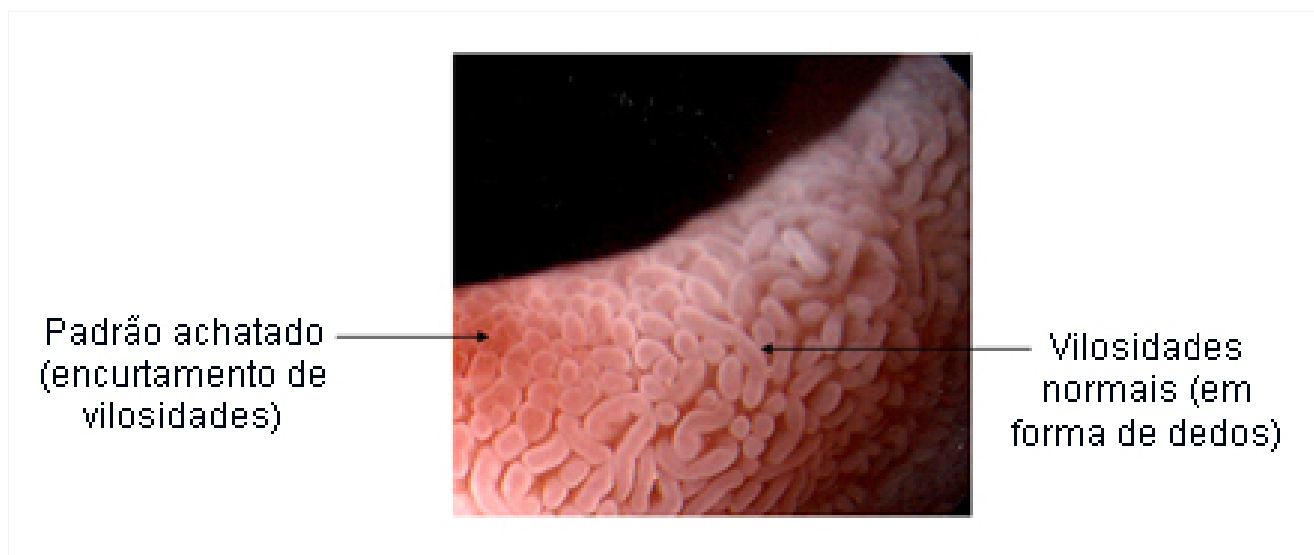
27. Lindenbaum J. Small intestine dysfunction in Pakistanis and Americans resident in Pakistan. *Am J Clin Nutr.* 1968;21:1023-1029.
28. Gorbach SL, Mittra R, Jacobs B, et al. Bacterial contamination of the upper small bowel in tropical sprue. *Lancet.* 1969;1:74-77.
29. Lo A, Guelrud M, Essenfled H, et al. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:377-382.
30. Tomkins AM, Smith T, Wright SG. Assessment of early and delayed responses in vitamin B12 absorption during antibiotic therapy in tropical malabsorption. *Clin Sci Mol Med Suppl.* 1978;55:533-539.
31. Sheehy TW, Baggs B, Perez-Santiago E, et al. Prognosis of tropical sprue. A study of the effect of folic acid on the intestinal aspects of acute and chronic sprue. *Ann Intern Med.* 1962;57:892-908.
32. Suarez RM, Spies TD, Suarez RM Jr. The use of folic acid in sprue. *Ann Intern Med.* 1947;26:642-677.
33. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2015 Aug 6 [Epub ahead of print].
34. Klipstein FA. Absorption of physiologic doses of folic acid in subjects with tropical sprue responding to tetracycline therapy. *Blood.* 1969;34:191-203. [Texto completo](#)
35. Rickles FR, Klipstein FA, Tomasini J, et al. Long-term follow-up of antibiotic-treated tropical sprue. *Ann Intern Med.* 1972;76:203-210.
36. Guerra R, Wheby MS, Bayless TM. Long term antibiotic in tropical sprue. *Ann Intern Med.* 1965;63:619-634.
37. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Mukhopadhy A. Tropical malabsorption. *Postgrad Med J.* 2006;82:779-787.

