

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Camilla Castro de Almeida

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Organizadores

Guilherme Barroso L. de Freitas

Camilla Castro de Almeida

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC em Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vi-
eira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Libano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado (Universidade Federal
do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

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

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE *et al.*
Gastroenterologia e Hepatologia.
FREITAS, G.B.L. de; ALMEIDA, C.C. de. - Irati: Pasteur,
27 nov. 2025.
1 livro digital; 144 p.: il.; ed. XIII.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-304-5
<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-304-5>
1. Medicina 2. Gastroenterologia. 3. Hepatologia.
I. Título.

CDD 610
CDU 616.1

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Prefácio

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

Guilherme Barroso Langoni de Freitas

*Dr. Prof. Dpto de Farmacologia e Terapêutica da
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Diretor Científico do Grupo Pasteur*

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Sumário

CAPÍTULO 1 - INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO FERRAMENTA PROMISSORA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN	2
CAPÍTULO 2 - DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E CRISES AUTOIMUNES GRAVES: ABORDAGEM INTENSIVA	13
CAPÍTULO 3 - DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NAS DOENÇAS HEPÁTICAS: AVANÇOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS	20
CAPÍTULO 4 - POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR NO ESPECTRO DA SÍNDROME DE GARDNER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	28
CAPÍTULO 5 - IMPACTO DO USO PROLONGADO DE AINEs NA SAÚDE HEPÁTICA: RISCOS, MECANISMOS E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS	38
CAPÍTULO 6 - FUNDAMENTOS DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA CONTEMPORÂNEA	44
CAPÍTULO 7 - <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE GASTROINTESTINAL	58
CAPÍTULO 8 - FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA PANCREATITE AGUDA E CRÔNICA	73
CAPÍTULO 9 - MANEJO CLÍNICO DA CIRROSE ALCOÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	82
CAPÍTULO 10 - TRANSPLANTE HEPÁTICO: CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E AVANÇOS NA IMUNOSSUPRESSÃO	90
CAPÍTULO 11 - MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA	96
CAPÍTULO 12 - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS HEMORRAGIAS DIGESTIVAS ALTAS E BAIXAS	110
CAPÍTULO 13 - SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: VISÃO INTEGRADA DOS FATORES BIOLÓGICOS, PSICOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS	124
CAPÍTULO 14 - <i>HELICOBACTER PYLORI</i> EM TEMPOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	132

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 1

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO FERRAMENTA PROMISSORA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA¹
RAFAELA MARIA DA SILVA RIBEIRO¹
SABRINE VITORIA DOS SANTOS RAMOS¹
ISABELE ALVES DE SOUSA¹
VICTORIA VIEIRA DE CARVALHO²
ANTÔNIO VINICIUS VIEIRA ARAUJO¹
ISAAC ALEF BARBOSA GOMES¹
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
CHUADÊ CACHOEIRA DO NASCIMENTO¹
ANA CLARA COÊLHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA³
BILL CLINTON DIVINO DOS REIS¹
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES⁴
ANDRE LUIZ DOS REIS BARBOSA⁵

1. Discente – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Nível Mestrado) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
2. Graduação em Odontologia pela Universidade Estadual do Piauí – UESPI.
3. Discente – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Nível Doutorado) da Universidade Federal do Delta do Parnaíba.
4. Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO/UFPI.
5. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

Aprendizado de Máquina; Doença Inflamatória Intestinal; Ferramentas Digitais em Saúde.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica (DII) idiopática. Sua etiologia permanece multifatorial com complexas interações entre fatores genéticos, disfunção imunológica, alterações da microbiota intestinal e influências ambientais que englobam dieta, tabagismo e uso de antibióticos (KAPLAN & NG, 2016). É caracterizada por áreas de inflamação transmural imunomediada comumente observadas no íleo e cólon, porém podendo acometer qualquer região do intestino. Essas inflamações podem desencadear dor abdominal crônica, diarreia, fístulas, lesões perianais, obstruções e neoplasias que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, exigindo intervenções cirúrgicas em até 50% dos casos dentro de 10 anos após o diagnóstico (THIA *et al.*, 2010).

Quando visualizada em níveis epidemiológicos globais, observa-se uma incidência da doença de Crohn na Europa e na América do Norte com taxas de até 20,2 e 12,7 casos por 100 mil pessoas por ano, respectivamente, com prevalências elevadas, como 322 casos por 100 mil pessoas na Alemanha. Nas últimas décadas, observou-se um aumento global na incidência de DII, especialmente em países da Ásia. Na China, por exemplo, foi possível relacionar a DC com o aumento da urbanização, seguindo um gradiente de distribuição geográfica do país (KAPLAN & NG, 2016). Em outra perspectiva, na Coreia do Sul, a incidência foi estabilizada após um crescimento inicial. Embora dados epidemiológicos sobre DC na América Latina e África ainda sejam limitados, estudos no Brasil sugerem uma incidência relativamente alta em comparação com outras regiões desses continentes (RODA *et al.*, 2020).

Ademais, é possível diagnosticar a DC em qualquer fase da vida, sendo mais frequente na

segunda e terceira décadas de vida (adolescentes e jovens adultos) (GUERRA *et al.*, 2025). Estudos demonstram que, nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, aproximadamente 28% dos pacientes com DC são submetidos a cirurgias abdominais, número que sobe para 39,5% após dez anos do diagnóstico (TSAI *et al.*, 2021). Esses dados destacam a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado da doença, buscando reduzir complicações a longo prazo para os indivíduos acometidos.

Nesse contexto, a inteligência artificial (IA) na medicina, impulsionada por avanços computacionais, tem transformado os mecanismos de diagnósticos e prognósticos, potencializando análises multivariadas e auxiliando em aspectos que permeiam da pré-triagem até a terapêutica (DEO, 2015). Nesse sentido, a DC tem se beneficiado significativamente desses avanços. Com um crescimento exponencial da aplicação na utilização de IAs nos últimos anos, é possível apontar a capacidade de extrair padrões por vezes invisíveis ao olhar humano. Para isso, algoritmos de aprendizado de máquina (ML do inglês *machine learning*) têm sido empregados para refinar o diagnóstico, prever respostas terapêuticas e estratificar riscos (DE RAMÓN-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017; WALJEE *et al.*, 2018; GOMOLLÓN *et al.*, 2022).

No exame endoscópico, atualmente podem ser empregados sistemas de detecção assistida por computador que são capazes de identificar úlceras e estenoses em cápsulas endoscópicas com precisão acima de 95%. Esses mecanismos reduzem significativamente o tempo de diagnóstico e, consequentemente, orientam a escolha terapêutica, otimizando o intervalo entre a identificação da doença e o início do tratamento (KLANG *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2022).

Além disso, outros mecanismos podem ser avaliados, como a caracterização histológica e a descoberta de novos alvos terapêuticos

(CHANG *et al.*, 2023). No entanto, apesar do potencial dessa ferramenta, os desafios persistem, como a necessidade de conjuntos de dados robustos, transparência algorítmica e principalmente a integração clínica segura (CON *et al.*, 2021). Dito isto, este capítulo tem como objetivo investigar as aplicações da inteligência artificial no diagnóstico da DC, visando destacar como essas tecnologias estão sendo implementadas ao ambiente clínico para identificação e até mesmo tratamento dessa DII, e avaliar direções futuras para otimização da condução dessa doença.

MÉTODO

O presente estudo é caracterizado como uma revisão sistemática da literatura acerca da temática abordada, com a finalidade de analisar as evidências científicas disponíveis até o presente momento sobre a aplicação de ferramentas de inteligência artificial no rastreo e tratamento da doença de Crohn. O trabalho foi conduzido em etapas claras para garantir rigor quanto aos métodos experimentais dos estudos.

A busca bibliográfica foi realizada em abril de 2025, abrangendo três bases de dados científicas: PubMed, *Web of Science* e *Science Direct*. Como estratégia de busca, foram utilizados os descritores "artificial intelligence" AND "Crohn's disease", sendo eles aplicados aos campos de busca de "Título e resumo", a fim de facilitar a busca por estudos mais relevantes para a temática investigada.

Para a seleção dos artigos, foram elaborados critérios de inclusão e exclusão, sendo os critérios de inclusão: estudos publicados em língua inglesa; com texto completo disponível; que abordassem o uso de IA no contexto da doença de Crohn, sendo ela para uso em diagnóstico, rastreo ou tratamento da doença. Como critérios de exclusão, foram adotados artigos que:

relatam o uso de IA relacionado ao diagnóstico, rastreo e tratamento de outras doenças inflamatórias intestinais; fugiam do escopo da pesquisa; apresentaram duplicidade entre as bases de dados escolhidas.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Inicialmente, foi feita uma triagem baseada na leitura dos títulos e resumos de cada artigo recuperado na busca. Em seguida, foi realizada uma leitura completa dos artigos pré-selecionados para confirmação final da inclusão ou exclusão de cada estudo de acordo com os objetivos da revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estratégias de busca utilizadas em diferentes bases de dados no presente estudo resultaram em 279 artigos, sendo 139 na *Web of Science*, 110 na PubMed e 30 na *ScienceDirect*. Após uma triagem inicial destes manuscritos, mediante análise do título e resumo, e seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, 236 artigos foram excluídos do escopo. Após esta etapa, 43 artigos foram elegíveis para leitura na íntegra, dentre os quais, 22 foram identificados como duplicados e devidamente excluídos. Assim, 21 artigos foram considerados aptos para o estudo. Após a leitura completa dos artigos selecionados, percebeu-se que três não se encaixavam nos critérios de inclusão e fugiam ao tema. Após a exclusão destes trabalhos, 18 artigos foram incluídos na presente revisão para a extração de dados.

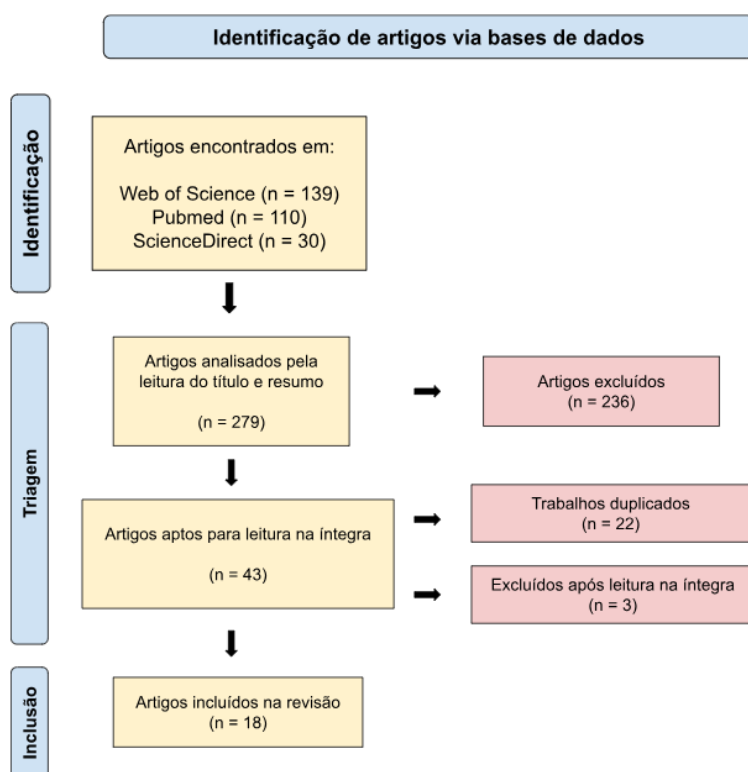
O fluxograma representado na **Figura 1.1** indica o processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos na presente revisão.

A DC é uma das duas principais formas de DII com crescente incidência nas últimas décadas. Essa doença se caracteriza por apresentar um curso clínico heterogêneo representando um desafio no rastreo e diagnóstico (CHANG *et*

al., 2023). Desta forma, o diagnóstico baseia-se na avaliação combinada de achados endoscópicos, radiográficos e patológicos (GAO *et al.*, 2023). Vale destacar que o manejo da DC é multifacetado e exige uma equipe multidisciplinar composta de diferentes especialistas, como

gastroenterologistas, endoscopistas, radiologistas, patologistas e cirurgiões (UCHIKOV *et al.*, 2024; AHMAD *et al.*, 2023). Nesse contexto, a IA surge como uma ferramenta complementar, capaz de integrar informações provenientes de diferentes áreas e facilitar a comunicação entre os profissionais envolvidos.

Figura 1.1 Fluxograma das etapas de seleção de artigos para a revisão



Diante desse cenário, os avanços na aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina e redes neurais profundas revelam o potencial da IA em ampliar a precisão diagnóstica, reduzir o tempo de detecção e apoiar decisões clínicas com base em evidências computacionais. Os dados analisados, extraídos de estudos recentes da literatura científica, demonstram que modelos treinados com informações clínicas, laboratoriais e de imagem podem alcançar níveis elevados de acurácia e sensibilidade, superando, em muitos casos, abordagens tradicionais baseadas apenas na experiência médica ou na análise manual de exames (FERREIRA *et al.*,

2022; CARTER *et al.*, 2023; CARDOSO *et al.*, 2024). Além de acelerar o processo, esses modelos oferecem suporte objetivo ao profissional de saúde, contribuindo para uma conduta mais segura.

Embora as tecnologias baseadas em inteligência artificial apresentem grande potencial no campo da saúde, é importante destacar que seu papel é complementar ao julgamento clínico, e não de substituição. Elas têm como foco auxiliar na interpretação de dados complexos, promovendo decisões mais rápidas e precisas (LE BERRE *et al.*, 2020). No que diz a respeito à DC, a IA pode contribuir no reconhecimento de

padrões clínicos, na análise de imagens e na correlação de dados laboratoriais, facilitando diagnósticos mais assertivos (BRODERSEN *et al.*, 2024). No entanto, sua eficácia depende da integração com o conhecimento do especialista, que continua sendo essencial para a avaliação do paciente.

Este capítulo discute os resultados apresentados, com base em evidências extraídas da literatura científica atual, refletindo sobre como essas tecnologias têm sido aplicadas na prática e

quais são suas reais contribuições no enfrentamento dos desafios da DC. Mais do que relatar números, o foco está em entender o impacto dessas ferramentas no cotidiano clínico, evidenciando como a IA está moldando não apenas a pesquisa, mas também a materialização de novas ferramentas para auxiliar no contexto clínico.

O **Quadro 1.1**, abaixo, resume os artigos selecionados e as principais informações relacionadas ao uso da inteligência artificial na doença de Crohn.

Quadro 1.1 Artigos selecionados para compor o estudo

Autores	Objetivo	Principais resultados
RAMÓN-FERNÁNDEZ <i>et al.</i> (2017)	Desenvolver um modelo de monitoramento com inteligência artificial integrado a um sistema de suporte à decisão baseado em conhecimento, para personalizar o manejo clínico da doença de Crohn, utilizando dados coletados por sensores e dispositivos móveis.	A abordagem usa aprendizado de máquina para prever a evolução da doença de Crohn, otimizando o tempo de resposta médica e aprimorando o acompanhamento individualizado.
FERREIRA <i>et al.</i> (2022)	Desenvolver e validar um algoritmo de rede neural convolucional para detectar automaticamente úlceras e erosões em exames de cápsula endoscópica PillCam™ em pacientes com doença de Crohn.	O modelo de rede neural convolucional mostrou alta sensibilidade e especificidade na detecção de lesões mucosas em exames de cápsula endoscópica, indicando o potencial da inteligência artificial para agilizar e aprimorar o diagnóstico da doença de Crohn.
GAO <i>et al.</i> (2023)	Comparar marcadores microbianos em diferentes níveis biológicos por meio de análise multidimensional de metagenomas fecais, utilizando uma rede neural <i>feedforward</i> para identificar biomarcadores robustos para o diagnóstico da doença de Crohn.	O estudo mostrou que genes microbianos são os biomarcadores mais precisos para o diagnóstico da doença de Crohn, destacando o potencial da inteligência artificial para otimizar a identificação de marcadores mais estáveis e padronizar o diagnóstico clínico.
JERI-MCFARLANE <i>et al.</i> (2023)	Avaliar o uso de reconstrução 3D por inteligência artificial para melhorar o planejamento cirúrgico e a compreensão anatômica de fistulas perianais complexas na doença de Crohn.	A modelagem 3D com inteligência artificial melhorou o planejamento cirúrgico de fistulas perianais na doença de Crohn, aumentando a precisão, reduzindo complicações e ampliando a confiança dos cirurgiões.
CARTER <i>et al.</i> (2023)	Desenvolver e validar um módulo de <i>deep learning</i> com rede neural convolucional pré-treinada para detectar automaticamente a DC em imagens de ultrassonografia intestinal, apoiando um diagnóstico rápido e preciso.	O modelo de inteligência artificial detectou alterações da DC em ultrassonografias com alta acurácia, mostrando desempenho comparável ao de especialistas e potencial para tornar o diagnóstico mais eficiente, padronizado e não invasivo.
KELLERMAN <i>et al.</i> (2023)	Desenvolver um modelo de <i>deep learning</i> para prever a necessidade de terapia biológica em	A análise previu a necessidade de terapia biológica com maior precisão que métodos tradicionais, reforçando o potencial para personalizar o tratamento da DC.

	pacientes recém diagnosticados com DC, realizando uma análise espaço temporal de vídeos de cápsula endoscópica do intestino delgado.	
GOMES <i>et al.</i> (2024)	Aplicar redes neurais artificiais para analisar níveis séricos de infliximabe e anticorpos em pacientes com DC, visando otimizar o monitoramento terapêutico pela integração de dados clínicos e laboratoriais.	O modelo de redes neurais previu com alta precisão a atividade da DC e a presença de anticorpos contra infliximabe, favorecendo decisões clínicas mais eficazes e intervenções personalizadas.
WASNIK <i>et al.</i> (2024)	Explorar o uso de aprendizado de máquina para replicar avaliações especializadas da DC em enterografias por tomografia, considerando presença, localização e distribuição das lesões.	Modelos de aprendizado de máquina, incluindo <i>Random Forest</i> e rede neural convolucional, replicaram a avaliação de enterografias por tomografia em DC com desempenho similar ao de radiologistas, destacando o potencial da inteligência artificial para automatizar e padronizar a análise clínica.
CARDOSO <i>et al.</i> (2024)	Desenvolver um modelo de <i>deep learning</i> com rede neural convolucional panendoscópica para avaliar de forma minimamente invasiva a atividade inflamatória na DC por meio de imagens endoscópicas.	A rede neural convolucional identificou padrões inflamatórios em imagens endoscópicas, correlando-os com a atividade clínica da DC e demonstrando potencial para substituir métodos tradicionais, com maior precisão e eficiência.
XIE <i>et al.</i> (2024)	Desenvolver e aplicar o modelo EfficientNet-b5, de <i>deep learning</i> , para detectar lesões e avaliar úlceras em imagens de endoscopia de balão duplo na DC, facilitando o diagnóstico e o monitoramento da progressão da doença.	O EfficientNet-b5 obteve alta precisão na detecção de lesões e na classificação de úlceras associadas à DC no intestino delgado, com grande acurácia na distinção entre diferentes níveis de gravidade das lesões.
STIDHAM <i>et al.</i> (2022)	Desenvolver metodologias de aprendizado de máquina (AM) para estimativa automatizada da lesão ileal na DC cumulativa em tomografia computadorizada-enterografia (TCE) para auxiliar na previsão de futuras cirurgias intestinais.	A estimativa automatizada da lesão ileal por aprendizado de máquina foi mais eficaz que métodos tradicionais na previsão de cirurgias em pacientes com DC. O modelo apresentou alta concordância com radiologistas.
SHAKIBFAR <i>et al.</i> (2024)	O estudo utiliza dados do mundo real e inteligência artificial para identificar medicamentos que aumentam ou reduzem o risco de fibrose em pacientes com DC.	A análise de sobrevida com aprendizado de máquina identificou dez medicamentos associados a maior risco de cirurgia e outros dez com risco reduzido em pacientes com fibrose intestinal, uma complicação grave da DC.
MONTOTO <i>et al.</i> (2022)	O estudo tinha como intuito avaliar o desempenho da tecnologia EHRead na identificação de informações de pacientes com DC.	A ferramenta apresentou alta precisão na detecção de registros relacionados à DC, com uma precisão geral de 0,88 e <i>recall</i> de 0,98. Para variáveis específicas, como surto de DC e tratamento com vedolizumabe, a EHRead também obteve bons resultados.
KIYOKAWA <i>et al.</i> (2022)	O estudo analisou histologicamente amostras cirúrgicas de pacientes com DC por meio de um algoritmo de inteligência artificial baseado em aprendizado profundo, com o intuito de prever a recorrência da doença após a cirurgia.	O estudo mostrou que a análise de imagens histopatológicas com aprendizado profundo previu com alta precisão a recorrência pós-operatória da DC, destacando o papel do tecido adiposo mesentérico no prognóstico e a eficácia na identificação de características histológicas.
BRODERSEN <i>et al.</i> (2024)	O estudo analisa a concordância entre as avaliações da endoscopia por cápsula panentérica	O estudo verificou que a IA (AXARO®) reduziu significativamente o tempo de revisão das

	(ECP) assistidas por IA e as avaliações padrão em pacientes com suspeita de DC.	(ECP), mantendo alta acurácia diagnóstica. A IA apresentou sensibilidade e especificidade elevadas para a detecção de DC, além de acelerar o diagnóstico em pacientes com suspeita de DC.
CON <i>et al.</i> (2021)	Avaliar e comparar a eficácia do aprendizado profundo e dos algoritmos convencionais na previsão da resposta à terapia anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) na DC.	Os métodos de aprendizado profundo, especialmente a rede neural recorrente que utiliza medições repetidas, superaram os métodos convencionais na previsão da remissão após terapia anti-TNF na doença de Crohn, demonstrando maior desempenho preditivo.
GOMOLLÓN <i>et al.</i> (2022)	O estudo descreve as características clínicas e o tratamento com biológicos em pacientes com doença de Crohn, além de gerar um modelo preditivo para recidiva, utilizando processamento de linguagem natural (PLN) e aprendizado de máquina (ML).	O PLN e o ML identificaram fatores de risco para recidiva na DC. Destacaram o tabagismo como fator de risco, juntamente com recidivas anteriores, idade e biomarcadores específicos.
KONIKOFF <i>et al.</i> (2021)	O aprendizado de máquina identificou os riscos de achados clínicos graves em tomografias computadorizada abdominopélvica de pacientes com DC no pronto-socorro.	O modelo identificou com precisão pacientes de baixo e alto risco, o que pode reduzir o número de tomografias desnecessárias e garantir que os pacientes de alto risco sejam adequadamente tratados.

Os estudos analisados demonstram o potencial da IA em diferentes contextos relacionados à DC. O uso de técnicas de aprendizado de máquina (AM) na avaliação e prognóstico da DC demonstraram eficácia superior em várias áreas em comparação aos métodos tradicionais, revelando seu valor no aprimoramento da precisão diagnóstica e no planejamento de intervenções médicas. No estudo desenvolvido por Stidham *et al.* (2022), observou-se que o AM foi eficaz na previsão de cirurgias em pacientes com DC mostrando alta concordância com os radiologistas. No estudo de Ramón-Fernández (2017), o modelo proposto integrou dados de múltiplas fontes e aplicou técnicas de AM para prever a evolução da doença e apoiar decisões clínicas personalizadas, demonstrando potencial para tal.