## Imagens



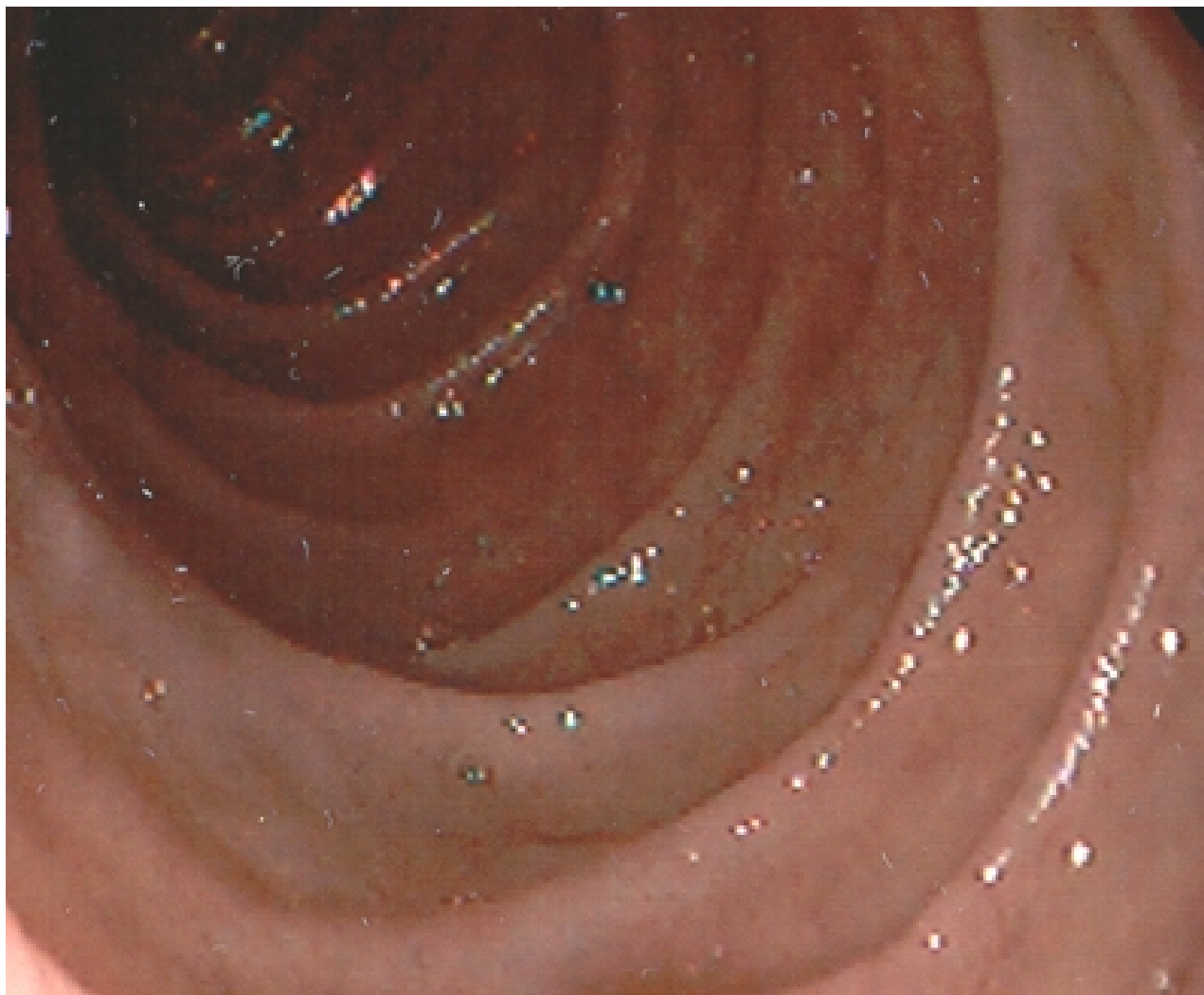
*Figura 1: Espru tropical; padrões sulcados e foveolares, duodeno*