Além disso, Shakibfar *et al.* (2024) realizaram uma análise de sobrevida com IA, e identificaram dez medicamentos que aumentam o risco de cirurgia em pacientes com fibrose intestinal, uma complicação grave da DC, enquanto

outros dez medicamentos foram associados a um risco reduzido. Esses achados fornecem *insights* para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros. Konikoff *et al.* (2021) desenvolveram um modelo de aprendizado de máquina capaz de identificar pacientes de baixo e alto risco com alta precisão, contribuindo para a redução de tomografias desnecessárias e otimização do acompanhamento clínico. Ainda nessa perspectiva, no estudo de Con *et al.* (2021) foi observado que redes neurais recorrentes, por considerarem medições repetidas, ao longo do tempo, superaram modelos tradicionais na previsão de remissão após terapia anti-TNF, evidenciando seu potencial na monitorização de pacientes durante o tratamento.

Quanto ao uso da IA no suporte ao tratamento da DC, Gomes *et al.* (2024) desenvolveram algoritmo baseado em redes neurais, capaz de prever com acurácia tanto a atividade inflamatória da doença quanto a resposta imunológica ao infliximabe, um dos principais fármacos

utilizados no tratamento da DC, importante mecanismo para evitar falhas terapêuticas. Além disso, o estudo de Gomollón *et al.* (2022) evidenciou que o uso combinado de processamento de linguagem natural (PLN) e AM também se mostrou eficaz na identificação de fatores de risco para recidiva da DC. O tabagismo foi destacado como um fator de risco importante, juntamente com recidivas anteriores, idade e biomarcadores específicos, fornecendo dados cruciais para o acompanhamento da doença e a implementação de estratégias preventivas.

A IA tem se mostrado uma aliada valiosa na interpretação de imagens. O estudo de Jeri-McFarlane *et al.* (2023) demonstrou o uso de redes neurais convolucionais profundas para modelagem tridimensional (3D) de imagens obtidas por ressonância magnética em pacientes com fistulas perianais complexas associadas à DC. A aplicação da IA na reconstrução 3D não apenas permitiu uma visualização mais precisa da anatomia perianal, mas também contribuiu para uma melhor definição da abordagem cirúrgica.

Quanto aos exames de imagem, Wasnik *et al.* (2024) mostraram que a IA pode ajudar a identificar padrões relevantes da DC em imagens complexas de enterografia por tomografia computadorizada, auxiliando o radiologista em avaliações mais padronizadas. De forma semelhante, Carter *et al.* (2023) demonstraram a eficácia de uma rede neural convolucional profunda pré-treinada na análise automatizada de imagens de ultrassom intestinal, demonstrando alta precisão na detecção de um importante marcador de inflamação, o espessamento da parede intestinal, permitindo maior acurácia na interpretação mesmo por operadores menos experientes.

Ademais, Ferreira *et al.* (2022) utilizaram imagens obtidas pela cápsula endoscópica PillCam™ Crohn's e demonstraram que a IA foi capaz de identificar úlceras e erosões com alta

sensibilidade e especificidade, mesmo em um cenário multicêntrico. Paralelamente, Xie *et al.* (2024) desenvolveram a EfficientNet-b5, uma ferramenta baseada em *deep learning* (aprendizado profundo) capaz de detectar e classificar o grau de severidade de lesões ulceradas em imagens de enteroscopia por duplo balão. Seguindo essa mesma linha, o estudo de Cardoso *et al.* (2024) avaliou a inflamação baseada em classificações clínicas conhecidas, através de uma rede convolucional, por meio de imagens obtidas por enteroscopia por cápsula. Ambos os estudos mostraram correlação positiva na avaliação da IA com os escores atribuídos por especialistas.

Ainda nessa área, outra contribuição significativa, proposta por Brodersen *et al.* (2024), foi a implementação da IA (AXARO®) na revisão das endoscopias com contraste (ECP), que não apenas reduziu significativamente o tempo de revisão, mas também manteve alta acurácia diagnóstica. Com sensibilidade e especificidade elevadas, a IA ajudou a acelerar o diagnóstico de pacientes com suspeita de DC, otimizando o processo de diagnóstico. Além disso, Kellerman *et al.* (2023) aplicaram análise espaço-temporal de vídeos de cápsula endoscópica e encontraram associações entre padrões visuais e desfechos clínicos, com risco de hospitalização ou necessidade de cirurgia. Dessa forma, essas abordagens podem ser particularmente úteis para prever a evolução clínica da DC com base em achados endoscópicos sutis que, muitas vezes, passam despercebidos.

No campo da histopatologia, Kiyokawa *et al.* (2024) realizaram testes com o uso de aprendizado profundo para analisar imagens histológicas, tornando-se uma ferramenta com potencial de prever a recorrência pós-operatória da DC com alta precisão. O estudo enfatizou a importância do tecido adiposo mesentérico no

prognóstico da doença, destacando o papel fundamental da IA na identificação de características histológicas que indicam maior risco de recidiva.

Outro achado interessante refere-se ao estudo da metagenômica fecal por meio de uma análise multicêntrica envolvendo algoritmos de redes neurais *feedforward*. O estudo demonstrou que genes microbianos, em comparação a marcadores taxonômicos como espécies ou variantes de nucleotídeo único (SNVs), apresentam maior robustez diagnóstica. Esses genes estão funcionalmente associados à patogênese da DC, sugerindo que sua identificação pode fornecer substrato para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas não invasivas e altamente específicas, baseadas na microbiota intestinal (GAO *et al.*, 2023).

Por fim, Montoto *et al.* (2022) utilizaram uma ferramenta digital (EHRead) que demonstrou alta precisão na detecção de registros relacionados à DC, alcançando uma precisão geral de 0,88 e um *recall* de 0,98. O modelo também obteve bons resultados em variáveis específicas, como surtos de DC e o tratamento com vedolizumabe, demonstrando sua eficácia na triagem e monitoramento contínuo dos pacientes.

Dessa forma, com base nos estudos analisados, a IA demonstrou ser uma ferramenta eficaz

na análise de exames, além de atuar trazendo maior precisão no diagnóstico e no tratamento de pacientes com DC.

CONCLUSÃO

Com esse estudo foi possível avaliar o significativo potencial da inteligência artificial no auxílio ao diagnóstico, tratamento e monitoramento da doença de Crohn. Os artigos selecionados evidenciaram que técnicas como *machine learning* e redes neurais otimizam a análise de exames endoscópicos e de imagem, conseguindo prever desfechos clínicos e respostas terapêuticas com eficácia comparável ou potencializadas em relação a métodos tradicionais.

Portanto, foi demonstrado que a IA pode ser uma ferramenta valiosa na gastroenterologia, auxiliando na conduta clínica da doença de Crohn por meio da identificação de riscos e da otimização terapêutica. Embora desafios como a validação em contextos multicêntricos e a necessidade de dados mais robustos persistam, os resultados apontam para uma prática clínica mais assertiva, personalizada e com acessibilidade promissora, reforçando seu potencial transformador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMA, D.H. *et al.* Artificial intelligence in inflammatory bowel disease: implications for clinical practice and future directions. *Intestinal Research*, v. 21, p. 283, 2023. doi: 10.5217/ir.2023.00020.
- BRODERSEN, J. *et al.* Artificial intelligence-assisted analysis of pan-enteric capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's Disease: a study on diagnostic performance. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 18, p. 75, 2024. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad131.
- CARDOSO, P. *et al.* Deep learning and minimally invasive inflammatory activity assessment: a proof-of-concept study for development and score correlation of a panendoscopy convolutional network. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 17, p. 17562848241251569, 2024. doi: 10.1177/17562848241251569.
- CARTER, D. *et al.* Automatized detection of Crohn's disease in intestinal ultrasound using convolutional neural network. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 29, p. 1901, 2023. doi: 10.1093/ibd/izad014.
- CHANG, Y. *et al.* Artificial intelligence in inflammatory bowel disease endoscopy: advanced development and new horizons. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2023, p. 3228832, 2023. doi: 10.1155/2023/3228832.
- CON, D. *et al.* Deep learning vs conventional learning algorithms for clinical prediction in Crohn's disease: a proof-of-concept study. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, p. 6476, 2021. doi: 10.3748/wjg.v27.i38.6476.
- DEO, R. Machine learning in medicine. *Circulation*, v. 132, p. 1920, 2015. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.01593.
- FERREIRA, J. *et al.* Identification of ulcers and erosions by the novel PillcamTM Crohn's capsule using a convolutional neural network: a multicentre pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 16, p. 169, 2022. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab117.
- GAO, S. *et al.* Microbial genes outperform species and SNVs as diagnostic markers for Crohn's disease on multicohort fecal metagenomes empowered by artificial intelligence. *Gut Microbes*, v. 15, p. 2221428, 2023. doi: 10.1080/19490976.2023.2221428.
- GOLLOMÓN, F. *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors for Crohn's disease relapses using natural language processing and machine learning: a pilot study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 34, p. 389, 2022. doi: 10.1097/MEG.0000000000002317.
- GOMES, L. *et al.* Infliximab monitoring in Crohn's disease: a neural network approach for evaluating disease activity and immunogenicity. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 17, p. 175, 2024. doi: 10.1177/17562848241251949.
- GUERRA, J.A.R. *et al.* Temporal trends in surgery and hospitalization rates for Crohn's disease in Brazil: a population-based study. *Crohn's & Colitis 360*, v. 7, otae082, 2025. doi: 10.1093/crocol/otae082.
- JERI-MCFARLANE, S. *et al.* Three-dimensional modelling as a novel interactive tool for preoperative planning for complex perianal fistulas in Crohn's disease. *Colorectal Disease*, v. 25, p. 1279, 2023. doi: 10.1111/codi.16539.
- KAPLAN, G. & NG, S. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 1, p. 307, 2016. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30077-2.
- KELLERMAN, R. *et al.* Spatiotemporal analysis of small bowel capsule endoscopy videos for outcomes prediction in Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 16, p. 175, 2023. doi: 10.1177/17562848231172556.
- KIYOKAWA, H. *et al.* Deep learning analysis of histologic images from intestinal specimen reveals adipocyte shrinkage and mast cell infiltration to predict postoperative Crohn disease. *American Journal of Pathology*, v. 192, p. 904, 2022. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.03.006.
- KLANG, E. *et al.* Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 91, p. 606, 2020. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.012.
- KONIKOFF, T. *et al.* Machine learning for selecting patients with Crohn's disease for abdominopelvic computed tomography in the emergency department. *Digestive and Liver Disease*, v. 53, p. 1559, 2021. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.020.
- LE BERRE, C. *et al.* Application of artificial intelligence to gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*, v. 158, p. 76, 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.058.
- MONTOTO, C. *et al.* Evaluation of natural language processing for the identification of Crohn disease-related variables in Spanish electronic health records: a validation study for the PREMONITION-CD Project. *JMIR Medical Informatics*, v. 10, e30345, 2022. doi: 10.2196/30345.

- RAMÓN-FERNÁNDEZ, A. *et al.* Monitoring-based model for personalizing the clinical process of Crohn's disease. *Sensors*, v. 17, p. 1570, 2017. doi: 10.3390/s17071570.
- RODA, G. *et al.* Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, 2020. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2.
- SHAKIBFAR, S. *et al.* Drug repurposing in Crohn's disease using danish real-world data. *Pragmatic and Observational Research*, v. 15, p. 17, 2024. doi: 10.2147/POR.S444569.
- STIDHAM, R. *et al.* Artificial intelligence for quantifying cumulative small bowel disease severity on CT-enterography in Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*, v. 117, S1, 2022. doi: 10.14309/ajg.0000000000002828.
- THIA, K. *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, v. 139, p. 1147, 2010. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.070.
- TSAI, L. *et al.* Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohorts. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, p. 2031, 2021. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.039.
- UCHIKOV, P. *et al.* The role of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Diagnostics*, v. 14, p. 1004, 2024. doi: 10.3390/diagnostics14101004.
- WALJEE, A. *et al.* Predicting corticosteroid-free biologic remission with vedolizumab in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 24, p. 1185, 2018. doi: 10.1093/ibd/izy031.
- WASNIK, A. *et al.* Machine learning methods in automated detection of CT enterography findings in Crohn's disease: a feasibility study. *Clinical Imaging*, v. 113, p. 110231, 2024. doi: 10.1016/j.clinimag.2024.110231.
- XIE, W. *et al.* Deep learning-based lesion detection and severity grading of small-bowel Crohn's disease ulcers on double-balloon endoscopy images. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 99, p. 767, 2024. doi: 10.1016/j.gie.2023.11.059.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 2

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E CRISES AUTOIMUNES GRAVES: ABORDAGEM INTENSIVA

KATYALINE HENRICH¹
MARIA FERNANDA FLORES BARBOSA¹
NAIANE LAZAROTTO¹
VITÓRIA KEROLAYNE ARAÚJO SALDANHA¹
NATHÁLIA POZZOBON BRUM¹
ARIANE POLIDORO BELUSSO¹
ANA JULIA STÜPP HOEFLING¹
ISADORA LINDAHL ANTUNES¹
KERELIN NEVES DOS REZES¹
STÉFANI MONTEIRO SCURSONI¹
CAROLINE LAIMER DAVESAC¹
LUANA POHLMANN KEHRWALD¹
JOÃO AUGUSTO KOPS SIMON¹
NATÁLIA DE WALLAU¹
MARIA FERNANDA BRUM MAC CORD LANES¹

1. Discente - Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos.

Palavras-chave

Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são condições crônicas e recidivantes do trato gastrointestinal, resultantes da interação entre predisposição genética, exposições ambientais, alterações da microbiota intestinal e desregulação imunológica da mucosa (TORRES *et al.*, 2017). Em pacientes com DII, observa-se redução da biodiversidade microbiana, favorecendo microrganismos pró-inflamatórios e perpetuando o dano tecidual. O espectro clínico é heterogêneo, dificultando o diagnóstico precoce. As duas entidades principais são a doença de Crohn (DC), de acometimento transmural e descontínuo em qualquer segmento do tubo digestivo, e a retocolite ulcerativa (RCU), restrita ao cólon e reto, com inflamação superficial contínua (UNGARO *et al.*, 2017).

A desnutrição é frequente nas DII e decorre de múltiplos fatores: baixa ingestão alimentar, aumento da demanda metabólica, perdas entéricas e interações fármaco-nutrientes. Na RCU, por ser limitada ao cólon, há menor repercussão absorptiva; já a DC pode comprometer qualquer alça intestinal, mantendo risco nutricional inclusive em remissão. A gravidade do déficit relaciona-se à atividade e extensão da doença, além da resposta inflamatória sistêmica. Mesmo pacientes obesos podem apresentar sarcopenia oculta, exigindo métodos específicos de avaliação (UNGARO *et al.*, 2017; NG *et al.*, 2017).

A incidência e a prevalência das DII vêm crescendo mundialmente, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil, sendo associadas à urbanização, mudanças dietéticas e exposições ambientais. Em regiões ocidentais, a incidência parece estabilizar-se, mas a prevalência já supera 0,3%, representando elevado impacto socioeconômico. As DII afetam todas as idades, com pico entre 10–40 anos, mas 15%

dos diagnósticos ocorrem após os 60 anos. Estima-se que mais de 10 milhões de pessoas vivam com DII no mundo, frequentemente com repercussões psicossociais importantes, sobretudo em adolescentes e jovens adultos (NG *et al.*, 2017; ANANTHAKRISHNAN, 2022).

A maioria dos pacientes evolui com curso intermitente; contudo, 15–20% desenvolvem crises graves, caracterizadas por risco de megacólon tóxico, hemorragia maciça, perfuração, sepse, desnutrição severa e eventos trombóticos. A RCU aguda grave é uma emergência médica com mortalidade significativa se não manejada adequadamente, sendo os corticoides endovenosos o pilar inicial da terapia (HARBORD *et al.*, 2017; DIGNASS *et al.*, 2012; RUBIN *et al.*, 2019). Nessas situações, a intervenção precoce e multiprofissional, muitas vezes em UTI, é essencial para reduzir complicações e mortalidade.

O objetivo do capítulo foi revisar criticamente fundamentos fisiopatológicos, critérios de gravidade, diagnóstico e terapêutica das crises graves nas DII, destacando a importância da intervenção intensiva e multidisciplinar.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura entre agosto e setembro de 2025. As bases consultadas foram PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Embase. Utilizaram-se descritores controlados do DeCS/MeSH: “Doença Inflamatória Intestinal”, “Doença de Crohn”, “Retocolite Ulcerativa”, “Crise Autoimune” e “Terapia Intensiva”, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Crerios de inclusao: estudos publicados entre 2008 e 2025, em português, inglês ou espanhol, disponíveis em texto completo, abordando diretamente crises graves de DII. Foram

priorizados artigos originais, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e meta-análises. Incluíram-se, adicionalmente, três publicações clássicas e relevantes para o entendimento histórico da evolução terapêutica (BEST *et al.*, 1976; TRUELOVE & WITTS, 1955; PODOLSKY, 1991).

Critérios de exclusão: publicações duplicadas, resumos sem texto completo, artigos focados exclusivamente em manifestações extraintestinais ou em população pediátrica.

No total, trinta referências foram selecionadas, incluindo consensos internacionais (ECCO, ACG, ASCRS, BSG), diretrizes do Ministério da Saúde brasileiro e revisões recentes de alto impacto. A análise incluiu leitura integral e extração de dados sobre epidemiologia, fisiopatologia, critérios de gravidade, diagnóstico, manejo intensivo, terapias farmacológicas, abordagens cirúrgicas, complicações e prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos clínicos e diagnósticos

As crises graves configuram emergências clínicas que frequentemente requerem internação hospitalar e, em alguns casos, abordagem cirúrgica. As principais complicações são colite fulminante, megacólon tóxico, hemorragia digestiva maciça, perfuração intestinal, abscessos intra-abdominais e obstruções por estenose (DE SIMONE *et al.*, 2021; KAUR *et al.*, 2021).

Na investigação, exames laboratoriais incluem hemograma, eletrólitos, função hepática, PCR, VHS, albumina e pré-albumina. Deve-se excluir infecções como *Clostridioides difficile* e CMV. Tomografia computadorizada com contraste é exame preferencial; a ultrassonografia auxilia na ausência da TC (DE SIMONE *et al.*, 2021; KAUR *et al.*, 2021).

Biomarcadores fecais não invasivos, como calprotectina e lactoferrina, ampliam a acurácia diagnóstica, correlacionando-se com risco de complicações e necessidade de terapia intensiva (GHOSH *et al.*, 2022).

Na RCU grave, aplicam-se os critérios de *Truelove-Witts*: ≥ 6 evacuações sanguinolentas/dia associadas a sinais de toxicidade sistêmica. A mortalidade global é $\sim 1\%$, maior em idosos. Mesmo com corticoides EV, 20% necessitam de colectomia durante a internação. Na DC, predominam abscessos, fistulas e estenoses; escores clínicos auxiliam a prever abscessos intra-abdominais (DIGNASS *et al.*, 2012; MORAN *et al.*, 2025; KORNBLUTH & SACHAR, 2010; DE SIMONE *et al.*, 2021; LIGHTNER *et al.*, 2020).

Critérios de gravidade e internação em UTI

Na RCU, os critérios de *Truelove-Witts* continuam sendo referência. Na DC, o índice de *Harvey-Bradshaw* é o mais utilizado. Parâmetros como hipoalbuminemia (<30 g/L), PCR >45 mg/L e leucocitose sustentada predizem mau prognóstico. Comorbidades, imunossupressão e idade avançada reforçam a necessidade de internação em UTI (DIGNASS *et al.*, 2012; BEST *et al.*, 1976; ANANTHAKRISHNAN, 2022; GHOSH *et al.*, 2022; MORAN *et al.*, 2025; BRASIL, 2022).

Abordagem terapêutica intensiva

Estabilização inicial

Inclui reposição volêmica guiada por metas, correção eletrolítica e suporte nutricional precoce. A via enteral é preferida, enquanto a parenteral é reservada para obstrução ou intolerância. Avaliação precoce para *C. difficile* e CMV é mandatória (FORBES *et al.*, 2017; KAUR *et al.*, 2021).

Tratamento farmacológico

Corticoides EV (hidrocortisona 100 mg 6/6 h ou metilprednisolona 60 mg/dia) constituem primeira linha; refratariedade é definida após 3–5 dias. Terapias de resgate incluem infliximabe (anti-TNF) ou ciclosporina, com eficácia semelhante. Novos agentes ampliaram o arsenal. Vedolizumabe (integrina $\alpha 4\beta 7$) foi incorporado ao SUS em 2025, enquanto ustekinumabe (anti-IL-12/23) foi aprovado em 2024. Inibidores de JAK (tofacitinibe, upadacitinibe) despontam como opções promissoras (RUBIN *et al.*, 2019; TURNER *et al.*, 2021; BRASIL, 2024; BRASIL, 2025; SANDBORN, 2020; NEURATH, 2019).

Indicações cirúrgicas

Megacólon tóxico refratário, perfuração, hemorragia maciça ou falência terapêutica requerem colectomia subtotal com ileostomia. Indicação precoce reduz morbimortalidade (LIGHTNER *et al.*, 2020; MAGRO *et al.*, 2017; MARRERO *et al.*, 2008).

Medicina personalizada

Algoritmos que integram perfis genéticos, biomarcadores séricos e farmacogenômica já são aplicados em centros de excelência, possibilitando estratégias “*treat-to-target*” custo-efetivas (GHOSH *et al.*, 2022; TURNER *et al.*, 2021).

Complicações e suporte intensivo

Complicações intestinais incluem megacólon tóxico (>6 cm), perfuração, hemorragia, fístulas e abscessos. Extraintestinais frequentes são artrites, uveíte, eritema nodoso, colangite esclerosante primária e trombose venosa (KAUR *et al.*, 2021; KORNBLUTH & SACHAR, 2010; PODOLSKY, 1991; MARRERO *et al.*, 2008).

O suporte inclui monitorização clínica rigorosa, reanimação guiada por metas, transfusões, profilaxia tromboembólica e suporte nutricional, com preferência pela via enteral. Antidiarreicos e opiáceos devem ser evitados (HASH *et al.*, 2024; FORBES *et al.*, 2017; KAUR *et al.*, 2021).

O suporte multiprofissional, envolvendo gastroenterologistas, intensivistas, cirurgiões, nutricionistas, psicólogos e enfermagem especializada, é fundamental (ANANTHAKRISHNAN, 2022).

Histórico da abordagem

Até os anos 1950, a mortalidade por crises graves era elevada; a introdução dos corticoides reduziu significativamente os óbitos. A partir da década de 1990, imunossuppressores e biológicos transformaram o tratamento, culminando em estratégias “*treat-to-target*” (TURNER *et al.*, 2021; NEURATH, 2019; TRUELOVE & WITTS, 1955).

Perspectivas futuras

Novos alvos terapêuticos, como integrinas, IL-12/23 e inibidores de JAK, consolidam alternativas para refratários. Manipulação da microbiota intestinal (probióticos, prebióticos, transplante fecal) é campo emergente, ainda em fase experimental. A telemedicina, consolidada durante a pandemia, mostrou-se útil para adesão e monitoramento remoto de recaídas, com potencial para reduzir hospitalizações (SANDBORN, 2020; NEURATH, 2019; JOHNSON *et al.*, 2022; SMITH & ANDERSON, 2024).

Realidade brasileira e impacto social

No Brasil, as DII representam desafio de diagnóstico precoce e acesso a terapias de alto custo. Dados do DATASUS indicam crescimento progressivo de internações nos últimos dez anos, especialmente em grandes centros

(BRASIL, 2022). Protocolos integrados e centros de referência reduzem desigualdades regionais.

Do ponto de vista social, pacientes em idade produtiva enfrentam restrições alimentares, consultas frequentes, hospitalizações e cirurgias, com impacto sobre produtividade e qualidade de vida. Estudos nacionais evidenciam pior qualidade de vida em pacientes fora de remissão e em indivíduos com transtornos psiquiátricos, reforçando a necessidade de suporte multiprofissional (KOSEKI *et al.*, 2022; SOUZA *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

As crises graves da DII, sejam na RCU ou na DC, configuram emergências de alta complexidade. O reconhecimento precoce de sinais

de gravidade, aliado ao uso criterioso de exames laboratoriais, de imagem e biomarcadores, é fundamental para a estratificação de risco e decisão terapêutica. O tratamento baseia-se em corticoides EV, terapias de resgate (biológicos e ciclosporina) e, quando indicado, intervenção cirúrgica precoce.

O suporte intensivo (nutricional, hemodinâmico, tromboprolifático e psicológico), aliado a equipes multiprofissionais, é indispensável para reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida. No Brasil, persistem barreiras relacionadas a diagnóstico tardio, acesso a terapias avançadas e desigualdades regionais, exigindo políticas públicas específicas. Consolidar o manejo intensivo das DII como parte de um modelo assistencial integrado é essencial para reduzir mortalidade, complicações e promover melhor sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANANTHAKRISHNAN, A.N. Management of acute severe ulcerative colitis. *BMJ*, v. 376, e063126, 2022.
- BEST, W.R. *et al.* Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology*, v. 70, p. 439, 1976.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em doença inflamatória intestinal. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde Relatório de recomendação nº 864: ustekinumabe para doença de Crohn. Brasília: MS, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 1000: vedolizumabe para doença de Crohn. Brasília: MS, 2025.
- DE SIMONE, B. *et al.* WSES-AAST guidelines: management of inflammatory bowel disease in the emergency setting. *World Journal of Emergency Surgery*, v. 16, 2021. doi: 10.1186/s13017-021-00362-3.
- DIGNASS, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 6, p. 991, 2012. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
- FORBES, A. *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, v. 36, p. 321, 2017. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
- GHOSH, S. *et al.* Precision medicine in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, p. 287, 2022.
- HARBORD, M. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, p. 3, 2017. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
- HASHASH, J.G. *et al.* AGA Clinical Practice Update on diet and nutritional therapies in patients with inflammatory bowel disease: expert review. *Gastroenterology*, v. 166, p. 521, 2024. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.303.
- JOHNSON, A.B. *et al.* Role of telemedicine in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 56, 2022. doi: 10.2196/28978.
- KAUR, M. *et al.* Inpatient management of inflammatory bowel disease-related complications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, p. 1346, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.040.
- KORNBLUTH, A. & SACHAR, D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *American Journal of Gastroenterology*, v. 105, p. 501, 2010. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
- KOSEKI, I.A.Y., *et al.* Avaliação da qualidade de vida em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Medicina*, v. 55, 2022. doi: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2022.188023.
- LIGHTNER, A.L. *et al.* The ASCRS clinical practice guidelines for the surgical management of Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, v. 63, p. 1028, 2020. doi: 10.1097/DCR.0000000000001716.
- MAGRO, F. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 11, p. 649, 2017. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- MARRERO, F. *et al.* Severe complications of inflammatory bowel disease. *Medical Clinics of North America*, v. 92, p. 671, 2008. doi: 10.1016/j.mcna.2007.12.002.
- MORAN, G.W. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*, v. 74, 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2024-334395.
- NEURATH, M.F. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, p. 689, 2019. doi: 10.1038/nrgastro.2016.208.
- NG, S.C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. *Lancet*, v. 390, p. 2769, 2017.
- PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, v. 325, p. 1008, 1991. doi: 10.1056/NEJMra020831.
- RUBIN, D.T. *et al.* ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *American Journal of Gastroenterology*, v. 114, p. 384, 2019. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152.
- SANDBORN, W.J. New targets in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 51, p. 888, 2020.
- SMITH, R.T. & ANDERSON, K.L. Efficacy of digital health technologies in the management of inflammatory bowel disease. *Lancet Digital Health*, v. 12, 2024.

SOUZA, M.H.L.P. *et al.* Mapping the patient journey in inflammatory bowel disease: a Brazilian perspective. SciELO Brasil, 2023.

TORRES, J. *et al.* Crohn's disease. *Lancet*, v. 389, p. 1741, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

TRUELOVE, S.C. & WITTS, L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ*, v. 2, p. 1041, 1955. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.

TURNER, D. *et al.* STRIDE-II: treat-to-target in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 160, p. 1570, 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.

UNGARO, R. *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet*, v. 389, p. 1756, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 3

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NAS DOENÇAS HEPÁTICAS: AVANÇOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

RENATA DOS SANTOS FERNANDES¹
NICOLE KLEIN MULLER¹
JULINE NEUHAUS WASEM¹
LAÍSA DE MATTOS TEIXEIRA¹
NATÁLIA DE WALLAU¹
LUANA POHLMANN KEHRWALD¹
NICOLE BRUNELLO PAGLIARIN¹
BRUNO JARDIM TESHEINER¹
MARIA CAROLINNA BECKER¹
LUCAS DA SILVA BORBA¹
THEO FUTURO TELÖKEN¹
CARLOS SCHMITT FERREIRA²

1. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS.

2. Médico - Graduado pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS.

Palavras-chave

Elastografia; Doença Hepática Crônica; Inteligência Artificial.

INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas crônicas, incluindo esteatose, fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), representam um problema de saúde pública global de grande magnitude, configurando-se entre as principais causas de morbimortalidade (RIAZI *et al.*, 2022). A progressão da fibrose é o determinante prognóstico central, orientando risco de cirrose, hipertensão portal e CHC, e essa lógica de estratificação vem sendo reafirmada em diretrizes recentes. Tradicionalmente, a biópsia hepática é o padrão-ouro histológico, mas seu uso rotineiro é limitado por invasividade, custo e erro amostral, que são limitações consolidadas nas diretrizes da EASL de 2021 (EASL, 2021).

Nesse contexto, os métodos de imagem não invasivos assumem papel cada vez mais proeminente na prática da hepatologia. A ultrassonografia convencional, embora amplamente utilizada, apresenta baixa sensibilidade para detecção de alterações iniciais da fibrose. Já a ultrassonografia com elastografia (transitória (TE) e por onda de cisalhamento [p-SWE/2D-SWE]) permite quantificar a rigidez hepática de forma reprodutível, com boa acurácia para identificar fibrose significativa e cirrose. Ainda assim, a interpretação clínica permanece condicionada por fatores como obesidade, esteatose acentuada, ascite e critérios de qualidade (EASL, 2021).

A ressonância magnética também evoluiu consideravelmente nesse cenário. A elastografia por RM (MRE) gera mapas quantitativos de rigidez com elevada correlação com estágios histológicos e avaliação de todo o órgão de maneira uniforme (CUNHA *et al.*, 2024). Além disso, a ressonância magnética multiparamétrica possibilita analisar outras características do parênquima hepático. Técnicas de difusão e

relaxometria auxiliam na avaliação da integridade tecidual (GUGLIELMO *et al.*, 2019). A quantificação de gordura hepática pode ser feita de forma padronizada pela fração de gordura por ressonância (PDFF), um biomarcador validado para o diagnóstico e acompanhamento da doença hepática gordurosa metabólica (REEDER *et al.*, 2012). A sobrecarga de ferro no fígado, por sua vez, pode ser medida com alta precisão por métodos de relaxometria (R2 e R2*), permitindo diagnóstico não invasivo em condições como hemocromatose ou anemias transfusionais (WOOD *et al.*, 2005; ST PIERRE *et al.*, 2005).

Outro avanço importante foi a consolidação da ultrassonografia contrastada (CEUS) e da ressonância magnética dinâmica com contraste na caracterização de nódulos hepáticos. Essas técnicas permitem avaliar o comportamento vascular das lesões, especialmente o padrão de realce na fase arterial e o “washout” nas fases portal e tardia, parâmetros fundamentais para o diagnóstico não invasivo do carcinoma hepatocelular (DIETRICH *et al.*, 2020; ACR LI-RADS, 2024). A utilização de critérios padronizados, como os definidos pelo sistema LI-RADS, aumenta a acurácia e reduz a variabilidade na interpretação dos exames (KIM *et al.*, 2017). A CEUS tem papel de destaque nesses algoritmos, mostrando elevada sensibilidade para diferenciar lesões benignas de malignas, sobretudo em situações nas quais a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética convencional apresentam achados inconclusivos (LI *et al.*, 2022; MOGA *et al.*, 2024).

Mais recentemente, a incorporação da inteligência artificial (IA) às modalidades de imagem trouxe avanços significativos na hepatologia diagnóstica. Algoritmos de aprendizado profundo aplicados à ultrassonografia, à tomografia e à ressonância são capazes de identificar padrões sutis não perceptíveis ao olho humano,

aumentando a acurácia na detecção e no estadiamento de fibrose, bem como no diagnóstico precoce do CHC. Modelos de IA têm mostrado desempenho comparável ao de especialistas humanos, com potencial para automatizar e padronizar análises, reduzir variabilidade interobservador e contribuir para medicina de precisão (LI *et al.*, 2024).

Dessa forma, o diagnóstico por imagem nas doenças hepáticas deixou de ser apenas ferramenta auxiliar e passou a ocupar papel central em algoritmos diagnósticos e de acompanhamento clínico. A combinação de métodos não invasivos, integração com biomarcadores séricos e uso de modelos baseados em IA aponta para uma abordagem mais individualizada, segura e eficaz no manejo dos pacientes (CUNHA *et al.*, 2024).

Este capítulo tem como objetivo discutir os avanços e aplicações clínicas desses métodos, ressaltando como a incorporação de novas tecnologias de imagem vem transformando a hepatologia moderna e substituindo gradualmente a dependência exclusiva da biópsia hepática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar criticamente as principais evidências científicas sobre os avanços das técnicas de diagnóstico por imagem aplicadas às doenças hepáticas crônicas. A pesquisa foi conduzida entre setembro e outubro de 2025, por meio de buscas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e *ScienceDirect*, contemplando publicações nacionais e internacionais. Foram utilizados os seguintes descritores: “doenças hepáticas crônicas”, “elastografia hepática”, “ressonância magnética multiparamétrica”, “ultrassonografia contrastada”, “inteligência artificial” e “diagnóstico por imagem”.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2005 e 2024, que abordassem diretamente o uso das técnicas de imagem na avaliação hepática, incluindo estudos clínicos, revisões e diretrizes internacionais. Foram excluídos trabalhos duplicados, resumos de congresso, editoriais e publicações que não apresentassem relação direta com o tema proposto. Após triagem e leitura minuciosa, foram incluídas oito publicações que atenderam aos critérios de elegibilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O avanço das técnicas de diagnóstico por imagem nas últimas décadas transformou de maneira significativa a abordagem das doenças hepáticas. A crescente busca por métodos não invasivos, precisos e reprodutíveis impulsionou o desenvolvimento de ferramentas capazes de avaliar o fígado de forma quantitativa e funcional, reduzindo a dependência da biópsia. Nesse contexto, a literatura recente evidencia um conjunto de modalidades que se complementam, oferecendo informações estruturais, hemodinâmicas e moleculares essenciais para o manejo clínico e para o acompanhamento terapêutico das hepatopatias crônicas (**Figura 3.1**).

Elastografia hepática

A elastografia revolucionou o diagnóstico não invasivo das doenças hepáticas ao permitir a mensuração quantitativa da rigidez tecidual, parâmetro diretamente relacionado ao grau de fibrose. Segundo as diretrizes da *European Association for the Study of the Liver* (EASL, 2021), a elastografia transitória (TE) é atualmente o método mais difundido por ser rápida, reprodutível e aplicável em larga escala. Seus valores de rigidez hepática se correlacionam de forma consistente com os estágios histológicos

da fibrose, possibilitando a identificação de fibrose significativa ($\geq F2$) e cirrose (F4) com elevada acurácia diagnóstica.

Entretanto, a EASL ressalta que a TE apresenta limitações em pacientes com obesidade, ascite ou esteatose avançada, situações em que as medições podem ser superestimadas. Nesses casos, técnicas baseadas em ondas de cisalhamento (p-SWE e 2D-SWE) oferecem melhor desempenho, pois permitem a seleção da área de amostragem e fornecem mapas elastográficos em tempo real, aumentando a precisão e a confiança diagnóstica (EASL, 2021).

A elastografia por ressonância magnética (MRE) é considerada o método mais acurado e reprodutível atualmente disponível. Ao contrário das técnicas ultrassonográficas, a MRE avalia todo o parênquima hepático, minimizando o erro amostral e apresentando excelente concordância interobservador. Essa abordagem permite detectar fibrose em estágios precoces e acompanhar a regressão após intervenções terapêuticas, tornando-se um marcador prognóstico robusto (CUNHA *et al.*, 2024; GUGLIELMO *et al.*, 2019).

Embora apresente desempenho diagnóstico superior e elevada reprodutibilidade, a elastografia por ressonância magnética ainda enfrenta limitações logísticas e econômicas que restringem sua ampla implementação, sobretudo em países de média renda. Dessa forma, a seleção do método elastográfico mais adequado deve considerar não apenas o custo-benefício e a expertise do serviço, mas também as características clínicas e metabólicas do paciente, de modo a garantir resultados comparáveis e reprodutíveis. Essa abordagem ressalta a importância da padronização de protocolos e da integração entre modalidades, aspectos continuamente reforçados pelas diretrizes internacionais (EASL, 2021; CUNHA *et al.*, 2024).

Ressonância magnética multiparamétrica

Os avanços na ressonância magnética (RM) consolidaram-na como o padrão de referência na caracterização tecidual hepática, indo além da simples avaliação morfológica. A quantificação da fração de gordura por ressonância (PDFF), descrita por Reeder *et al.* (2012), é hoje o biomarcador mais validado e padronizado para mensurar a esteatose. Essa técnica supera métodos qualitativos como o hipersinal em T1 ou a supressão de gordura, permitindo mensuração precisa e reprodutível do conteúdo lipídico intra-hepático, inclusive em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

De forma complementar, as técnicas de relaxometria (R2 e R2*) permitem quantificar de forma não invasiva a concentração de ferro hepático, apresentando forte correlação com o padrão histológico e com o conteúdo hepático total de ferro, conforme demonstrado por Wood *et al.* (2005) e St Pierre *et al.* (2005). Esses métodos tornaram-se essenciais no diagnóstico e acompanhamento da hemocromatose hereditária, das anemias transfusionais e de outras condições associadas à sobrecarga fêrrica, reduzindo a necessidade de biópsia hepática e aprimorando a acurácia na estratificação da sobrecarga de ferro.

A evolução da ressonância magnética multiparamétrica ampliou significativamente a capacidade de avaliação funcional do parênquima hepático, permitindo analisar simultaneamente gordura, ferro, inflamação e fibrose com alto grau de reprodutibilidade (GUGLIELMO *et al.*, 2019). Essa abordagem fornece informações quantitativas sobre alterações microestruturais e metabólicas, oferecendo uma visão integrada da fisiopatologia hepática e auxiliando na diferenciação de processos reversíveis e irreversíveis.

Quando associada à elastografia por ressonância magnética (MRE), a RM multiparamétrica possibilita uma interpretação abrangente dos biomarcadores de rigidez, gordura e ferro, aprimorando a avaliação global do fígado e seu papel na estratificação de risco em doenças metabólicas e inflamatórias, como a doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), cuja prevalência global ultrapassa 30% da população (RIAZI *et al.*, 2022). Essa integração reforça o protagonismo da RM como ferramenta central no acompanhamento clínico e terapêutico das hepatopatias crônicas, alinhando-se ao conceito de medicina de precisão e à tendência atual de caracterização tecidual multiparamétrica.

Ultrassonografia contrastada e sistema LI-RADS

A ultrassonografia contrastada (*Contrast-Enhanced Ultrasound* – CEUS), consolidou-se como método essencial na caracterização de lesões focais hepáticas, principalmente na detecção do carcinoma hepatocelular (CHC). De acordo com as diretrizes da *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) e do *American College of Radiology* (ACR), o diagnóstico de CHC pode ser estabelecido com base nos padrões de realce arterial intenso seguido de “washout” portal e tardio, sem necessidade de confirmação histológica (DIETRICH *et al.*, 2020; ACR, 2024).

A CEUS apresenta vantagens relevantes, destacando-se pela ausência de radiação ionizante, pelo uso de agentes de contraste com excelente perfil de segurança e pela elevada resolução temporal, que possibilita a avaliação detalhada da perfusão vascular das lesões hepáticas. Essas características conferem à técnica papel fundamental na caracterização não invasiva de nódulos hepáticos, especialmente em pacientes com contraindicação ao uso de contrastes

iodados ou à administração de gadolínio, ampliando seu valor clínico em contextos de rastreamento e seguimento de hepatopatias crônicas.

O sistema LI-RADS (*Liver Imaging Reporting and Data System*), atualizado em 2024, trouxe critérios mais robustos para padronizar a interpretação de achados e reduzir a variabilidade interobservador (ACR, 2024). Essa padronização é crucial para uniformizar relatórios e guiar decisões terapêuticas, especialmente em contextos de vigilância para CHC.

Trabalhos recentes demonstram que o uso de agentes de contraste mais estáveis, como o perfluorobutano, aumentam a sensibilidade da CEUS para detecção de lesões malignas, sem comprometer a especificidade (LI *et al.*, 2022). Além disso, Moga *et al.* (2024) destacam que a CEUS é particularmente útil em situações em que tomografia ou ressonância apresentam achados inconclusivos, podendo esclarecer até 30% desses casos.

Em conjunto, esses achados consolidam a CEUS e o LI-RADS como pilares na avaliação não invasiva dos nódulos hepáticos, promovendo diagnósticos mais precoces e seguros.

Inteligência artificial na hepatologia diagnóstica

A incorporação da IA às modalidades de imagem representa um dos avanços mais transformadores da radiologia moderna. Segundo Li *et al.* (2024), modelos automatizados de aprendizado profundo aplicados à ressonância magnética sem contraste alcançaram acurácia comparável à de radiologistas experientes no estadiamento da fibrose hepática. Esses algoritmos analisam padrões de textura e intensidade invisíveis ao olho humano, identificando graus de fibrose e inflamação com elevado desempenho.

Além de sua capacidade diagnóstica, a IA reduz a variabilidade interobservador, otimiza o

tempo de leitura e padroniza relatórios, contribuindo para uma prática clínica mais objetiva e eficiente (CUNHA *et al.*, 2024). A integração desses algoritmos com dados laboratoriais e clínicos sinaliza o surgimento de modelos híbridos de predição, capazes de estimar prognóstico e resposta terapêutica de forma personalizada. No entanto, os desafios atuais incluem a necessidade de validação multicêntrica, a transparência dos modelos algorítmicos e a garantia de

equidade de acesso, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.

A tendência é que a IA se torne um componente complementar da prática radiológica, não substituindo o especialista, mas aprimorando a acurácia e a eficiência diagnóstica. Assim, a hepatologia caminha para uma nova era, na qual a análise de imagem será cada vez mais automatizada, preditiva e integrada à medicina de precisão.

Quadro 3.1 Principais métodos de imagem nas doenças hepáticas crônicas e suas características comparativas

Técnica de imagem	Aplicação principal	Vantagens	Limitações
Elastografia transitória (TE)	Quantificação da rigidez hepática para detecção de fibrose significativa e cirrose.	Exame rápido, reprodutível e amplamente disponível; validado em diretrizes internacionais.	Interferência por obesidade, esteatose acentuada e ascite; avalia área hepática limitada.
Elastografia por ressonância magnética (MRE)	Avaliação global da fibrose e monitoramento longitudinal da rigidez hepática.	Elevada acurácia e reprodutibilidade; avaliação de todo o parênquima; mínima variabilidade interobservador.	Alto custo, tempo de exame prolongado e menor disponibilidade em centros não especializados.
Ressonância magnética multiparamétrica (PDFF, R2*, DWI)	Quantificação da gordura e ferro hepático, além da análise funcional e inflamatória.	Biomarcadores quantitativos padronizados; permite correlação multiparamétrica entre gordura, ferro e fibrose.	Custo elevado; sensível a artefatos de movimento e requer padronização de protocolos.
Ultrassonografia contrastada (CEUS) e LI-RADS	Caracterização de lesões focais e diagnóstico não invasivo do carcinoma hepatocelular.	Alta sensibilidade; ausência de radiação; contraste seguro e padronização pelo LI-RADS.	Dependência do operador e do campo acústico; limitação em fígados profundos ou com interposição gástrica.
Inteligência artificial (IA) aplicada à imagem hepática	Estadiamento automatizado da fibrose, predição de desfechos e suporte à decisão clínica.	Alta acurácia diagnóstica; redução da variabilidade interobservador; otimização da análise e do tempo de leitura.	Necessidade de validação multicêntrica; barreiras de infraestrutura tecnológica e padronização.

Nota: Quadro elaborado com base nas principais evidências descritas nas diretrizes internacionais e em estudos recentes sobre diagnóstico por imagem nas hepatopatias crônicas. A síntese demonstra o papel complementar e evolutivo dos diferentes métodos de imagem, reforçando a tendência atual de integração entre abordagens não invasivas, quantitativas e baseadas em inteligência artificial.

De forma geral, os estudos revisados evidenciam que o diagnóstico por imagem evoluiu de ferramenta auxiliar para um eixo estruturante da hepatologia contemporânea. A elasticidade tecidual, a caracterização multiparamétrica e os padrões de realce vascular compõem hoje uma base sólida para o diagnóstico, o prognóstico e o seguimento das hepatopatias crônicas.

CONCLUSÃO

Os avanços nas técnicas de diagnóstico por imagem remodelaram o manejo das doenças hepáticas crônicas, consolidando um novo paradigma baseado em métodos não invasivos, quantitativos e integrados. A elastografia, tanto

ultrassonográfica quanto por ressonância magnética, estabeleceu-se como pilar fundamental na avaliação da fibrose, permitindo medições objetivas da rigidez tecidual e o acompanhamento longitudinal da resposta terapêutica com alta acurácia e reprodutibilidade.

A incorporação da ressonância magnética multiparamétrica expandiu o espectro diagnóstico, viabilizando a quantificação simultânea de esteatose, fibrose e sobrecarga férrica, além de integrar informações sobre inflamação e função hepática. Quando combinada à elastografia e a biomarcadores séricos, essa abordagem multiparamétrica proporciona uma caracterização abrangente e integrada do parênquima hepático, favorecendo condutas clínicas mais precisas, personalizadas e ancoradas na medicina baseada em evidências.