*Do acervo do Dr. M. Guelrud; usado com permissão*



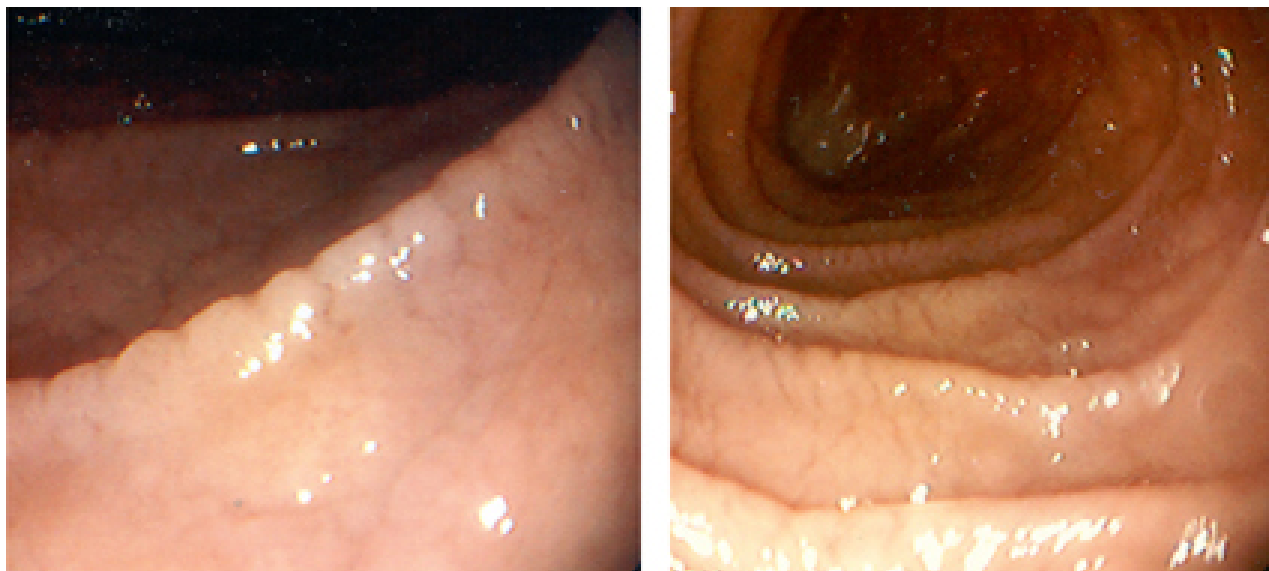
*Figura 2: Endoscopia, alterações em vilosidades normais e de espru tropical (ET), duodeno*

*Do acervo do Dr. M. Guelrud; usado com permissão*



*Figura 3: Duodeno normal, endoscopia padrão*

*Do acervo do Dr. M. Guelrud; usado com permissão*



*Figura 4: Espru tropical; sulcos serrilhados, com aparência de mosaico e sulcos mucosos; duodeno*

*Do acervo do Dr. M. Guelrud; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Daniel Wild, MD**

---

Associate Professor of Medicine

Division of Gastroenterology, Duke University Medical Center, Durham, NC

DIVULGAÇÕES: DW declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Daniel Wild would like to gratefully acknowledge Dr Moises Guelrud, a previous contributor to this monograph. MG declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **J. Thomas LaMont, MD**

---

Professor of Medicine

Harvard Medical School, Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: JTLM declares that he has no competing interests.

#### **Daniel Leffler, MD, MS**

---

Instructor in Medicine

Harvard Medical School, Director of Clinical Research, The Celiac Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: DL declares that he has no competing interests.

#### **Paul Ciclitira, MBBS, MD, PhD**

---

Professor of Gastroenterology

Department of Diabetes and Nutritional Sciences, Kings College London, Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: PC declares that he has no competing interests.