De forma complementar, a ultrassonografia contrastada (CEUS) e os sistemas padronizados, como o LI-RADS, fortaleceram a acurácia e a reprodutibilidade diagnóstica na detecção e caracterização de nódulos hepáticos, especialmente no contexto do carcinoma hepatocelular. A padronização de critérios interpretativos reduziu a variabilidade interobservador e reforçou a confiabilidade dos laudos em programas de vigilância oncológica.

Por sua vez, a inteligência artificial representa um marco transformador na hepatologia diagnóstica, ao automatizar análises complexas e identificar padrões sutis, além de prever desfechos clínicos com desempenho comparável ao de especialistas. A convergência entre IA, dados clínicos e laboratoriais inaugura uma nova era da medicina de precisão, orientada à personalização do cuidado e à otimização de recursos assistenciais.

Assim, o diagnóstico por imagem consolidou-se como eixo estruturante da hepatologia contemporânea, deixando de ocupar papel meramente auxiliar para se tornar determinante na estratificação de risco, no prognóstico e no acompanhamento terapêutico. A combinação de métodos não invasivos, ferramentas multiparamétricas e algoritmos inteligentes aponta para um futuro de maior sensibilidade, reprodutibilidade e acessibilidade diagnóstica. A consolidação definitiva desse paradigma exige padronização internacional de protocolos, validação multicêntrica de modelos de IA e democratização tecnológica, assegurando que os avanços científicos se traduzam em benefícios clínicos tangíveis, equitativos e sustentáveis para todos os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - ACR. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS®) v2024: core and manual. [S.l.]: ACR, 2024.

CUNHA, G.M. *et al.* Interpretation, reporting, and clinical applications of liver MR elastography. *Radiology*, v. 310, e231220, 2024. doi: 10.1148/radiol.231220.

DIETRICH, C.F. *et al.* Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver: update 2020. *Ultrasound in Medicine and Biology*, v. 46, p. 2579, 2020. doi: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2020.04.030

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis: 2021 update. *Journal of Hepatology*, v. 75, p. 659, 2021. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

GUGLIELMO, F.F. *et al.* Liver MR elastography technique and image interpretation: pearls and pitfalls. *Radiographics*, v. 39, p. 1983, 2019. doi: 10.1148/rg.2019190034.

KIM, T.K. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017: a review of important differences compared to the CT/MRI system. *Clinical and Molecular Hepatology*, v. 23, p. 280, 2017. doi: 10.3350/cmh.2017.0037.

LI, C. *et al.* Development of fully automated models for staging liver fibrosis using non-contrast MRI and artificial intelligence: a retrospective multicenter study. *EClinicalMedicine*, v. 77, 2024. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102881.

LI, L. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane: impact of proposed modified LI-RADS criteria on hepatocellular carcinoma detection. *American Journal of Roentgenology*, v. 219, p. 434, 2022. doi:10.2214/AJR.22.27521.

MOGA, T.V. *et al.* Challenges in diagnosing focal liver lesions using contrast-enhanced ultrasound. *Diagnostics*, v. 15, 2024. doi: 10.3390/diagnostics15010046.

REEDER, S.B. *et al.* Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 36, p. 1011, 2012. doi: 10.1002/jmri.23741.

RIAZI, K. *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 851, 2022. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.

ST PIERRE, T.G. *et al.* Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*, v. 105, p. 855, 2005. doi: 10.1182/blood-2004-01-0177.

WOOD, J.C. *et al.* MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, v. 106, p. 1460, 2005. doi: 10.1182/blood-2004-10-3982.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 4

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR NO ESPECTRO DA SÍNDROME DE GARDNER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RAPHAELA GUIMARÃES FIEL¹
ALEX RODRIGUES MOURA²

1. Discente – Medicina da Universidade Tiradentes – UNIT.

2. Docente – Departamento de Medicina da Universidade Tiradentes – UNIT.

Palavras-chave

Síndrome de Gardner; Polipose Adenomatosa do Colo; Tumores Desmoides.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Gardner (SG) é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, considerada uma variante da polipose adenomatosa familiar (PAF), caracterizada por múltiplos pólipos colorretais com alto potencial de malignidade, osteomas múltiplos e tumores de tecidos moles (D'AGOSTINO *et al.*, 2023; TIOL-CARRILLO *et al.*, 2021). As mutações no gene *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), localizado no cromossomo 5q21, são responsáveis tanto pela SG quanto pela PAF clássica, apresentando manifestações fenotípicas mais amplas (CAMPOS *et al.*, 2003).

Pacientes com SG apresentam risco elevado de câncer colorretal precoce, com prevalência variando de 47 a 67%, e quase 100% dos pólipos colorretais tendendo à malignização se não tratados (BLACKWELL *et al.*, 2023). O desenvolvimento de pólipos geralmente inicia por volta dos 20 anos (TIOL-CARRILLO *et al.*, 2021), e a transformação maligna ocorre entre 30 e 50 anos, com idade média de diagnóstico de 39,2 anos (D'AGOSTINO *et al.*, 2023). Aproximadamente 59% das mortes em pacientes com SG estão relacionadas a câncer colorretal com metástases (BLACKWELL *et al.*, 2023). Além disso, manifestações extracolônicas, como hepatoblastoma, carcinoma de tireoide, tumores mesenquimatosos de pele e tecidos moles, podem surgir desde a infância, aumentando a complexidade clínica da síndrome (ALBA-PAVÓN *et al.*, 2023; TIOL-CARRILLO *et al.*, 2021).

O diagnóstico precoce é fundamental para prevenir complicações graves, sendo a vigilância colonoscópica recomendada a partir dos 12 a 14 anos ou antes em casos de sintomas como sangramento retal ou mucorreia (ALBA-PAVÓN *et al.*, 2023). A tríade diagnóstica clássica

inclui osteomas múltiplos, polipose gastrointestinal e tumores de tecidos moles, sendo que o acompanhamento multidisciplinar é essencial para reduzir morbimortalidade e orientar o tratamento adequado (TIOL-CARRILLO *et al.*, 2021; CAMPOS *et al.*, 2003). O objetivo deste estudo visa revisar as manifestações clínicas, diagnóstico e estratégias terapêuticas disponíveis para a SG, a fim de sistematizar o conhecimento atual e contribuir para a prática clínica.

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da síndrome de Gardner. Esse tipo de estudo tem como finalidade oferecer uma compreensão abrangente e fundamentada sobre determinado fenômeno, contribuindo para a prática clínica e para a formulação de novas pesquisas. A pergunta norteadora que orientou esta revisão foi: “Quais são as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos e as abordagens terapêuticas da síndrome de Gardner, conforme descrito na literatura científica dos últimos anos?”.

Foram definidos como critérios de inclusão: publicações entre os anos de 2015 a 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, que fossem estudos originais, revisões sistemáticas ou relatos de caso abordando especificamente a síndrome de Gardner, com foco em manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Foram excluídos artigos que não abordassem diretamente o tema, publicações sem acesso ao texto completo, bem como cartas ao editor, editoriais, opiniões ou qualquer conteúdo sem base científica. A busca pelos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), durante os

meses de julho a outubro de 2025. Foram utilizados descritores controlados e palavras-chave combinados pelos operadores booleanos, com a seguinte expressão de busca: “*Gardner Syndrome*” OR “Síndrome de Gardner” OR “*clinical features*” OR “manifestações clínicas” OR “*diagnosis*” OR “diagnóstico” OR “*treatment*” OR “tratamento”.

A seleção dos estudos foi realizada de forma sistemática, seguindo as etapas do modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), adaptado para revisão integrativa. A extração dos dados foi feita por meio de um formulário padronizado que contemplou informações sobre autores, ano de publicação, tipo de estudo e principais achados relacionados a manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da síndrome de Gardner.

Além dos estudos selecionados segundo os critérios de inclusão, foram utilizadas referências complementares, como revisões narrativas, *guidelines* e artigos de relevância clínica, que não compuseram a amostra final da revisão integrativa. Esses trabalhos adicionais tiveram caráter exclusivamente contextual e foram empregados para enriquecer a discussão e atualizar pontos específicos, sem interferir na síntese dos resultados obtidos pelo corpus principal. Os dados foram analisados qualitativamente e organizados em categorias temáticas: quadro clínico, diagnóstico e abordagem terapêutica. Resultados conflitantes ou divergentes entre os estudos foram devidamente destacados e discutidos com base na literatura científica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 281 artigos na base de dados PubMed, dos quais, após a leitura dos títulos, 24 foram selecionados para leitura dos re-

sumos. Na base SciELO, foi identificado um artigo com os descritores “Síndrome de Gardner” AND (manifestações clínicas OR diagnóstico OR tratamento), que também foi incluído para leitura. Na base BVS, a busca com os descritores (“Síndrome de Gardner” OR “*Gardner Syndrome*”) AND (manifestações clínicas OR diagnóstico OR tratamento) resultou em dois artigos relevantes, sendo apenas um incluído após a leitura dos títulos, pois os outros apresentavam conteúdo duplicado ou irrelevante. Após a triagem de todas as bases, os artigos foram considerados potencialmente elegíveis para a leitura completa.

A SG é uma doença multissistêmica que representa 10% de todos os pacientes com PAF. A PAF é causada por mutações no gene APC, localizado no cromossomo 5, na região q21-22. Cerca de 75% dos casos são herdados de um dos pais, enquanto 25-33% são mutações espontâneas. O fenótipo clínico variável depende da localização da mutação no gene APC (D’AGOSTINO *et al.*, 2023). A SG é uma doença rara, autossômica dominante, caracterizada pela tríade de PAF, múltiplos osteomas e tumores de tecidos moles. No entanto, nem todos os pacientes apresentam a tríade clássica; muitos exibem apenas uma ou duas características (D’AGOSTINO *et al.*, 2023). Apesar de sua rara ocorrência, pacientes com SG têm um alto risco de desenvolver câncer colorretal em idade precoce, com a prevalência de câncer variando de 47 a 67% e quase 100% dos pólipos colorretais sofrendo transformação maligna se não tratados. Em 59% dos pacientes diagnosticados com SG, a morte ocorre devido a câncer colorretal com metástases (BLACKWELL *et al.*, 2023). Por essa razão, o diagnóstico precoce, associado a um manejo multidisciplinar, é imprescindível para a adequada condução clínica da síndrome.

Para iniciar a análise dos achados clínicos da SG, destaca-se primeiramente o envolvimento intestinal, considerado a manifestação mais característica da doença. Os achados mais característicos incluem a presença de múltiplos pólipos adenomatosos no intestino grosso, que constituem um importante marcador da síndrome. Essas são as manifestações mais preocupantes devido ao alto risco de malignidade (KEWALRAMANI *et al.*, 2024). A polipose é geralmente assintomática, o que torna o diagnóstico mais desafiador.

Além dos pólipos no cólon e reto, podem ser encontrados pólipos no trato digestivo superior (estômago e duodeno), intestino delgado, tireoide, adrenais, pâncreas e hipófise. A sintomatologia associada aos pólipos intestinais, como diarreia intermitente, sangramento retal, dor abdominal e descarga de muco, geralmente surge na segunda década de vida (CAMPOS *et al.*, 2003). Embora a polipose intestinal seja a principal característica, os pacientes também devem desenvolver manifestações extracolônicas, incluindo osteomas, tumores de tecidos moles e outras lesões, que contribuem para a complexidade clínica da síndrome.

Os osteomas são tumores ósseos benignos, frequentemente localizados no ângulo da mandíbula, mas também encontrados na maxila e nos ossos frontais. Podem provocar deformidade facial acentuada e limitar a abertura da boca (BLACKWELL *et al.*, 2023). Estão presentes em 62–82% dos casos de SG, sendo considerados o principal marcador inicial da doença (D'AGOSTINO *et al.*, 2023). Quase 50% dos pacientes com PAF apresentam pelo menos três osteomas. Apesar de frequentemente assintomáticos, podem crescer e causar desfiguração facial. Osteomas na mandíbula e no esqueleto maxilofacial são indicadores cruciais, podendo preceder os principais sintomas abdominais da SG (D'AGOSTINO *et al.*, 2023).

Outro marcador inicial relevante é a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), que se manifesta como lesões pigmentadas bilaterais no fundo do olho desde o nascimento (KEWALRAMANI *et al.*, 2024), no entanto, a ausência de patologia ocular não exclui o diagnóstico de SG.

Os pacientes com PAF/SG podem apresentar outras lesões extracolônicas, como angiofibromas nasofaríngeos, fibromatose desmoide, adenomas adrenais e neoplasias malignas em órgãos como fígado, vesícula biliar, trato biliar, tireoide e sistema nervoso central. Embora raros, tumores como o hepatoblastoma apresentam alto risco em indivíduos portadores de mutação germinativa do gene APC (BLACKWELL *et al.*, 2023). Essas manifestações reforçam a complexidade clínica da síndrome e a importância do acompanhamento multidisciplinar.

Um achado de grande relevância no quadro clínico da SG são os tumores desmoides (TDs), também chamados de fibromatose desmoide ou fibromatose agressiva. Essas neoplasias raras de tecidos moles apresentam crescimento local agressivo e infiltrativo. Embora não metastatizem, demonstram elevada tendência à recorrência (ALBA-PAVÓN *et al.*, 2023). Eles são menos comuns que as lesões ósseas e cutâneas, mas são a causa mais importante de morbidade e mortalidade em pacientes com SG, frequentemente ocorrendo após cirurgia de cólon. Outros fatores incluem história familiar de desmoides, presença de osteomas, mutações no gene APC além do códon 1444, mulheres na pré-menopausa, gravidez e uso de contraceptivos (CAMPOS *et al.*, 2003).

A incidência de TDs é de aproximadamente cinco casos por milhão, com dois picos de incidência: entre 6 e 15 anos e por volta dos 40 anos, sendo mais prevalente em mulheres (pro-

porção 2:1). Os TDs podem surgir em diferentes locais, classificando-se em grupos: intra-abdominal, parede abdominal e extra-abdominal (ALBA-PAVÓN *et al.*, 2023). Em pacientes com PAF associada à SG, cerca de 12% desenvolvem tumores desmoides intra-abdominais. Entre aqueles que apresentam essa neoplasia, a localização intra-abdominal é predominante (80%), em contraste com a população geral, na qual apenas 5% dos casos esporádicos ocorrem nessa região (IN *et al.*, 2020). A maioria dos pacientes com tumores desmoides é assintomática, mas quando presentes, os sintomas estão relacionados à pressão local ou obstrução de órgãos abdominais ou suprimento vascular (TIOL-CARRILLO *et al.*, 2021). À medida que crescem, podem causar compressão ureteral, obstrução intestinal, hidronefrose e infiltração de outros órgãos. A morte pode ocorrer em média 6 anos após o diagnóstico (CAMPOS *et al.*, 2003).

O diagnóstico precoce da SG é fundamental para a prevenção de complicações graves, como o desenvolvimento de câncer colorretal e a progressão de tumores desmoides. No entanto, muitas vezes ele é atrasado quando o profissional de saúde se concentra apenas em sua área de especialização. A identificação das manifestações extraintestinais é, portanto, um componente crítico para levantar a suspeita clínica (BLACKWELL *et al.*, 2023). Entre os achados iniciais, a presença de osteomas e cistos epidermoides pode preceder o aparecimento dos pólipos intestinais, que são fundamentais para a suspeita diagnóstica (CAMPOS *et al.*, 2003). Além disso, alguns fatores são decisivos, como a história familiar, a caracterização das manifestações clínicas, o exame intestinal por endoscopia e a realização de testes genéticos (D'AGOSTINO *et al.*, 2023).

A colonoscopia permanece como exame essencial, permitindo a visualização e localização

dos pólipos ao longo de todo o cólon e reto, bem como a realização de biópsias, indispensáveis para a análise patológica e definição do grau de displasia (leve, severa ou de alto grau). O diagnóstico clássico da PAF se baseia na identificação de mais de 100 pólipos adenomatosos colorretais (D'AGOSTINO *et al.*, 2023). O teste molecular para detecção de mutações no gene APC auxilia no diagnóstico pré-sintomático, sobretudo em indivíduos com histórico familiar positivo para PAF, naqueles com 10 a 20 pólipos intestinais, ou ainda em pacientes com adenomas colorretais associados a manifestações extracolônicas, como osteomas gnáticos e alterações dentárias (BLACKWELL *et al.*, 2023).

A avaliação oftalmológica, por meio do exame de fundo de olho, é importante para identificar a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (CHRPE), achado que pode reforçar o diagnóstico clínico (HELLER, 2020). Também é necessário realizar uma radiografia panorâmica para detectar anomalias dentárias e lesões ósseas, como osteomas, especialmente na mandíbula. Os profissionais de odontologia estão na linha de frente para realizar o rastreamento e iniciar os encaminhamentos e investigações adequadas para esses pacientes, com o objetivo de preservar vidas e reduzir custos médicos. É essencial que os cirurgiões dentistas se familiarizem com as manifestações orais de doenças sistêmicas e encaminhem prontamente os pacientes suspeitos para avaliações e exames adicionais (BLACKWELL *et al.*, 2023). O rastreamento do carcinoma papilífero de tireoide deve ser feito com ultrassonografia da glândula.

Por fim, o diagnóstico de tumores desmoides é feito com exames de imagem que são fundamentais para caracterizar a extensão e localização das lesões. A ultrassonografia pode ser utilizada inicialmente, mas a tomografia computadorizada (TC) e, principalmente, a resso-

nância magnética (RM) são preferidas para avaliação detalhada, já que os tumores desmoides apresentam margens variáveis e sinal heterogêneo, sem características radiológicas patognômicas. A tomografia por emissão de pósitrons com FDG (FDG PET/CT) pode ser útil para identificar lesões metabolicamente ativas e avaliar o envolvimento extraintestinal, como demonstrado em pacientes com síndrome de Gardner (SHAN *et al.*, 2025; CASILLAS *et al.*, 1991).

O diagnóstico definitivo é histopatológico, obtido por biópsia por agulha grossa ou excisional. O exame revela proliferação de fibroblastos e miofibroblastos com padrão infiltrativo, sem atipia significativa. A diferenciação de outras lesões fibrosas ou sarcomas de baixo grau pode ser desafiadora, especialmente em biópsias pequenas. A análise molecular auxilia no diagnóstico diferencial: nos tumores desmoides esporádicos, mutações no gene CTNNB1 (β -catenina) são frequentes, enquanto nos casos associados à SG, predominam mutações germinativas no gene APC. A análise genética pode ser realizada em tecido fixado em parafina obtido por biópsia (GARCIA-ORTEGA *et al.*, 2020; LE GUELLEC *et al.*, 2012; SALAS *et al.*, 2010).

O rastreamento em pacientes com SG ou PAF é crucial e envolve uma abordagem multidisciplinar para a detecção precoce de pólipos e manifestações extracolônicas. A vigilância colônica, realizada por colonoscopia, é fundamental para prevenir o desenvolvimento de câncer colorretal e deve ser iniciada entre 12 e 14 anos de idade de acordo com as recomendações da ESPGHAN, ou a partir dos 10 anos, a cada 1 a 2 anos, sendo que o exame deve ser realizado em qualquer idade se houver sangramento retal ou descarga de muco (ALBA-PAVÓN *et al.*, 202; KEWALRAMANI *et al.*, 2024).

Para o trato gastrointestinal superior, a endoscopia digestiva alta periódica faz parte do acompanhamento pós-operatório, e algumas fontes sugerem endoscopias profiláticas a partir dos 10 anos, a cada 1 a 2 anos, embora programas de vigilância endoscópica e tratamento efetivo para essas lesões ainda não estejam formalmente definidos. A avaliação da tireoide inclui a ultrassonografia (USG) como parte da investigação inicial, e são recomendadas avaliações anuais da função tireoidiana a partir do final da adolescência (CAMPOS *et al.*, 2003; KEWALRAMANI *et al.*, 2024).

Quanto ao rastreamento abdominal e de tumores desmoides, que podem ser agressivos na SG, a RM e a USG são ferramentas importantes para o monitoramento (ALBA-PAVÓN *et al.*, 202; KEWALRAMANI *et al.*, 2024). No entanto, os artigos revisados não estabelecem uma periodicidade regular e fixa para esses exames em pacientes não grávidas para o rastreamento abdominal geral ou de desmoidomas específicos, mencionando apenas a necessidade de "imagens radiológicas periódicas" ou "ressonâncias magnéticas regulares". A identificação precoce das manifestações, incluindo dentárias e ósseas (BLACKWELL *et al.*, 2023), e a vigilância contínua são essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento da SG representa um desafio clínico devido à multiplicidade de manifestações intestinais e extraintestinais, exigindo uma abordagem individualizada e multidisciplinar, sendo este essencial para reduzir a morbimortalidade associada à progressão para câncer colorretal e ao desenvolvimento de tumores desmoides.

O tratamento principal abordado para a SG é a ressecção profilática, devido ao altíssimo potencial de malignidade dos pólipos gastrointestinais. Se não for realizada, o desenvolvi-

mento de câncer colorretal é inevitável em todos os pacientes com SG. Alguns autores trazem a colectomia total profilática com anastomose ileorretal como o tratamento principal para prevenir o CCR (CAMPOS *et al.*, 2003), sendo recomendado realizá-la antes dos 25 anos, idealmente entre 16 e 20 anos. No entanto, outros autores relatam que essa abordagem é controversa, pois há risco de malignidade no reto remanescente. Nesses casos, é indicada a proctocolectomia restauradora com anastomose ileal em bolsa anal, que proporciona continuidade intestinal funcional, protege o paciente da ileostomia e remove o reto. Porém, apresenta maior morbidade e mortalidade quando comparada à proctocolectomia com ileostomia terminal permanente, que é considerada uma abordagem mais segura por não deixar epitélio colorretal, embora possa estar associada a problemas ejaculatórios em adultos jovens devido à possível lesão dos plexos nervosos pélvicos durante a dissecação retal. Além disso, a ileostomia permanente pode causar menor conforto ao paciente, sendo necessário considerar esses fatores na decisão cirúrgica.

Além da cirurgia, existem tratamentos adjuvantes para reduzir o risco de câncer. Embora não seja possível prevenir a SG, rastreamentos periódicos e o uso de inibidores de COX-2 e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem contribuir para melhorar o prognóstico e retardar a progressão da doença (HELLER, 2020).

O tratamento para os demais achados dessa doença é feito de forma individualizada. Os osteomas devem ser cirúrgicos com remoção completa, mas o procedimento apenas é indicado se houver sintomas associados ao quadro. Deve-se sempre ter cuidado com as complicações funcionais dos procedimentos. Para o câncer gástrico, a gastrectomia total pode ser necessária. Para adenomas periampulares, a res-

secção local da papila de Vater pode ser proposta. O uso de anti-inflamatórios não-esteroides, como o sulindac, não controla os pólipos do intestino delgado (CAMPOS *et al.*, 2003). Já o câncer de tireoide é tratado com a tireoidectomia total.

A abordagem terapêutica dos TDs evoluiu significativamente nos últimos anos, com ênfase em estratégias conservadoras e individualizadas. A conduta de “esperar e observar” (*wait-and-see policy*) é atualmente recomendada como primeira abordagem para a fibromatose tipo desmoide (DTF), sobretudo em casos assintomáticos ou estáveis, devido ao potencial de regressão espontânea ou estabilização tumoral, além do elevado risco de recidiva pós-cirúrgica (IN *et al.*, 2020; POYLIN *et al.*, 2024; RIEDEL; AGULNIK, 2022; PANG *et al.*, 2016).

Estudos demonstraram que, em tumores localizados em regiões favoráveis (como parede abdominal, mama, intra-abdominal e membros), não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos em dois anos entre pacientes submetidos à cirurgia e aqueles acompanhados com conduta expectante (IN *et al.*, 2020).

Quanto ao tratamento sistêmico, diferentes estratégias têm sido descritas. A quimioterapia citotóxica pode ser utilizada em casos refratários ou de rápida progressão, incluindo esquemas baseados em metotrexato, vinorelbina ou antraciclinas (RIEDEL & AGULNIK, 2022; PANG *et al.*, 2016; MIKHAEL *et al.*, 2022; CAMARGO *et al.*, 2010). Outros estudos sugerem combinações com altas doses de tamoxifeno associadas a sulindaco e imatinib ou doxorrubicina (IN *et al.*, 2020). Contudo, a quimioterapia é indicada de forma seletiva, apenas para tumores sintomáticos, irressecáveis ou não responsivos a outras terapias, e sua eficácia

ainda não está totalmente estabelecida (CAMPOS *et al.*, 2003).

Os tratamentos hormonais e anti-inflamatórios, como tamoxifeno, toremifeno, progesterona e AINEs, já mostraram benefícios em alguns trabalhos, principalmente na redução tumoral e melhora sintomática (CAMPOS *et al.*, 2003). Entretanto, outras literaturas apontam eficácia limitada dessas drogas, o que tem restringido sua recomendação atual (POYLIN *et al.*, 2024; RIEDEL & AGULNIK, 2022; CAMARGO *et al.*, 2010).

Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) representam uma alternativa promissora. O sora-fenibe demonstrou benefícios significativos em ensaios clínicos randomizados, reduzindo o risco tumoral e aumentando a taxa de resposta objetiva, enquanto o imatinibe, embora utilizado, possui menor evidência de eficácia (D'A-GOSTINO *et al.*, 2023; ALBA-PAVÓN *et al.*, 2023). Mais recentemente, os inibidores da γ -secretase, como o nirogacestat, mostraram resultados encorajadores em ensaios clínicos, com melhora dos sintomas e redução do volume tumoral, ainda que nem todos os pacientes incluídos apresentassem FAP (POYLIN *et al.*, 2024; GOUNDER *et al.*, 2023).

O sulindac, por sua vez, atua principalmente na inibição da COX-2, o que diminui a síntese de prostaglandinas associadas à proliferação e sobrevivência celular dos adenomas. Há outras evidências científicas que demonstram que essa medicação consegue modular a dinâmica das células tronco das criptas colônicas, promovendo redução do risco de formar novos adenomas (POYLIN *et al.*, 2024; MA *et al.*, 2017; SAMADDER *et al.*, 2016). O uso prolongado de sulindac é considerado seguro, com poucos efeitos adversos graves relatados, e pode ser uma estratégia de longo prazo para controle da carga polipoide, especialmente em pacientes com cólon ou reto preservados, ou em situações onde

se busca retardar a necessidade de cirurgia (NEUHANN *et al.*, 2022; SYNGAL *et al.*, 2015). No entanto, nenhum AINE, incluindo o sulindac, possui aprovação específica da FDA para quimioprevenção em PAF, apesar de múltiplos estudos demonstrarem benefícios.

Com relação ao tratamento cirúrgico, a ressecção completa raramente é possível, especialmente em TDs mesentéricos, devido à extensão necessária da cirurgia e ao alto risco de recidiva. A intervenção deve ser reservada para o alívio de complicações, como obstrução, preferindo-se procedimentos de "bypass" em vez de ressecções extensas (CAMPOS *et al.*, 2003). Historicamente, a cirurgia local era o tratamento de primeira escolha; atualmente, cirurgias extensas "en bloc" não são mais recomendadas devido à alta taxa de recidiva, que é maior que 60% (IN *et al.*, 2020). Muitos estudos indicam que o tratamento cirúrgico deve ser reservado apenas para situações específicas, como tumores extra-abdominais ou de parede abdominal, quando a ressecção pode ser realizada com baixa morbidade, ou em casos de complicações agudas, como obstruções, fístulas ou perfurações (POYLIN *et al.*, 2024, PANG *et al.*, 2016). Em casos selecionados, nos quais há contraindicação ou falha das terapias sistêmicas e cirúrgicas, pode ser indicada radioterapia ou ablação local (MIKHAEL *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A SG é uma condição genética rara, caracterizada por manifestações intestinais e extraintestinais que apresentam alto potencial de malignidade e morbidade. A polipose colorretal é a principal manifestação e o principal fator de risco para câncer, enquanto os osteomas, a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina e os tumores desmoides constituem importantes sinais precoces ou marcadores da doença.

O diagnóstico precoce, baseado em histórico familiar, exame clínico, avaliação endoscópica e testes genéticos, é fundamental para reduzir complicações graves e permitir manejo individualizado.

O tratamento deve ser multidisciplinar e adaptado às características de cada paciente. A ressecção profilática do cólon e reto continua sendo a estratégia central para prevenir câncer colorretal, enquanto os tumores desmoides exigem abordagem conservadora, sistêmica ou cirúrgica conforme a localização, sintomas e risco de recorrência. A individualização do manejo, associada ao rastreamento constante das manifestações extraintestinais, é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Por fim, esta revisão evidencia a complexidade clínica da SG, ressaltando não apenas a importância do diagnóstico precoce e da vigilância sistemática, mas também a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. A atenção integral e o acompanhamento contínuo são fundamentais para reduzir a morbimortalidade, prevenir complicações graves e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a constante atualização das condutas terapêuticas, fundamentada em novas evidências científicas e no desenvolvimento de terapias-alvo, representa um pilar essencial para o avanço no manejo da doença e para o estabelecimento de estratégias cada vez mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBA-PAVÓN, P. *et al.* Analysis of germline variants in pediatric patients diagnosed with desmoid tumors and nuchal-type fibromas. *Translational Pediatrics*, v. 12, p. 1715, 2023. doi: 10.21037/tp-23-60.
- BLACKWELL, M.C. *et al.* Extracolonic manifestations of Gardner syndrome: a case report. *Imaging Science in Dentistry*, v. 53, p. 169, 2023. doi: 10.5624/isd.20230006.
- CAMARGO, V.P. *et al.* Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*, v. 116, p. 2258, 2010. doi: 10.1002/cncr.25089.
- CAMPOS, F.G. *et al.* Manifestações extracolônicas da polipose adenomatosa familiar: incidência e impacto na evolução da doença. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 40, p. 92, 2003.
- CASILLAS, J. *et al.* Imaging of intra- and extraabdominal desmoid tumors. *Radiographics*, v. 11, p. 959, 1991. doi: 10.1148/radiographics.11.6.1749859.
- D'AGOSTINO, S. *et al.* Osteoma of the jaw as first clinical sign of Gardner's syndrome: the experience of two Italian centers and review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, 2023. doi: 10.3390/jcm12041496.
- GARCIA-ORTEGA, D.Y. *et al.* Desmoid-type fibromatosis. *Cancers*, v. 12, 2020. doi: 10.3390/cancers12071851.
- GOUNDER, M. *et al.* Nirogacestat, a γ -secretase inhibitor for desmoid tumors. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, p. 898, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2210140.
- HELLER, G.D. Conservative management of a fourth ventricular epidermoid in a patient with Gardner syndrome. *Therapeutic Advances in Rare Disease*, v. 1, 2020. doi: 10.1177/2633004020969702.
- IN, L. *et al.* Gardner syndrome with giant abdominal desmoid tumor during pregnancy: a case report. *BMC Surgery*, v. 20, 2020. doi: 10.1186/s12893-020-00944-z.
- KEWALRAMANI, Y. *et al.* Gardner's syndrome: vigilance better than negligence – a case report. *Annals of Maxillo-facial Surgery*, Indore, v. 14, p. 240, 2024. doi: 10.4103/ams.ams_105_24.
- LE GUELLEC, S. *et al.* CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Modern Pathology*, v. 25, p. 1551, 2012. doi: 10.1038/mod-pathol.2012.115.
- MA, H. *et al.* Longitudinal analysis of colon crypt stem cell dynamics in sulindac treated familial adenomatous polyposis patients. *Scientific Reports*, v. 7, 11972, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-11865-y.
- MIKHAEL, R. *et al.* Desmoid tumors: who, when and how to treat? *Current Opinion in Oncology*, v. 34, p. 335, 2022. doi: 10.1097/CCO.0000000000000854.
- NEUHANN, T.M. *et al.* Long-term chemoprevention in patients with adenomatous polyposis coli: an observational study. *Familial Cancer*, v. 21, p. 463, 2022. doi: 10.1007/s10689-022-00292-2.
- PANG, A. *et al.* Contemporary therapy for advanced soft-tissue sarcomas in adults: a review. *JAMA Oncology*, v. 2, p. 941, 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0241.
- POYLIN, V.Y. *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of inherited adenomatous polyposis syndromes. *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 67, p. 213, 2024. doi: 10.1097/DCR.0000000000003072.
- RIEDEL, R.F. & AGULNIK, M. Evolving strategies for management of desmoid tumor. *Cancer*, v. 128, p. 3027, 2022. doi: 10.1002/cncr.34332.
- SALAS, S. *et al.* Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. *Genes, Chromosomes & Cancer*, v. 49, p. 560, 2010. doi: 10.1002/gcc.20766.
- SAMADDER, N.J. *et al.* Effect of sulindac and erlotinib vs placebo on duodenal neoplasia in familial adenomatous polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 315, p. 1266, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.2522.
- SHAN, L. *et al.* FDG PET/CT in a case of Gardner syndrome. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 50, p. 356, 2025. doi: 10.1097/RLU.00000000000005646.
- SYNGAL, S. *et al.* ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 110, p. 223, 2015. doi: 10.1038/ajg.2014.435.
- TIOL-CARRILLO, A. *et al.* Síndrome de Gardner: informe de un caso y revisión de la literatura. *Revista ADM*, v. 78, p. 356, 2021. doi: 10.35366/102978.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 5

IMPACTO DO USO PROLONGADO DE AINEs NA SAÚDE HEPÁTICA: RISCOS, MECANISMOS E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
ANA CLARA COELHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA²
RAFAEL DA SILVA PRUDÊNCIO²
VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES¹
LARA DA CUNHA MUNIZ³
THEREZA FERNANDA CONCEIÇÃO DE SOUSA³
GABRIEL DA CRUZ SANTOS³
ADÃO SANTIAGO DE SOUSA OLIVEIRA³
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
IVÃ SALES MAGALHÃES¹
ALICIA MARIA ROCHA LEAL⁴
DAKSON DOUGLAS ARAÚJO²
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES⁵
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA⁶

1. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
2. Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
3. Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
4. Graduanda em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí – UFPI.
5. Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFPI.
6. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

AINEs; Hepatotoxicidade; Lesão Hepática.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) correspondem a uma classe de medicamentos farmacoterapêutica quimicamente heterogêneos, utilizados mundialmente de forma ampla no tratamento da inflamação e dor leves a moderada (MEUNIER & LARREY, 2018). Tais medicamentos são apontados como os principais agentes anti-inflamatórios e analgésicos, estando entre as classes de medicamentos mais prescritos. Para se ter uma ideia, anualmente, cerca de 70 milhões de prescrições de AINEs são realizadas nos Estados Unidos (SCHMELTZER *et al.*, 2016).

Contudo, apesar dos seus efeitos terapêuticos, o uso contínuo e/ou altas doses de AINEs podem levar ao desenvolvimento de efeitos adversos indesejados em sistemas e órgãos do corpo humano, incluindo o fígado. Assim, a lesão hepática induzida por medicamentos (LHIM) se constitui como uma das mais graves reações adversas a medicamentos, sendo a causa mais comum da sua retirada do mercado e da restrição de prescrições (DONATI *et al.*, 2016). Neste cenário, os AINEs são considerados os principais causadores de LHIM em todo o mundo (ZOUBEK *et al.*, 2020).

Assim, percebe-se que é crescente a preocupação com os riscos que o uso contínuo desses anti-inflamatórios pode gerar. Desse modo, embora sejam eficazes em reduzir a inflamação e aliviar a dor, a ocorrência de hepatotoxicidade devido ao seu uso torna-se um problema crítico na prática clínica. Desse modo, a lesão hepática induzida por AINEs pode provocar, entre outras coisas, insuficiência hepática, hepatite aguda e, em casos mais graves, necessidade de transplante do órgão (SCHMELTZER *et al.*, 2016; BENIC *et al.*, 2021). Com isso, a compreensão acerca dos mecanismos fisiopatológicos da lesão hepática induzida por AINEs é crucial para

o desenvolvimento de diretrizes de manejo, prevenção e monitoramento, com o intuito de melhorar a saúde dos pacientes.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar de que forma o uso contínuo de AINEs pode prejudicar a saúde hepática. Assim, a utilização contínua desses medicamentos pode ocasionar ao fígado estresse oxidativo, provocando toxicidade e danos aos hepatócitos (ALKANDARI *et al.*, 2024). Tal hipótese indica que os AINEs promovem a liberação de radicais livres que causam lesão ao órgão. Há a hipótese de que reações idiossincráticas intrínsecas de cada indivíduo, associadas a alterações genéticas ou metabólicas, podem predispor ao desenvolvimento de lesão hepática induzida por AINEs (SCHMELTZER *et al.*, 2016). Além disso, sabe-se que o risco pode ser aumentado substancialmente quando há aumento da dose e o uso prolongado de AINEs, em comparação à utilização em baixas doses e uso ocasional (DONATI *et al.*, 2016). Ademais, outras comorbidades, interações medicamentosas e disfunção hepática preexistente em indivíduos que fazem uso contínuo de AINEs também podem contribuir para o desenvolvimento de lesão hepática (KUMAR *et al.*, 2021; HOOFNAGLE; BJÖRNSSON, 2019).

Com isso, este trabalho apresenta como objetivo geral investigar o impacto do uso contínuo de AINEs na saúde hepática, abordando os principais mecanismos de hepatotoxicidade, a prevalência das lesões hepáticas induzidas por medicamentos (LHIM) e as estratégias de manejo, monitoramento e prevenção. Busca-se, com isso, ampliar a compreensão sobre os efeitos adversos associados ao uso prolongado desses fármacos e contribuir para a promoção do uso racional e seguro dos AINEs na prática clínica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e Scopus, com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas acerca dos impactos do uso contínuo de AINEs sobre a saúde hepática. A metodologia PICO foi utilizada para formular a pergunta de pesquisa e orientar a seleção dos descritores *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, *liver injury* e *hepatotoxicity*, garantindo maior precisão e relevância na busca. Foram incluídos estudos originais, revisões e ensaios clínicos publicados entre os anos de 2020 e 2025 que abordassem os mecanismos fisiopatológicos, a prevalência de lesões hepáticas induzidas por AINEs e as estratégias de prevenção e monitoramento clínico. Ao todo, foram inicialmente identificadas 248 publicações.

Após a remoção de duplicatas e exclusão de trabalhos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, restaram 20 artigos para leitura na íntegra. Destes, 14 foram considerados pertinentes ao objetivo desta pesquisa por apresentarem evidências sólidas sobre a associação entre o uso prolongado de AINEs e o comprometimento hepático. Esses estudos formaram a base para a discussão dos achados e para a análise crítica das implicações clínicas e preventivas relacionadas ao uso racional desses medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados convergem quanto à constatação de que o uso contínuo de AINEs exerce impacto negativo sobre o fígado, com diferentes mecanismos moleculares envolvidos na hepatotoxicidade. Embora o principal foco de LaForge *et al.* (2023) tenha sido a disfunção renal, os autores destacam que os AINEs também afetam a integridade hepática por meio da

inibição da síntese de prostaglandinas e da indução de estresse oxidativo. Essa condição leva à redução do fluxo sanguíneo hepático, acúmulo de metabólitos tóxicos e aumento do risco de inflamação e necrose hepatocelular, ressaltando a importância do monitoramento laboratorial em tratamentos prolongados.

De modo complementar, Panchal e Sabina (2023) reforçam que o fígado é um dos principais órgãos-alvo da toxicidade induzida por AINEs. Segundo os autores, a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de metabólitos eletrofílicos é central para o dano hepatocelular, uma vez que essas substâncias interagem com proteínas e lipídios, desencadeando inflamação e apoptose. As vias enzimáticas COX e CYP450 são descritas como mediadoras essenciais nesse processo, o que explica as variações individuais na susceptibilidade à lesão hepática.

Em um modelo experimental, Li *et al.* (2024) demonstraram que o ibuprofeno altera o metabolismo hepático por meio da ativação do eixo intestinal FXR-FGF15, levando à superexpressão da enzima Cyp7a1 e à desregulação da síntese de ácidos biliares. Tal mecanismo evidencia uma comunicação intestino-fígado relevante para compreender a fisiopatologia da hepatotoxicidade associada ao uso prolongado de AINEs. Schleiff *et al.* (2021), por sua vez, mostraram que modificações químicas em compostos da classe difenilamina podem intensificar o potencial tóxico hepático. A halogenação dessas moléculas aumentou a bioativação e a ligação covalente a proteínas hepáticas, promovendo dano celular e inflamação.

Chang *et al.* (2020) corroboram essas evidências ao demonstrar que o uso prolongado de AINEs, mesmo em doses terapêuticas, pode elevar significativamente as transaminases séricas e precipitar hepatite induzida por fármacos,

especialmente em pacientes com comorbidades. Os autores defendem o uso de curta duração e o monitoramento laboratorial como medidas indispensáveis para reduzir complicações hepáticas e renais.

Além dos mecanismos metabólicos, reações idiossincráticas e imunomediadas também foram descritas. Bessone e Björnsson (2023) destacam que os AINEs, assim como alguns imunobiológicos, podem desencadear respostas imunes anômalas mediadas por linfócitos T e citocinas inflamatórias, resultando em hepatite autoimune induzida por fármacos. Casos clínicos raros, como o relatado por Lobato *et al.* (2021), reforçam a possibilidade de hipersensibilidade sistêmica com envolvimento hepático, exigindo a suspensão imediata do medicamento.

Evidências clínicas adicionais mostram que mesmo fármacos clássicos, como a aspirina, podem provocar elevação de enzimas hepáticas e anemia hemolítica em tratamentos prolongados, especialmente em populações pediátricas, como relatado por Altay *et al.* (2021). De modo semelhante, estudos em modelos animais, como o de González-Corrales *et al.* (2020), confirmam alterações histológicas compatíveis com dano hepatocelular e reforçam que o risco de toxicidade é dose e tempo-dependente.

Outros trabalhos abordaram possíveis estratégias protetoras. Mohammed e Fadheel (2023) mostraram que a suplementação com vitamina B12 reduziu a necrose e inflamação hepática em modelo de hepatotoxicidade induzida, sugerindo que terapias antioxidantes podem representar uma alternativa promissora para mitigar os efeitos adversos de AINEs. Adicionalmente, Oliveira *et al.* (2022) observaram que a interação de AINEs com materiais biológicos altera a viabilidade celular e favorece o estresse oxidativo, indicando que o uso prolongado desses

fármacos pode interferir em processos regenerativos e amplificar respostas inflamatórias.

De forma geral, os resultados desta revisão apontam para uma relação direta entre a exposição prolongada aos AINEs e o comprometimento hepático, envolvendo tanto mecanismos metabólicos quanto imunológicos. O conjunto das evidências reforça a necessidade de um uso racional desses medicamentos, com monitoramento regular das enzimas hepáticas e avaliação individualizada do risco-benefício. Além disso, destaca-se a urgência de investir em pesquisas voltadas ao desenvolvimento de agentes hepatoprotetores e alternativas terapêuticas mais seguras, visando reduzir o impacto da hepatotoxicidade induzida por AINEs sobre a saúde pública.

Além das pesquisas que abordam diretamente a hepatotoxicidade causada pelos AINEs, estudos recentes exploram mecanismos complementares de proteção e estratégias terapêuticas alternativas. Barrera-Luna e Cazar (2023) demonstraram que a inibição das enzimas fosfolipases A₂, conhecidas por promoverem processos inflamatórios e lesões celulares, pode representar uma estratégia promissora na busca por novos fármacos com potencial hepatoprotetor. Essa via enzimática também está envolvida na fisiopatologia da lesão hepática induzida por AINEs, o que sugere que bloqueadores específicos poderiam minimizar danos oxidativos e inflamatórios associados a esses medicamentos.

De forma complementar, Basheeruddin *et al.* (2023) evidenciaram que a betaína, um osmólito orgânico, é capaz de atenuar os efeitos tóxicos do diclofenaco em fígado de ratos Wistar, reduzindo estresse oxidativo, inflamação e necrose hepatocelular. Esses achados reforçam o potencial de substâncias antioxidantes e meta-

bólicas como coadjuvantes terapêuticos na prevenção da hepatotoxicidade induzida por AINEs.

Por fim, Lima *et al.* (2021) enfatizam, em revisão de revisões sistemáticas, a importância de considerar fatores de segurança durante a prescrição de AINEs, incluindo monitoramento regular das enzimas hepáticas, ajustes de dose e seleção criteriosa do tipo de medicamento, especialmente em pacientes com comorbidades ou uso concomitante de outras drogas.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos por meio desta revisão, pode-se concluir que, apesar de apresentar benefícios terapêuticos no tratamento da inflamação e dor, esses medicamentos quando utilizados de forma prolongada ou em

altas doses, podem estar associados ao desenvolvimento de lesão hepática. Além disso, a partir do presente estudo, foi possível listar possíveis mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a lesão hepática, incluindo inflamação, estresse oxidativo, fatores genéticos e reações idiossincráticas.

Por fim, destaca-se a importância do desenvolvimento de alternativas para monitoramento e diagnóstico precoce, além de estratégias para o uso seguro de AINEs e para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas mais seguras a base de compostos naturais para o tratamento de lesões hepáticas, inflamação e dor, que gerem menos efeitos adversos. Em suma, essas estratégias são cruciais para minimizar o impacto negativo que o uso contínuo de AINEs pode apresentar para o fígado dos pacientes em tratamento, oferecendo-lhes maior segurança e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALKANDARI, F.M. *et al.* Protective effects of propolis and chitosan nanoparticles against ibuprofen-induced hepatotoxicity in albino rats. *Diseases*, v. 12, p. 49, 2024. doi: 10.3390/diseases12030049.
- ALTAY, D. *et al.* Aspirin-induced hepatotoxicity and anemia in children with acute rheumatic fever. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 63, p. 193, 2021. doi: 10.24953/turkjpmed.2021.02.002.
- BARRERA-LUNA, G. & CAZAR, M.E. Inhibición de enzimas fosfolipasas A2 de venenos totales de serpientes como estrategia en la búsqueda de nuevos fármacos. *Revista Con-Ciencia*, v. 11, p. 45, 2023. doi: 10.53287/khqe6113xv45x.
- BASHEERUDDIN, M. *et al.* Organic osmolyte betaine mitigates the deleterious effects of diclofenac in vivo in wistar albino rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 59, 2023. doi: 10.1590/s2175-97902023e201178.
- BENIĆ, M.S. *et al.* Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 785, 2022. doi: 10.3389/fphar.2021.785790.
- BESSONE, F. & BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced liver injury due to biologics and immune checkpoint inhibitors. *Medical Clinics of North America*, v. 107, p. 623, 2023. doi: 10.1016/j.mcna.2022.12.008.
- CHANG, R.W. *et al.* Are NSAIDs safe?: assessing the risk-benefit profile of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in postoperative pain management. *The American Surgeon*, v. 87, p. 872, 2020. doi: 10.1177/000313482095.
- DONATI, M. *et al.* Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 82, p. 238, 2016. doi: 10.1111/bcp.12938.
- GONZÁLEZ-CORRALES, D. *et al.* Efectos adversos relacionados al uso de AINEs en el manejo de osteoartritis felina y canina. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, v. 13, e781, 2020. doi: 10.24188/recia.v13.n1.2021.781.
- HOOFNAGLE, J.H. & BJÖRNSSON, E.S. Lesão hepática induzida por medicamentos: tipos e fenótipos. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 264, 2019. doi: 10.1056/nejmra1816149.
- KUMAR, N. *et al.* Drug-induced liver injury and prospect of cytokine based therapy; A focus on IL-2 based therapies. *Life Sciences*, v. 278, p. 119544, 2021. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119544.
- LAFORGE, J.M. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications, renal impairment risks, and AKI. *Advances in Therapy*, v. 40, 2023. doi: 10.1007/s12325-023-02481-6.
- LI, H. *et al.* Ibuprofen induces hepatic Cyp7a1 expression in mice via the intestinal FXR-FGF15 signaling. *Toxicology Letters*, v. 398, 2024. doi: 10.1016/j.toxlet.2024.05.015.
- LIMA, A.O.L. *et al.* Considerações de segurança na prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por meio de uma revisão de revisões sistemáticas. *Annals of the Navarre Health System*, v. 44, p. 261, 2021. doi: 10.23938/assn.0965.
- LOBATO, M. *et al.* Síndrome da pancreca e hipersensibilidade a AINEs: A propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 29, p. 215, 2021. doi: 10.32932/rpia.2021.09.067.
- MEUNIER, L. & LARREY, D. Recent advances in hepatotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Hepatology*, v. 17, p. 187, 2018. doi: 10.5604/01.3001.0010.8633.
- MOHAMMED, R.A. & FADHEEL, Q.J. Hepatoprotective effect of vitamin B12 in acetaminophen induce hepatotoxicity in male rats. *Archives of Razi Institute*, v. 78, p. 419, 2023. doi: 10.22092/ARI.2022.359353.2408.
- OLIVEIRA, M.C.G. *et al.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) association on physicochemical and biological properties of tricalcium silicate-based cement. *Brazilian Dental Journal*, v. 33, p. 47, 2022. doi: 10.1590/0103-6440202204644.
- PANCHAL, N.K. & SABINA, E.P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*, v. 172, p. 113598, 2023. doi: 10.1016/j.fct.2022.113598.
- SCHLEIFF, M.A. *et al.* Impacts of diphenylamine NSAID halogenation on bioactivation risks. *Toxicology*, v. 458, p. 152832, 2021. doi: 10.1016/j.tox.2021.152832.
- SCHMELTZER, P.A. *et al.* Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver International*, v. 36, p. 603, 2016. doi: 10.1111/liv.13032.
- ZOUBEK, M.E. *et al.* Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 51, p. 603, 2020. doi: 10.1111/apt.15645.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 6

FUNDAMENTOS DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO: DO DIAGNÓSTICO À TERAPÊUTICA CONTEMPORÂNEA

LUCAS REIS BRESOLIN¹
ANA CAROLINA PERINI RIZZOTTO²
PAULA DO PRADO CRUSIUS¹
MARIA EDUARDA SONDA PIEREZAN¹
LUIZA DIDONÉ SANTORO¹
RAFAELA RAUG VIEIRA LAGO SALAPATA¹
MARIA FERNANDA GUIMARÃES¹
GUSTAVO EDUARDO DOS SANTOS¹
GABRIEL PAIM WANDERLEY¹
ROGER GARZELLA WALTER¹
EDUARDO BORTOLUZZI CORRÊA¹
ANTÔNIO SCUSSEL¹

1. Discente – Estudante de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).

2. Discente – Estudante de Medicina da Faculdade Atitus Educação de Passo Fundo.

Palavras-chave

Doença do Refluxo Gastroesofágico; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é definida como o refluxo de conteúdo gástrico causador de sintomas incomodativos ou complicações ao paciente (ZATERKA *et al.*, 2023). É responsável por uma das principais queixas digestivas, a pirose (queimação retroesternal ascendente), conhecida popularmente como “azia” que, junto à regurgitação, constituem os dois sinais cardinais da doença. Caracterizada por ser um distúrbio crônico, pode ou não acarretar lesões teciduais esofágicas (esofagite), resultando em um amplo espectro de sinais, apresentações e fenótipos. Tem-se, portanto, a doença do refluxo erosiva (DRE) que se caracteriza por dano à mucosa esofágica visto na endoscopia digestiva alta (EDA) e presente mais comumente em obesos. A doença do refluxo erosiva (DRNE) se apresenta sem achados na EDA, mas se identifica pela pHmetria. E, por fim, a doença do refluxo funcional, quando não há achados nos exames EDA ou pHmetria. O refluxo por si só pode acontecer de forma fisiológica e até assintomática, ainda mais após refeições copiosas. Assim, a principal alteração fisiopatológica na DRGE é a disfunção do esfíncter esofágico inferior (EEI), associada a fatores como a presença de hérnia hiatal deslizante (tipo I), que representa mais de 95% das hérnias de hiato (KAHRILAS, 2025) e espasmos esofágicos.

O presente estudo tem como objetivo revisar de forma ampla e atualizada a literatura sobre a DRGE, destacando sua elevada prevalência, caráter crônico e impacto significativo na qualidade de vida e na produtividade dos portadores. Devido ao expressivo ônus socioeconômico que acarreta, o trabalho busca consolidar os principais aspectos relacionados à fisiopato-

logia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da DRGE, visando aprimorar o manejo médico e os resultados em saúde.

MÉTODO

Refere-se a uma revisão de literatura realizada em outubro de 2025, recorrendo aos bancos de dados: PubMed, SciELO, UpToDate, bem como periódicos como o *Journal Archives of Health*, o *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, o *Brazilian Journal of Health Review* e o *Journal of Clinical Medicine*. As palavras-chave utilizadas foram: “doença do refluxo gastroesofágico”, “diagnóstico”, “tratamento”, “etiologia”, “fisiopatologia”, entre outras. Foram selecionados conteúdos que respondessem à pergunta: “Quais as diretrizes para o diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico?”. Inicialmente, foram identificadas diversas publicações relacionadas ao tema. Após uma análise detalhada e criteriosa, foram selecionadas referências, incluindo artigos científicos e livros, que atendiam aos critérios de inclusão: estudos que abordavam diagnóstico, fenótipos patológicos, opções terapêuticas e desfechos relacionados ao tema em estudo. Os critérios de inclusão limitaram a pesquisa a publicações no interregno de 2006 a 2025, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão também englobaram artigos duplicados, estudos com metodologia inconsistente ou que não respondessem à questão de pesquisa. Após a seleção e leitura, procedeu-se à coleta de dados. Os resultados foram compilados e apresentados descritivamente. O conteúdo foi então categorizado em: definição, relevância clínica e epidemiológica; fatores de risco e complicações; fisiopatologia e apresentação clínica; suspeita clínica e diagnóstico; e tratamento.

RELEVÂNCIA CLÍNICA

No Brasil, cerca de 12% da população é afetada pela DRGE, o que representa mais de 25 milhões de brasileiros convivendo com seus sintomas (BORTOLI *et al.*, 2018). Essa alta e crescente prevalência mundial confere à DRGE grande relevância em saúde pública. Um dos principais impactos da doença é a diminuição da qualidade de vida, especialmente pelo comprometimento do sono devido à noctúria e à pirose noturna. Em um estudo com 11 mil portadores, observou-se que 88,9% apresentavam sintomas noturnos, 68,3% relataram dificuldade para dormir, 49,1% dificuldade para iniciar o sono e 58,3% para mantê-lo, resultando em fadiga diurna e queda da produtividade (MODY *et al.*, 2018). Todos esses episódios resultam em fadiga diurna e redução da produtividade dos pacientes.

O impacto emocional também é expressivo: pacientes com DRGE exibem maiores taxas de ansiedade e depressão em comparação à população geral, reflexo da cronicidade e da imprevisibilidade dos sintomas, que geram sensação de vulnerabilidade e perda de controle (TEIXEIRA *et al.*, 2024). Um estudo confirmou que os níveis de ansiedade e depressão são significativamente maiores nesses pacientes (CHOI *et al.*, 2018). Assim, a DRGE compromete não apenas a saúde física, mas também o bem-estar psicológico, afetando o desempenho social e laboral e gerando impacto financeiro, tanto pessoal (custos com medicamentos e consultas) quanto coletivo, ao sistema público de saúde (GALVÃO-ALVES *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A DRGE é o distúrbio do trato gastrointestinal superior mais comum a nível mundial, apresentando uma prevalência de quase 14% na

população geral segundo uma meta-análise que inclui 102 estudos de 37 países diferentes (NIRWAN *et al.*, 2020), embora haja uma grande variação entre regiões (por exemplo, prevalências mais baixas na Ásia e mais altas em regiões da América Latina e Ocidente). Ademais, de acordo com uma revisão sistemática de 17 artigos publicados entre 2013 e 2024 que analisaram a prevalência da DRGE em diferentes faixas etárias em território brasileiro, sua prevalência foi maior em idosos (60 anos ou mais), estimada entre 22-30% (CARVALHO & SAGRILLO, 2017). A carga de doença vem crescendo nas últimas décadas: estudos do *Global Burden of Disease* indicam aumento do número absoluto de casos e anos vividos com incapacidade atribuíveis à DRGE entre 1990 e 2021, especialmente em regiões de menor desenvolvimento, reforçando a relação entre a condição socioeconômica e a doença. Fatores associados à maior prevalência incluem a obesidade e o aumento do índice de massa corporal (IMC), consumo de tabaco e álcool, mudanças dietéticas e envelhecimento populacional, tendo também variações por sexo e estilos de vida. A forma não-erosiva (NERD) da DRGE afeta mais mulheres, por exemplo, enquanto a erosiva é mais prevalente em homens (KIM *et al.*, 2020).

FATORES DE RISCO E COMPLICAÇÕES

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento do refluxo patológico, agravando o comprometimento mecânico ou funcional da junção esofagogástrica (JEG). Entre eles, destaca-se a obesidade, que aumenta o risco de DRGE e esofagite erosiva, sendo que até o ganho de peso moderado pode exacerbar sintomas (KAHRILAS *et al.*, 2024). Estudo com manometria de alta resolução demonstrou que indivíduos obesos são mais propensos à ruptura da

JEG (levando à hérnia de hiato) e ao aumento do gradiente de pressão gastroesofágico, facilitando o refluxo (PANDOLFINO *et al.*, 2006). Também há correlação entre índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e pressão intragástrica, reforçando o papel da obesidade como fator predisponente (KAHRILAS *et al.*, 2024).

Os hábitos alimentares exercem papel relevante na gênese e exacerbação do refluxo. Alimentos como chocolate, hortelã-pimenta, comidas gordurosas, além do consumo de cafeína, álcool, tabaco e de drogas, como opioides, antidepressivos tricíclicos, diazepam, anticolinérgicos, nitratos e bloqueadores de canal de cálcio, podem agravar os sintomas (KAHRILAS *et al.*, 2024). O uso de bisfosfonatos orais também representa risco, pois pode causar irritação da mucosa gastrointestinal superior, resultando em refluxo, esofagite e/ou úlceras. Assim, devem ser evitados em pacientes com distúrbios esofágicos (como acalasia, estenose, varizes ou esôfago de Barrett), histórico de *bypass* gástrico Roux-en-Y ou incapacidade de seguir as orientações posológicas (CAMACHO *et al.*, 2020).

A associação entre DRGE e asma é bem documentada, com prevalência de refluxo variando entre 30% e 90% dos pacientes asmáticos. Os mecanismos propostos envolvem aumento do tônus vagal, hiper-reatividade brônquica e microaspiração do conteúdo gástrico. A melhora da asma com tratamento do refluxo é mais provável em casos com regurgitação, sintomas noturnos e sincronia entre crises asmáticas e episódios de refluxo (HARDING, 2024).

Durante a gestação, a azia é relatada por 30% a 50% das mulheres, devido tanto a fatores hormonais (relaxamento do esfíncter esofágico inferior pelo estrogênio e progesterona) quanto mecânicos (aumento da pressão intra-abdominal pelo útero gravídico). O risco também au-

menta em mulheres em terapia de reposição estrogênica pós-menopausa (KAHRILAS *et al.*, 2024). Pesquisas demonstram ainda uma redução da resposta do esfíncter inferior a estímulos fisiológicos e farmacológicos durante a gravidez, sugerindo uma inibição adaptativa do tônus esfíncteriano (BIANCO, 2025).

Há também forte associação entre DRGE e transtornos psicossociais, como ansiedade, depressão e estresse, em uma relação bidirecional: o desconforto crônico pode agravar os sintomas psicológicos, enquanto fatores emocionais alteram a motilidade e aumentam a hipersensibilidade visceral. Os mecanismos envolvem ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento da percepção da dor. Esses pacientes apresentam pior qualidade de vida e resposta terapêutica mais limitada, exigindo abordagem integrada com suporte psicológico e manejo farmacológico (HE *et al.*, 2022; ZAMANI *et al.*, 2023; KATZ *et al.*, 2022).

Por fim, o exercício físico pós-prandial pode influenciar os episódios de refluxo conforme tipo, intensidade e tempo após a refeição. Atividades intensas (corrida ou musculação) logo após comer aumentam a pressão abdominal e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior, favorecendo o refluxo. Em contrapartida, caminhadas leves são neutras ou benéficas, por estimularem o esvaziamento gástrico e reduzirem a sensação de plenitude. Assim, recomenda-se evitar exercícios vigorosos nas 1 a 2 horas subsequentes às refeições (ENGEROFF *et al.*, 2023).

FISIOPATOLOGIA

Algum grau de refluxo gastroesofágico é fisiológico, ocorrendo geralmente após as refeições, de curta duração, assintomático e raramente durante o sono. O refluxo patológico, por outro lado, associa-se a sintomas ou lesão da

mucosa (esofagite) e ocorre frequentemente à noite. O termo doença do refluxo gastroesofágico é aplicado a pacientes com manifestações clínicas ou complicações decorrentes do refluxo, mesmo na ausência de inflamação endoscópica. A esofagite de refluxo representa um subconjunto de pacientes com erosões mucosas visíveis, classificadas segundo o sistema de Los Angeles. A patogênese da DRGE reflete o desequilíbrio entre fatores agressivos (eventos de refluxo, acidez e hipersensibilidade esofágica) e mecanismos de defesa (depuração ácida e integridade da mucosa) (KAHRILAS, 2024; BERTIN *et al.*, 2025).

A DRGE deve ser entendida como um espectro clínico contínuo, que vai desde formas leves, como a doença do refluxo não erosiva e a hipersensibilidade ao refluxo, até quadros graves, como esofagite erosiva e esôfago de Barrett, este último com potencial de malignização. A gravidade da doença reflete o grau de disfunção da barreira antirrefluxo, estrutura complexa composta por três componentes integrados: o EEI, o diafragma crural e o ângulo de His. O EEI é uma zona de alta pressão que mantém o fechamento da junção gastroesofágica em repouso; o diafragma crural, formado pelos pilares do diafragma, atua como reforço extrínseco durante a inspiração; e o ângulo de His funciona como uma válvula unidirecional passiva, impedindo o retorno do conteúdo gástrico. A harmonia funcional desses elementos garante a contenção fisiológica do conteúdo gástrico e permite relaxamentos transitórios controlados, essenciais à deglutição, à eructação e à êmese (IWAKIRI *et al.*, 2016; ZHENG *et al.*, 2021).

O relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (RTEEI) constitui o principal mecanismo fisiológico de alívio da pressão intragástrica, desencadeado pela distensão do estômago por gás. Neste reflexo, o EEI relaxa completamente, o diafragma crural é inibido e

a musculatura longitudinal do esôfago se contrai, criando um canal momentâneo que permite a liberação de gases. Como o ar é menos viscoso que o líquido, ele atravessa facilmente essa abertura. No entanto, na DRGE, esses relaxamentos tornam-se patológicos (ocorrem em frequência excessiva ou permitem que o conteúdo ácido ascenda junto com o gás), transformando um mecanismo fisiológico em evento desencadeador de sintomas e lesões (IWAKIRI *et al.*, 2016; BERTIN *et al.*, 2025; ZHENG *et al.*, 2021).

Entre os principais fatores predisponentes estão a idade avançada e a obesidade abdominal, ambas fortemente associadas à hérnia de hiato, condição que representa falência estrutural e funcional do sistema antirrefluxo. O alargamento do hiato e a frouxidão do ligamento frenoesofágico reduzem o suporte do diafragma crural, enquanto a migração da junção esofagogástrica para o tórax retifica o ângulo de His e desloca o EEI para um ambiente de pressão negativa. O esfíncter, antes comprimido pela inspiração, passa a ser distendido, e os relaxamentos transitórios tornam-se mais amplos, permitindo o refluxo de volumes maiores de conteúdo ácido. Além disso, a hérnia aumenta a sensibilidade nervosa local, reduzindo o limiar de estímulo necessário para desencadear esses relaxamentos (KAHRILAS, 2025; REDD *et al.*, 2015; MO *et al.*, 2025).

Após a falha da barreira e a ocorrência do refluxo, entram em ação os mecanismos secundários de defesa, cuja função é minimizar o tempo de exposição ácida da mucosa esofágica. O principal é a depuração ácida esofágica, processo bifásico composto por uma fase volumétrica, em que o peristaltismo remove o refluído, e uma fase química, na qual a saliva rica em bicarbonato neutraliza o ácido residual. A eficácia dessa depuração é determinante na gravidade da DRGE: quanto maior o tempo com pH

esofágico <4, maior o risco de dano tecidual. O comprometimento dessa função ocorre em casos de motilidade esofágica ineficaz, com contrações fracas ou falhas, ou em pacientes com hérnia de hiato, nos quais o refluxo retrógrado do bolo a partir do saco herniário prolonga a exposição ácida. A “bolsa ácida” pós-prandial, camada de secreção gástrica não tamponada na cárdia, atua como reservatório de alta acidez pronto para refluir, o que explica a predileção das lesões pelo esôfago distal (KAHRILAS, 2024; ARRUDA, 2014).

A neutralização prejudicada ocorre em situações de hipossalivação, como durante o sono, no tabagismo (por efeito anticolinérgico da nicotina) e em condições de xerostomia crônica. A complexidade da DRGE é acentuada pela modulação da sensibilidade visceral, responsável pela dissociação entre sintomas e gravidade dos achados endoscópicos. Esse espectro vai desde a hipersensibilidade esofágica, em que estímulos fisiológicos causam sintomas exacerbados (típico da doença do refluxo não erosiva), até a hipossensibilidade, em que lesões graves podem evoluir silenciosamente. A base neurobiológica da hipersensibilidade inclui a superficialização das terminações nervosas da mucosa, tornando-as mais suscetíveis à estimulação ácida (BERTIN *et al.*, 2025; HE *et al.*, 2022; ZAMANI *et al.*, 2023).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A DRGE é caracterizada pelo retorno do conteúdo gástrico ao esôfago, manifestando-se por sintomas típicos e atípicos (extraesofágicos), frequentemente acompanhados de sinais de alarme. A forma clássica envolve pirose (sensação de queimação retroesternal ascendente) e regurgitação ácida, que representa o retorno do conteúdo gástrico à hipofaringe, po-

dendo causar asfixia noturna. O diagnóstico clínico é sugerido quando esses sintomas ocorrem duas ou mais vezes por semana, por quatro a oito semanas consecutivas. A pirose tende a surgir de 30 a 60 minutos após refeições volumosas ou gordurosas, podendo associar-se a sialorreia, eructação e opressão retroesternal. Fatores de estilo de vida, como obesidade e aumento da pressão intra-abdominal, intensificam o refluxo, tornando a perda de peso uma medida terapêutica essencial.

A ausência de sintomas típicos não exclui o diagnóstico, mas a presença simultânea de pirose e regurgitação confere aproximadamente 90% de probabilidade diagnóstica. Além da forma clássica, a DRGE pode se manifestar sem erosões visíveis na EDA, caracterizando-se por manifestações atípicas, como dor torácica não cardíaca (DTNC), que pode simular doença coronariana, tosse crônica, asma e pneumonias de repetição. No campo otorrinolaringológico, podem ocorrer rouquidão, globus faríngeo, pigarro, sinusite crônica e otite média, além de apneia do sono e desgaste do esmalte dentário, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes.

A associação entre DRGE e asma é uma das mais relevantes entre as manifestações extraesofágicas. Em estudo prospectivo com 6.215 pacientes, Jaspersen *et al.* (2003) observaram sintomas extraesofágicos em 32,8% dos casos, sendo 4,8% asmáticos. Em outro estudo, avaliando 280 pacientes, foram observados sintomas respiratórios em 15% dos indivíduos com DRGE, dos quais 11% apresentavam asma (AGUERO *et al.*, 2007). Destaca-se que 40% a 60% dos asmáticos com DRGE não relatam pirose ou regurgitação, caracterizando apresentações silenciosas e não erosivas. O diagnóstico é dificultado pela natureza transitória dos sintomas, pela necessidade de excluir doenças pulmonares e pela inespecificidade da EDA nos

casos não erosivos. Duas teorias principais buscam explicar essa relação: a teoria do reflexo vagal, em que o ácido esofágico induz broncoconstrição, e a teoria da microaspiração, que propõe a penetração do conteúdo gástrico no trato respiratório. Essa interação é bidirecional, pois a asma também pode agravar o refluxo por aumento da pressão intratorácica e uso de β_2 -agonistas.

Por fim, a DRGE pode vir acompanhada de sinais de alarme que exigem abordagem imediata e investigação diagnóstica aprofundada, sobretudo para descartar neoplasias. Entre eles destacam-se: dispepsia em pacientes ≥ 60 anos, anemia, hemorragia digestiva, emagrecimento involuntário, disfagia e odinofagia. Sintomas recentes de alta intensidade em idosos ou em indivíduos com histórico familiar de câncer também devem ser considerados alertas clínicos importantes, orientando uma conduta diagnóstica e terapêutica mais agressiva.

DIAGNÓSTICO: SUSPEITA E CONFIRMAÇÃO

A principal ferramenta para o diagnóstico da DRGE é a história clínica. A anamnese deve identificar os sintomas, sua duração, intensidade e frequência, fatores agravantes e de alívio, evolução e resposta a medidas ou fármacos e impacto na qualidade de vida. Os sintomas típicos são pirose e regurgitação ácida (KAHRILAS, 2025; ARRUDA, 2014). Se o paciente apresenta estes sintomas pelo menos duas vezes por semana, em um período mínimo de quatro a oito semanas, o diagnóstico da DRGE deve ser suscitado (KATZ *et al.*, 2022).

Em paciente com sintomas típicos, idade inferior a 40 anos e ausência de sinais de alarme está indicado o tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBPs) em dose plena por pelo menos quatro semanas, associado às medidas

comportamentais (dieta, peso, elevação da cabeça, evitar refeições próximas ao horário de dormir) (KATZ *et al.*, 2022; ARRUDA, 2014). O teste terapêutico é considerado positivo quando os sintomas melhoram, reforçando o diagnóstico de DRGE (diagnóstico empírico).

Já os sintomas atípicos, por exemplo, dor torácica não coronariana, tosse, exacerbação da asma brônquica, disfonia, pigarro, sensação de globus faríngeo, erosão dental, aftas, halitose, não podem ser usados para o diagnóstico na ausência de sintomas típicos ou evidência objetiva, exigindo a exclusão de outras causas (otorrinolaringológicas, pulmonares, motilidade, etc.) (KAHRILAS, 2025).

O diagnóstico clínico não pode ser efetivado em pacientes com sinais de alarme, fatores de risco para esôfago de Barrett, resposta insatisfatória ao tratamento empírico com IBPs ou exames de imagem gastrointestinais anormais. Nesses casos, uma avaliação adicional está indicada (WGO, 2017).

Fatores de risco para esôfago de Barrett

O rastreamento para esôfago de Barrett é normalmente recomendado para pacientes com múltiplos fatores de risco (um dos quais deve ser a duração da DRGE de pelo menos 5 a 10 anos), que incluem a duração da DRGE de pelo menos 5 a 10 anos, idade 50 anos ou mais, sexo masculino, raça branca, hérnia de hiato, obesidade, refluxo noturno, tabagismo (ativo ou prévio), parente de primeiro grau com esôfago de Barrett e/ou adenocarcinoma (WGO, 2017).

Investigação: endoscopia digestiva alta

É o exame de escolha na avaliação de pacientes com sintomas da DRGE, indicada em pacientes com sinais de alarme, exames de imagem anormais, risco para esôfago de Barrett, sintomas crônicos, idade superior a 40 anos e pacientes refratários ao tratamento terapêutico

com antiácidos. Não há necessidade de realizar o exame se esse já foi feito há menos de 3 meses com resultados normais (ARRUDA, 2014; KATZ *et al.*, 2022).

Antes da EDA, os pacientes devem descontinuar o uso de IBPs ou bloqueadores de ácido competitivos de potássio por pelo menos duas a quatro semanas antes da endoscopia, para evitar mascaramento de lesões. Devem ser feitas biópsias direcionadas a quaisquer áreas com suspeita de metaplasia ou displasia, além de amostras padronizadas para excluir esofagite eosinofílica, se clinicamente suspeita (KATZ *et al.*, 2022).

Achados típicos de esofagite péptica são erosões mucosas de contorno irregular e linear, múltiplas e localizadas no esôfago distal. Outros achados na endoscopia causados pela DRGE de longa duração incluem estenoses, metaplasia de Barrett e adenocarcinoma esofágico (ARRUDA, 2014). A intensidade da esofagite encontrada na EDA é caracterizada conforme a classificação de Los Angeles.

Classificação de Los Angeles

A classificação de Los Angeles estratifica a gravidade da esofagite pela extensão da anormalidade da mucosa:

- Grau A – uma ou mais erosões <5 mm. Não é considerada diagnóstica de DRGE, pois é encontrada em 5% dos indivíduos assintomáticos.
- Grau B – uma ou mais erosões >5 mm, não contínua entre os topos de duas pregas esofágicas adjacentes.
- Grau C – erosões contínuas entre os topos de pelo menos duas pregas, envolvendo <75% do órgão.
- Grau D – erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão.

De acordo com o Consenso de Lyon, os graus B, C e D são considerados evidência conclusiva de DRGE, enquanto o grau A é considerado evidência limítrofe, devendo ser associada a outras provas (por exemplo, pHmetria, impedância) para confirmar o diagnóstico (WGO, 2017).

Importante notar que uma proporção significativa de pacientes com sintomas de refluxo não apresenta esofagite ao exame: cerca de dois terços não têm lesões visíveis na mucosa (KAHRILAS, 2025).

Manometria esofágica

Não é utilizada para fins diagnósticos. Este exame é indicado para pacientes com suspeita de DRGE com dor torácica e/ou disfagia e EDA normal, por fornecer informações muito úteis ao avaliar o tônus pressórico dos esfíncteres esofágicos e a atividade motora do corpo esofágico visando excluir um distúrbio de motilidade esofágica. Maior utilidade no pré-operatório da cirurgia antirrefluxo (KATZ *et al.*, 2022).

pHmetria esofágica

A pHmetria esofágica ambulatorial constitui o método mais específico e sensível para o diagnóstico de refluxo gastroesofágico e sua correlação com sintomas (ARRUDA, 2014). O exame está indicado para o diagnóstico da DRGE em pacientes com endoscopia normal, caracterização do padrão do refluxo gastroesofágico; participação do refluxo ácido nas manifestações atípicas do refluxo gastroesofágico, estudo da recidiva de sintomas no pós-operatório, avaliação da eficácia do tratamento clínico ou em pacientes com sintomas persistentes depois do tratamento terapêutico.

A pHmetria esofágica prolongada sem fio (cápsula Bravo) oferece mais conforto para o paciente, registro do pH esofágico por tempo mais prolongado (até 96 horas), além de evitar

o deslocamento do cateter, que pode ocorrer na pHmetria convencional. A cápsula é fixada temporariamente por sucção na mucosa do esôfago distal de onde transmite, via telemetria, sinais para o receptor que é preso ao cinto do paciente e analisados por computador. A cápsula se desprende espontaneamente e é eliminada pelo tubo digestivo. Entretanto, o custo elevado e a disponibilidade limitada frequentemente restringem seu uso clínico (KATZ *et al.*, 2022).

A impedanciometria demonstra os movimentos anterógrados e retrógrados do refluxato. Quando associado à pHmetria (impedancio pHmetria esofágica) avalia também a natureza física (líquido, gasosa ou mista) e química (ácido, não ácido, levemente ácido), melhorando a sensibilidade diagnóstica. Em pacientes refratários ao tratamento com IBPs, o diagnóstico de refluxo não ácido constitui indicação para o tratamento cirúrgico.

De acordo com o consenso de Lyon e outras diretrizes, critérios conclusivos para DRGE incluem esofagite de grau C ou D, tempo de exposição ao ácido (AET, *acid exposure time*) >6% no esôfago distal em 24 h (ou substituto equivalente em monitoramento prolongado), presença de hérnia de hiato significativa ou estenose péptica compatível (WGO, 2017).

Outros parâmetros auxiliares (por exemplo, índice de associação sintoma-refluxo, SI/SAP; índice de onda peristáltica pós-refluxo (PSPW); impedância basal média noturna (MNBI)) vêm sendo investigados para aumentar o rendimento diagnóstico.

Em pacientes com sintomas esofágicos típicos, EDA normal e refluxo fisiológico (AET normal), mas com correlação positiva entre sintomas e eventos de refluxo, o diagnóstico pode ser de hipersensibilidade ao refluxo. Se não houver correlação, fala-se em azia funcional (KATZ *et al.*, 2022).

Exame radiológico contrastado do esôfago

Exame menos sensível e específico que a EDA para diagnóstico de DRGE, devendo ser solicitado quando o paciente refere disfagia e/ou odinofagia, por avaliar a morfologia do esôfago, detectar estenoses sutis e caracterizar hérnias de hiato (ARRUDA, 2014).

Cintilografia esofágica

Este exame demonstra o refluxo gastroesofágico após ingestão de contraste marcado com tecnécio 99. É uma técnica não invasiva que pode ser utilizada para o diagnóstico da DRGE em crianças. Entretanto, é um exame caro e pouco disponível.

O diagnóstico diferencial da DRGE inclui esofagite infecciosa, esofagite em cápsula e esofagite eosinofílica. Outras causas de disfagia incluem anéis/membranas esofágicas e peristaltismo prejudicado devido a um distúrbio da motilidade esofágica. Disfagia lentamente progressiva para sólidos com obstrução esofágica episódica é sugestiva de estenose ou câncer de esôfago. A odinofagia pode ser decorrente de esofagite infecciosa ou induzida por medicamentos. Classificamos a DRGE com base na aparência da mucosa esofágica na EDA ou na correlação entre os resultados da pHmetria e os sintomas relatados pelo paciente (WGO, 2017).

Esofagite erosiva

Caracteriza-se por rupturas endoscópicas visíveis na mucosa esofágica distal, com ou sem sintomas de DRGE (KAHRILAS, 2025).

Doença do refluxo não erosiva verdadeira

Apresenta-se como exposição excessiva e quantificável ao ácido esofágico com base em testes com pHmetria, porém com ausência de esofagite erosiva na EDA.

Hipersensibilidade ao refluxo

Ocorre quando o paciente apresenta sintomas típicos de refluxo com resultados normais na EDA e exposição ácida esofágica dentro da faixa normal na pHmetria, porém os sintomas relatados pelo paciente se correlacionam com eventos de refluxo durante o monitoramento. A presença de refluxo é fisiológica, mas a sensibilidade a ele varia entre os indivíduos (KATZ *et al.*, 2022; ARRUDA, 2014).

Azia funcional

Definida pela ausência de correlação entre os sintomas do paciente e os eventos de refluxo na pHmetria. O tratamento das últimas duas entidades é o mesmo e estão relacionadas a uma desregulação da interação intestino-cérebro, frequentemente acompanhados de hipervigilância e ansiedade (KAHRILAS, 2025).

O diagnóstico da DRGE baseia-se na integração entre avaliação clínica, resposta terapêutica e exames complementares. A anamnese detalhada, com identificação de sintomas típicos e sinais de alarme, é o ponto inicial. Quando necessário, exames como endoscopia, pHmetria e impedância-pHmetria confirmam o diagnóstico e avaliam complicações, enquanto a manometria auxilia na exclusão de distúrbios motores. A abordagem deve ser individualizada, equilibrando evidências clínicas e objetivas para garantir um manejo eficaz e seguro da doença.

TRATAMENTO

O tratamento da DRGE tem como objetivos principais aliviar os sintomas, promover a cicatrização da mucosa esofágica lesada e prevenir a recorrência ou o aparecimento de complicações, como esofagite erosiva, estenose péptica e esôfago de Barrett. A abordagem é tipicamente escalonada e integrada, combinando modifi-

cações no estilo de vida e medidas farmacológicas, podendo incluir intervenção cirúrgica em casos refratários ao tratamento clínico ou mais graves, variando de acordo com a gravidade do quadro e a resposta individual ao tratamento (KATZ *et al.*, 2022).

Tratamento não farmacológico

As medidas não farmacológicas constituem a base do manejo inicial e devem ser recomendadas a todos os pacientes. As modificações do estilo de vida incluem a redução do peso corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, a elevação da cabeceira da cama em cerca de 15 a 20 cm, e o evitar deitar-se nas duas horas subsequentes às refeições. Além disso, orienta-se a parar com o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas. Recomenda-se também evitar alimentos sabidamente relacionados à piora dos sintomas, como gorduras, chocolate, café, alimentos cítricos e bebidas gaseificadas. Essas medidas devem ser individualizadas, de acordo com os gatilhos relatados por cada paciente, e têm o potencial de potencializar a resposta ao tratamento farmacológico (MORAES FILHO *et al.*, 2024).

Tratamento farmacológico

A terapia farmacológica tem como principal objetivo suprimir a secreção ácida gástrica, reduzindo a exposição do esôfago ao ácido e, consequentemente, minimizando o dano à mucosa esofágica e favorecendo sua cicatrização (KATZ *et al.*, 2022).

Os IBPs, como omeprazol, pantoprazol e rabeprazol, constituem o tratamento de primeira linha. Esses medicamentos atuam inibindo de forma irreversível a enzima $H^+/K^+-ATPase$ das células parietais gástricas, bloqueando a etapa final da secreção de ácido clorídrico. São os fármacos mais eficazes na supressão da secreção ácida gástrica e apresentaram elevada taxa de

cicatrização da esofagite erosiva (KATZ *et al.*, 2022; MORAES FILHO *et al.*, 2024).

O uso dos IBPs é indicado após a confirmação do diagnóstico, iniciando-se o tratamento em dose padrão, geralmente uma vez ao dia, administrada 30 a 60 minutos antes da primeira refeição do dia, visto que a ativação das bombas de prótons depende da presença de alimento. Se necessário, uma segunda dose pode ser administrada 30 a 60 minutos antes do jantar (KATZ *et al.*, 2022).

A duração do tratamento depende da gravidade da doença. Pacientes com sintomas leves e sem esofagite erosiva (graus A ou B da classificação de Los Angeles) devem receber uma terapia empírica de 8 semanas com IBP em dose padrão. Após a melhora dos sintomas, recomenda-se reduzir a dose, adotar uso sob demanda ou suspender o medicamento, sempre que possível. Nos casos mais graves, com esofagite erosiva avançada (graus C ou D da classificação de Los Angeles), recidivas frequentes ou complicações estruturais, como estenose péptica e esôfago de Barrett, é indicada uma terapia de manutenção prolongada, frequentemente contínua, utilizando a menor dose eficaz capaz de manter a cicatrização da mucosa e o controle sintomático (KATZ *et al.*, 2022).

Os antagonistas dos receptores histamínicos H₂ (anti-H₂), como famotidina, cimetidina, ranitidina e nizatidina, atuam na fisiologia da secreção gástrica, bloqueando a ação da histamina sobre os receptores H₂ das células parietais, reduzindo a produção de ácido clorídrico. Atualmente, esses fármacos são empregados principalmente em casos leves de DRGE ou como terapia adjuvante, especialmente em pacientes com sintomas noturnos persistentes. Apesar de eficazes na redução da acidez, apresentam potência inferior à dos IBPs e podem desenvolver taquifilaxia com o uso prolongado (KATZ *et al.*, 2022).

Os agentes procinéticos, como a metoclopramida e a domperidona, têm seu uso muito restrito na DRGE, sendo usado somente se existir evidência objetiva de gastroparesia ou distúrbio de motilidade associado (KATZ *et al.*, 2022; MORAES FILHO *et al.*, 2024).

Durante a gravidez, o sucralfato pode ser considerado uma opção segura para controle de sintomas de refluxo, pois apresenta absorção sistêmica mínima e age formando uma barreira protetora sobre a mucosa esofagogástrica, embora não seja recomendado como terapia de primeira linha fora desse cenário especial (KATZ *et al.*, 2022; MORAES FILHO *et al.*, 2024).

Tratamento cirúrgico

A abordagem cirúrgica ou endoscópica da DRGE é indicada para pacientes com sintomas persistentes ou complicações mesmo após terapia medicamentosa otimizada, bem como para aqueles que não toleram, não aderem ou não desejam tratamento farmacológico contínuo. O objetivo é restabelecer a função do EEI e a barreira antirrefluxo, corrigindo alterações manométricas associadas à DRGE, como a redução da pressão média e do comprimento do EEI (PINHEIRO *et al.*, 2023). As opções cirúrgicas e endoscópicas devem ser individualizadas, considerando fatores anatômicos, funcionais e preferências do paciente, a fim de otimizar resultados e reduzir complicações a longo prazo. As principais técnicas cirúrgicas serão abordadas a seguir (KATZ *et al.*, 2022; SCHWARTZBERG, 2023).

Fundoplicatura de Nissen (fundoplicatura completa – 360°)

A fundoplicatura de Nissen, geralmente por via laparoscópica, é o padrão-ouro no tratamento cirúrgico da DRGE. Envolve o fundo gástrico ao redor do terço distal do esôfago em 360°, restaurando a barreira antirrefluxo e reforçando

o EEI. É indicada para pacientes com DRGE confirmada por pHmetria e/ou esofagite endoscópica, especialmente nos refratários ou intolerantes aos IBPs. Deve-se avaliar cuidadosamente a motilidade esofágica, pois casos com dismotilidade podem se beneficiar de funduplicaturas parciais. A técnica apresenta alta eficácia e durabilidade, com complicações possíveis como disfagia persistente, dificuldade de eructar e síndrome do *gas-bloat* (KATZ *et al.*, 2022; SCHWAITZBERG, 2023).

Funduplicatura parcial posterior de Toupet (aproximadamente 270°)

Constitui uma alternativa altamente utilizada em pacientes com motilidade esofágica comprometida ou com maior risco de disfagia pós-operatória. A abordagem envolve a sutura do fundo gástrico ao redor de 270° da circunferência posterior do esôfago, oferecendo reforço eficaz, mas com menor pressão sobre o lúmen esofágico. Estudos mostram resultados equivalentes aos da Nissen no controle do refluxo, mas com menor incidência de disfagia pós-operatória (PINHEIRO *et al.*, 2023; SCHWAITZBERG, 2023).

Augmentação esfíncteriana magnética (LINX)

Entre as abordagens modernas, destaca-se o implante do sistema LINX, também conhecido como augmentação esfíncteriana magnética. O procedimento consiste na colocação laparoscópica de um anel de pequenas esferas magnéticas de titânio ao redor do EEI, aumentando a pressão basal e resistência ao refluxo sem impedir a deglutição ou eructação. É indicada em pacientes com DRGE documentada, hérnia hiatal pequena (<3 cm) e motilidade esofágica preservada, sendo alternativa reversível e minimamente invasiva à funduplicatura. Mostra bons resultados na redução dos sintomas e uso de IBPs, com

disfagia transitória como complicação mais comum. Uma das principais vantagens dessa técnica é o caráter minimamente invasivo, que permite menor tempo de internação e recuperação mais rápida (PINHEIRO *et al.*, 2023; SCHWAITZBERG, 2023).

Gastropexia de Hill

Técnica cirúrgica que sobrepõe fibras musculares ao redor da junção gastroesofágica, fixando-as ao ligamento arqueado mediano, reconstruindo o ângulo de His e fortalecendo a “válvula gastroesofágica”. Pode ser realizada por via laparoscópica e é útil em pacientes com estômago pequeno, como em pacientes com cirurgias gástricas prévias. Apresenta eficácia comparável à funduplicatura de Nissen e é, em alguns centros, associada a ela para reduzir recorrências (SCHWAITZBERG, 2023).

Funduplicatura transoral sem incisão (TIF 2.0)

Procedimento endoscópico realizado por via oral sob anestesia geral, cria uma válvula de 3-5 cm e 200-300° de circunferência sem incisões abdominais. É indicada para hérnias hiatais pequenas (<2 cm) e refluxo sintomático refratário, sem esofagite erosiva grave. Mostra boa segurança e melhora clínica a médio prazo, embora com eficácia e durabilidade menores que as funduplicaturas laparoscópicas clássicas (PINHEIRO *et al.*, 2023; SCHWAITZBERG, 2023).

CONCLUSÃO

A DRGE é uma condição multifatorial e prevalente que resulta da falha dos mecanismos de defesa da junção esofagogastrica, em especial do esfíncter esofágico inferior, do diafragma crural e do ângulo de His, culminando no retorno patológico do conteúdo gástrico ao esôfago.

Sua fisiopatologia reflete um desequilíbrio entre fatores agressivos e mecanismos de proteção, o que explica a diversidade de manifestações clínicas, desde formas leves e não erosivas até complicações graves, como o esôfago de Barrett. Além do componente anatômico e funcional, reconhece-se que aspectos psicossociais, como ansiedade e estresse, agravam a sintomatologia e interferem na resposta terapêutica, destacando a natureza biopsicossocial da doença.

Com prevalência crescente, impulsionada pela obesidade, envelhecimento populacional e hábitos de vida modernos, a DRGE impõe significativo impacto sobre a qualidade de vida e a saúde pública, gerando repercussões físicas, emocionais e socioeconômicas expressivas. O diagnóstico deve basear-se em anamnese detalhada e exames complementares selecionados, como endoscopia, pHmetria e manometria, que permitem confirmar o refluxo, avaliar complicações e direcionar o manejo. A classificação

de Los Angeles e os critérios do Consenso de Lyon reforçam a necessidade de padronização diagnóstica e precisão clínica.

O tratamento deve ser individualizado, iniciando-se com medidas comportamentais e farmacológicas, especialmente o uso de inibidores da bomba de prótons, reservando-se as abordagens cirúrgicas e endoscópicas, como as fundoplicaturas de Nissen e Toupet, o sistema LINX e o TIF 2.0, para casos refratários ou complicados. Diante disso, a DRGE deve ser compreendida não apenas como um distúrbio do refluxo ácido, mas como um espectro clínico que envolve a integridade estrutural, funcional e psicossocial do paciente. O avanço contínuo das técnicas diagnósticas e terapêuticas, aliado a uma visão multidisciplinar e centrada no indivíduo, constitui o caminho para o manejo mais eficaz, duradouro e humanizado dessa doença tão prevalente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUERO, A. *et al.* Gastroesophageal reflux disease and associated respiratory symptoms: a review of current literature. *Annals of Internal Medicine*, v. 146, p. 120, 2007.
- ARRUDA, H.M.A.C. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 27, p. 210, 2014. doi: 10.1590/S0102-67202014000300013.
- BERTIN, L. *et al.* Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Digestion*, 2025. doi: 10.1159/000547023.
- BIANCO, A. Maternal adaptations to pregnancy: gastrointestinal tract. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.
- BORTOLI, V.F. *et al.* Doença do refluxo gastroesofágico: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 14245, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n3-356.
- CAMACHO, P.M. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2020 Update. *Endocrine Practice*, v. 26, 2020. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
- CARVALHO, S.C.M. & SAGRILLO, I. Epidemiologia da doença do refluxo gastroesofágico em diferentes faixas etárias. *Journal Archives of Health*, v. 6, e2888, 2017. doi: 10.46919/archv6n4espec-15943.
- CHOI, J.M. *et al.* Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 24, p. 593, 2018.
- ENGEROFF, T. *et al.* Postprandial physical activity and its impact on reflux disease: review of literature. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, p. 1708, 2025. doi: 10.3390/jcm14051708.
- GALVÃO-ALVES, J. *et al.* A gastroenterologia no século XXI: manual do residente da Federação Brasileira de Gastroenterologia. São Paulo: Manole, 2018.
- HARDING, S.M. Gastroesophageal reflux and asthma. UpToDate, 1 jul. 2024.
- HE, M. *et al.* Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 28, 2022. doi: 10.5056/jnm21044.
- IWAKIRI, K. *et al.* Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Nihon Rinsho*, v. 74, p. 1343, 2016.
- KAHRILAS, P.J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024.
- KAHRILAS, P.J. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024.
- KATZ, P.O. *et al.* ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, v. 117, p. 27, 2022. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
- KIM, Y.S. *et al.* Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 22, p. 575, 2016. doi: 10.5056/jnm16138.
- MODY, R. *et al.* Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 7, p. 953, 2009. doi: 10.1016/j.cgh.2009.04.005.
- MORAES FILHO, J.P.P. *et al.* Brazilian clinical guideline for the therapeutic management of gastroesophageal reflux disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 61, e23154, 2024. doi: 10.1590/S0004-2803.24612023-154.
- NIRWAN, J.S. *et al.* Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 10, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
- PINHEIRO, G.M.B. *et al.* Abordagens cirúrgicas no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico: discutindo as últimas inovações e eficácia dos procedimentos cirúrgicos para tratar a DRGE. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, p. 6499, 2023.
- REDD, M. *et al.* Impact of age on the prevalence of hiatal hernia: 2484. *Official Journal of the American College of Gastroenterology*, v. 110, 2015. doi: 10.14309/00000434-201510001-02485.
- SCHWARTZBERG, S.D. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- ZAMANI, M. *et al.* Prevalence of anxiety and depression in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 118, p. 2133, 2023. doi: 10.14309/ajg.0000000000002411.
- ZATERKA, S. *et al.*, editores. Tratado de gastroenterologia da graduação à pós-graduação. 3. ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 2023.
- ZHENG, Z. *et al.* Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Biological Sciences*, v. 17, p. 4154, 2021. doi: 10.7150/ijbs.65066.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 7

HELICOBACTER PYLORI E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE GASTROINTESTINAL

FERNANDA DEI RICARDI¹
ALICE POLENZ WIELEWICKI¹
MANOELA LENZI PINTO¹
RAFAEL KRÜGER SENRA¹
GONÇALO ZARDIN CHECHI¹
LUCAS OLIVEIRA MAZZO¹
LETÍCIA BASSO¹
JULIANA MARIA MACEDO¹
GABRIEL EDUARDO GRAVE¹
GUSTAVO HENRIQUE FALK¹
EDUARDO BARDEMAKER DAL PAZ¹
MARINA DALPIAN MOREIRA¹
PEDRO HENRIQUE SOARES DE SAMPAIO¹
DAVID NUSBAUM¹

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

Palavras-chave
Helicobacter Pylori; Prevenção; Câncer Gástrico.

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa espiralada que atinge o estômago e que acomete mais da metade da população mundial (em torno de 4,4 bilhões de pessoas) (NERSESYAN & KZAR, 2021). Esse patógeno causa doenças como a gastrite crônica e pode evoluir para outros distúrbios gástricos mais graves, como úlceras peptídicas, câncer gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica. Em um contexto epidemiológico, sua prevalência está relacionada a diversos fatores, os quais incluem idade, etnia, doenças associadas, local geográfico, além de condições socioeconômicas e de higiene dos indivíduos (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

O ambiente gástrico é extremamente ácido devido à presença do ácido clorídrico, entretanto, *H. pylori* possui mecanismos de adaptação a essa hostilidade. Tal bactéria consegue neutralizar as suas proximidades, por meio da produção de urease. Ademais, possui estratégias de colonização, como a presença de flagelo para entrar na camada de muco gástrico e a adesão às células epiteliais da mucosa gástrica para permitir uma alta taxa de colonização. Concomitantemente, tem a capacidade de evadir ao sistema imunológico em virtude da dificuldade do organismo em reconhecer suas estruturas celulares e de produzir biofilme, sendo, assim, menos sensível a antibióticos. Para a identificação da doença, estão disponíveis testes diagnósticos invasivos e não invasivos (NERSESYAN & KZAR, 2021; MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

A relação de *Helicobacter pylori* com o câncer gástrico é de extrema importância: ela é classificada como um cancerígeno do grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC). O processo inflamatório desencadeado por esse patógeno danifica as células e,

por consequência, submete-as a várias fases de modificações neoplásicas. Dentre os mecanismos que desencadeiam processos tumorais estão as alterações epigenéticas e da microbiota gástrica e a transformação de células tronco saudáveis em células-tronco cancerígenas. Dessa forma, acredita-se que a progressão neoplásica ocorra de atrofia para metaplasia, depois displasia e, por fim, carcinoma (no câncer gástrico do tipo intestinal). Em uma visão epidemiológica, a maior prevalência de câncer gástrico associado a *H. pylori* se deu na América e a menor na África. Essa evolução da bactéria pode ser detectada por rastreamento (CHIVU *et al.*, 2024; LIM & CHUNG, 2023; CHAPPELL *et al.*, 2024; AKE *et al.*, 2023).

Outro ponto importante a ser considerado é a crescente resistência de *H. pylori* aos antimicrobianos usuais. Entre as causas dessa resistência estão as mutações cromossômicas e alterações a nível fisiológico e a regulação inadequada em relação à absorção e/ou efluxo de vias medicamentosas. Tal patógeno possui vesículas de membrana externa que o protegem de compostos tóxicos, de moléculas antibióticas e de remédios como levofloxacino e claritromicina. Além disso, sua resistência também se dá por meio de proteínas de membrana externa, de mudanças na sua forma e da presença de recursos que suportam estresses oxidativos. Individualmente, esses mecanismos resistentes acarretam falhas no tratamento, no diagnóstico e na interpretação de resultados. Em uma visão global, eles levaram a uma diminuição abrupta da eficácia dos tratamentos já usados e conhecidos (TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021; NERSESYAN & KZAR, 2021).

Em relação às possibilidades terapêuticas, tratamentos de primeira linha, ou seja, terapias empíricas que associam supressores de ácidos e antibióticos, são preconizados frente àqueles

selecionados em testes de sensibilidade a antimicrobianos, uma vez que, caso ocorram falhas nesse método padrão, a resistência bacteriana pode aumentar ainda mais. Deve-se considerar os dados da resistibilidade desse patógeno a esses medicamentos tradicionais de acordo com a regionalidade. Essas medidas são tomadas para se adotar a melhor conduta de tratamento. Novas abordagens, como a medicina patente chinesa e a medicina tradicional chinesa, os aminoglicosídeos e os antimicrobianos baseados em CRISPR-Cas13a, se mostram alternativas promissoras (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021; ILIAZ *et al.*, 2024).

Diante da complexidade da infecção por *H. pylori*, esse presente capítulo reúne, sistematiza e discute as informações existentes e relevantes sobre esse patógeno. Mecanismos fisiológicos, patogênese, fatores epidemiológicos, aumento da resistência, relações cancerígenas e estratégias terapêuticas serão temas elucidados. Em conjuntura, também serão abordados os desafios e as perspectivas futuras desse cenário.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base de dados PubMed/MEDLINE para identificar estudos que investigassem a relação entre *Helicobacter pylori* e doenças gástricas, como gastrite, doenças do estômago e neoplasias gástricas. A estratégia de busca foi: ("*Helicobacter pylori*"[MeSH Terms] OR "*Helicobacter pylori*"[Text Word]) AND ("*Gastritis*"[MeSH Terms] OR "*Gastritis, Atrophic*"[MeSH Terms] OR "*Gastritis*"[Text Word] OR "*Stomach Diseases*"[MeSH Terms] OR "*Stomach Neoplasms*"[MeSH Terms]). Foram encontrados 2.495 artigos originais publicados entre 2020 e 2025, em inglês. Foram considerados elegíveis

estudos observacionais, ensaios clínicos e metanálises que tiveram leitura do resumo e da introdução. Foram excluídos estudos em animais ou modelos experimentais *in vitro*, revisões narrativas, cartas ao editor, editoriais, relatos de caso e artigos cujo foco principal não fosse a relação entre *H. pylori* e doenças do estômago.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

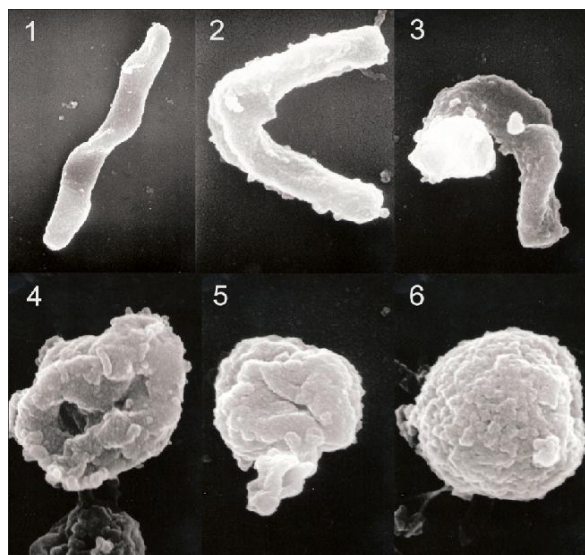
Fisiologia e patogênese do *H. pylori*

Helicobacter pylori, que infecta cerca de 4,4 bilhões de pessoas no mundo, é uma bactéria flagelada gram-negativa, com alta capacidade mutagênica, resultando em muitas cepas que podem recombinar-se entre si de modo a se ajustar ao ambiente de forma eficaz. Durante seu processo adaptativo, ao coevoluir há mais de 30 mil anos com o humano, esta bactéria desenvolveu diversos mecanismos para colonizar e se proliferar no estômago humano. Até mesmo o seu formato contribui para a sua sobrevivência em condições adversas, passando da forma espiral para a forma cocoide, que é mais resistente a antibióticos, replicável e viável, apesar de não ser cultivável, ou seja, inviável em uma cultura de amostra (NERSESYAN & KZAR, 2021; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; YANG & HU, 2022; SHARNDAMA & MBA, 2022).

A motilidade conferida pelos flagelos, compostos pelo corpo basal, gancho e filamentos, é essencial em sua patogênese, uma vez que permite que a bactéria adentre o muco que cobre a mucosa gástrica com seu movimento rotacional conferido pelos seus filamentos compostos da proteína flagelina, que não é amplamente reconhecida pela imunidade inata do hospedeiro, conferindo um mecanismo de evasão da imunidade inata (MALFERTHEINER *et al.*, 2023). Outra vantagem dos flagelos é que possuem a capacidade de aumentar sua força motriz em

ambiente ácido, como o encontrado no estômago (SHARNDAMA & MBA, 2022). Assim, os flagelos se tornam fundamentais para a colonização, e as cepas que não os possuem não são capazes de colonizar o epitélio gástrico.

Figura 7.1 Conversão para a forma cocoide



Fonte: DUS *et al.*, 2013.

Além de conseguir mover-se pelo muco gástrico, o *H. pylori* precisa sobreviver à acidez presente no lúmen gástrico. Para isso, ele conta com a produção de urease, que neutraliza essa acidez, uma vez que sua ação enzimática converte a ureia em amônia e dióxido de carbono, aumentando consideravelmente o pH até que a bactéria possa se aderir às células epiteliais gástricas. Além disso, os subprodutos formados a partir dessa reação exercem papel na patogênese. A amônia por sua vez rompe as *tight junctions* entre as células do hospedeiro prejudicando a integridade celular, enquanto o dióxido de carbono produzido gera uma relativa proteção contra a ação bactericida do óxido nítrico. Outra enzima importante é a hidrogenase, que permite uma cascata de sinalização que possibilita que a bactéria utilize hidrogênio molecular para obter energia (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Para se aderir à célula gástrica, a bactéria utiliza as adesinas, fundamentais para que ela consiga permanecer colonizando apesar de diversos mecanismos gástricos que acarretariam sua eliminação, como a renovação epitelial e de muco, a ação mecânica dos alimentos passando pelo trânsito gástrico e o peristaltismo (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

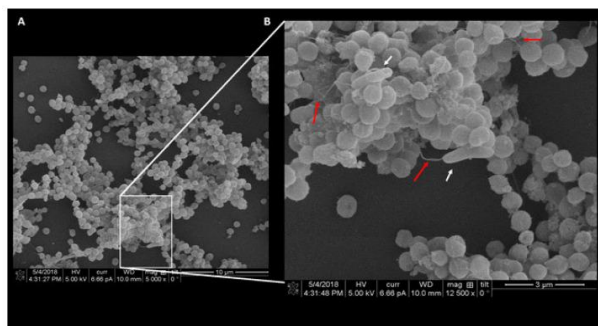
H. pylori chega à célula gástrica e, neste momento, libera fatores de virulência como VacA e CagA para firmar a sua patogênese. Esta situação só é possível pois, no processo evolutivo, cepas adquiriram a ilha de patogenicidade *cag* (*cag* PAI) por um ancestral em seu cromossomo, que confere genes que codificam um complexo proteico denominado T4SS, que tem a capacidade de atravessar o envelope bacteriano e transportar moléculas para o interior da célula afetada, configurando um sistema secretor tipo IV. Entre as moléculas transportadas, encontramos a proteína CagA, que, uma vez fosforilada, causará um desequilíbrio substancial, como dano ao material genético, à motilidade e ao citoesqueleto. As cepas podem ser CagA positivo, relacionadas a formas mais graves de sintomatologia gastrointestinal, como úlceras e câncer gástrico; ou menos expresso, CagA negativo. Outra molécula transportada é a citotoxina A vacuolizante (VacA), que gera vacúolos intracelulares que induzem a morte celular por apoptose, além de ter a capacidade de diminuir a ativação e proliferação linfocitária, por meio do bloqueio do ciclo celular, e, portanto, da resposta do sistema imune diante da destruição das células epiteliais (YANG & HU, 2022; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Frente aos mecanismos patogênicos de *H. pylori*, o organismo recruta o sistema imunológico para uma resposta. Em relação à resposta inata, as vias metabólicas alteradas pelas molé-

culas transportadas por meio do T4SS desencadeiam a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias como a interleucina-8, atraindo células de defesa como neutrófilos, monócitos e macrófagos, de modo a configurar inflamação local repercutindo em gastrite. Em relação à resposta imune adaptativa, pela incapacidade de eliminação da bactéria, a colonização crônica acarreta a formação de anticorpos, mas que pouco atuam na erradicação bacteriana (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

Após se firmar no estômago, *H. pylori* passa a formar microcolônias e pode formar biofilme, o que lhe permite uma vantagem muito importante em relação à proteção contra antibióticos. A sua formação é mediada pela lipoproteína A e B associada à adesão, que consiste em um aglomerado de proteínas, DNA extracelular e polissacarídeos. Os flagelos também exercem papel fundamental para a formação do biofilme, uma vez que promovem a coesão entre as células, em conjunto com as formações de pili, conferindo integridade ao biofilme que pode se formar tanto em superfícies vivas quanto abióticas, sendo que nas abióticas, a forma predominante é a cocoide (ELSHENAWI *et al.*, 2023).

Figura 7.2 Biofilmes maduros de *H. pylori* cultivados em superfícies abióticas



Nota: (A) Biofilmes maduros de *H. pylori* contêm uma população mista de células em formato de coco com uma minoria de células em formato de espiral; (B) imagem de alta resolução mostrando células em formato de espiral (seta branca) e células de coco se agregando por meio dos flagelos (seta vermelha). **Fonte:** ELSHENAWI *et al.*, 2023.

Prevalência global e variações geográficas

A infecção pela bactéria *H. pylori* é um desafio de saúde pública global, colonizando aproximadamente metade da população mundial. Este patógeno foi classificado como um carcinógeno de Grupo 1 pela Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer (IARC), devido à sua forte e estreita ligação com o câncer gástrico (CG). A infecção com *H. pylori* aumenta significativamente o risco de desenvolver CG, especialmente em indivíduos com gastrite atrófica. O câncer gástrico é a principal complicação da infecção por *H. pylori*. O risco de desenvolver CG em indivíduos infectados varia de 1% a 5% ao longo da vida (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Uma meta-análise e revisão sistemática recente, que incluiu 149 estudos de 32 países, estimou que a prevalência agrupada de CG em pacientes positivos para *H. pylori* em estudos transversais foi de 19,46%. Consequentemente, para cada mil pacientes positivos para *H. pylori*, estima-se que 183 a 206 indivíduos sejam suscetíveis ao CG (SHIRANI *et al.*, 2023).

A infecção por *H. pylori*, mesmo na forma de gastrite não-atrótica, constitui um fator de risco claro para o CG, conforme sugerido pela declaração IARC/OMS em 1994. Um estudo demonstrou um risco relativo (RR) de 5,8 para câncer de estômago em pessoas infectadas, em comparação com pessoas com estômagos saudáveis. Este risco aumentou para 9,1 em homens com gastrite atrófica (CHIVU *et al.*, 2024; SHIRANI *et al.*, 2023; VOHLONEN *et al.*, 2016).

A prevalência de CG em pacientes *H. pylori* positivos demonstra alta heterogeneidade geográfica, com o risco variando de 15 a 20 vezes entre as populações de maior e menor risco. As regiões de alto risco incluem América do Sul, Europa Oriental, América Central e Leste Asiá-

tico (China e Japão). As regiões de baixo risco incluem América do Norte, Norte e Leste da África, Nova Zelândia, Austrália e Sul da Ásia. A maior prevalência agrupada de CG entre infectados foi observada nas Américas (18,06%) e a mais baixa na África (9,52%). Em termos de países individuais, o Japão registrou a prevalência mais alta (90,90%), enquanto a Suécia apresentou a mais baixa (0,07%). O contraste entre a alta incidência de infecção por *H. pylori* e a baixa prevalência de CG em algumas regiões, como a África, é conhecido como o "Enigma Africano", que sugere uma modificação na resposta inflamatória que impede manifestações neoplásicas (SHIRANI *et al.*, 2023).

A progressão do CG segue a cascata de Correa: atrofia gástrica, metaplasia, displasia e, finalmente, carcinoma, especialmente o tipo intestinal. O monitoramento epidemiológico envolve a avaliação de biópsias endoscópicas, como preconizado pelo sistema de Sydney, para o estadiamento de condições pré-cancerosas gástricas. A erradicação da infecção é fundamental para a prevenção, especialmente em pacientes com gastrite crônica atrófica ou não-atrófica. A erradicação demonstrou uma redução do risco global de CG de 46% em indivíduos saudáveis e assintomáticos. Em indivíduos com história familiar de CG em parentes de primeiro grau, a erradicação resultou em uma redução de risco de 55%. No entanto, em pacientes que já apresentam lesões pré-neoplásicas avançadas, como metaplasia intestinal (IM) ou displasia (DYS), a erradicação pode não reduzir significativamente o risco de CG (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHEN *et al.*, 2021; CHIVU *et al.*, 2024; CHOI *et al.*, 2018; FORD *et al.*, 2025).

O aumento dramático da resistência aos antibióticos é o fator mais crucial na falha do tratamento de erradicação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a infecção por *H. pylori* resistente à claritromicina como uma

ameaça elevada entre infecções adquiridas na comunidade. A resistência à claritromicina deve ser excluída antes do uso empírico, e as diretrizes internacionais recomendam abandonar regimes baseados em claritromicina se as taxas de resistência regional excederem 15%. A resistência à levofloxacina é alta em muitas regiões, como na Europa (15%–18%) e na região Ásia-Pacífico (18%). A testagem da suscetibilidade a antibióticos é aconselhada antes do uso empírico de levofloxacina em regimes de segunda linha. A resistência antibiótica envolve mecanismos como mutação genética, bombas de efluxo, formação de biofilme e sobrevivência intracelular (MEGRAUD *et al.*, 2021; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021). O fenômeno da heterorresistência (coexistência de cepas resistentes e sensíveis ao medicamento em diferentes regiões do mesmo estômago) pode contribuir para a falha do tratamento. Estudos demonstraram que a suscetibilidade aos antibióticos pode ser diferente entre o antro e o corpo do estômago (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; TACCONELLI *et al.*, 2018; SELGRAD *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2023).

O teste de suscetibilidade a antibióticos (AST) é crucial para monitorar a resistência e guiar a terapia após falhas de erradicação. Métodos moleculares e genotípicos, como PCR e sequenciamento, são importantes para a detecção rápida de resistência. Amostras de biópsia fixadas em formalina e em blocos de parafina também permitem testes de resistência genotípica em um momento posterior à endoscopia (MALFERTHEINER *et al.*, 2023).

Resistência a antibióticos em *H. Pylori* e consequências clínicas

A infecção por *H. pylori* representa um dos principais focos da gastroenterologia contemporânea. Este cocobacilo gram-negativo, flagelado e microaerófilo, coloniza a mucosa gástri-

ca de aproximadamente 50% da população mundial, sendo a causa mais comum de gastrite crônica em quase todos os indivíduos infectados. Tal infecção pode desencadear consequências graves, como úlcera gastroduodenal, e é classificada como um carcinógeno de grupo 1, associado ao desenvolvimento de CG. Contudo, a terapia padrão, frequentemente uma combinação tripla empírica, enfrenta um desafio crescente devido ao aumento dramático na resistência a antibióticos em todo o mundo. A própria OMS classificou a resistência do *H. pylori* à claritromicina como uma ameaça de alta prioridade (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022; CHIVU *et al.*, 2024; XU *et al.*, 2023).

O fracasso terapêutico deve-se a mecanismos adaptativos complexos da bactéria. A resistência primária é largamente conferida pela aquisição de mutações genéticas, como as mutações pontuais no gene que codifica o 23S rRNA, que causam resistência à claritromicina (sendo as mutações A2143G, A2142G e A2142C as mais frequentemente relatadas). De forma semelhante, a resistência às quinolonas, como a levofloxacina, é conferida por mutações pontuais no gene da girase, *gyrA*. Além disso, o *H. pylori* pode transitar da forma espiral viável e cultivável (SVCF) para a forma cocoide viável não-cultivável (CVNCF) sob condições ambientais adversas, incluindo a exposição a agentes antimicrobianos, sendo que a forma cooide persiste como um grande desafio para a erradicação. Outras táticas incluem a formação de biofilme, que reduz a suscetibilidade a antibióticos, e a liberação de vesículas de membrana externa (OMVs), que têm sido associadas à proteção contra levofloxacina e claritromicina (SHARNDAMA & MBA, 2022; SHIRANI *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023).

Clinicamente, a heterorresistência, definida como a coexistência de cepas sensíveis e resistentes no mesmo paciente, é um fator complicador. Uma revisão sistemática recente estimou que a prevalência de heterorresistência à claritromicina é de 14% e a metronidazol é de 7%. Notavelmente, a suscetibilidade a antibióticos pode diferir em até 15% entre isolados bacterianos provenientes do antro e do corpo gástrico, o que pode ser uma razão direta para a falha terapêutica (XU *et al.*, 2023; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022; TSHIBANGU-KABAMBA & YAMAOKA, 2021).

Diante do cenário de resistência crescente, que é o fator mais importante para o fracasso da terapia, a realização de testes de suscetibilidade a antibióticos (TSA) no paciente individual é essencial para guiar a escolha de terapias eficazes. As diretrizes internacionais, como o Consenso de Maastricht V/Florence, recomendam o monitoramento da resistência para a vigilância comunitária (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023; SHIRANI *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Os métodos de TSA dividem-se em fenotípicos (baseados em cultura) e genotípicos (baseados em ácido nucleico). A cultura microbiana, o principal método fenotípico, permite o perfilamento da suscetibilidade a antibióticos, sendo 100% específica. No entanto, sua sensibilidade é relativamente baixa (76–90%) e o processo é difícil devido à natureza fastidiosa do *H. pylori* (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDAMA & MBA, 2022).

Em contraste, os métodos moleculares (genotípicos), como o PCR em tempo real (qPCR) e o sequenciamento do genoma completo (WGS), oferecem alta sensibilidade e especificidade, sendo úteis para o diagnóstico inicial e o seguimento. A precisão dos métodos moleculares para prever a resistência é particularmente

alta para claritromicina e quinolonas. O WGS é o método preferido na vigilância genômica, pois fornece informações abrangentes sobre resistência, diversidade bacteriana e patogenicidade. A versatilidade dos testes genotípicos permite a detecção da resistência em diversas amostras, incluindo biópsias gástricas, amostras de tecido obtidas do teste de urease rápida (TUR), e até mesmo em amostras de biópsia fixadas em formalina. Adicionalmente, métodos baseados em sequenciamento de nova geração (NGS) podem detectar resistência em amostras de fezes, oferecendo resultados comparáveis aos de biópsias gástricas (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; WENG *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

É crucial distinguir estes testes dos métodos não invasivos de diagnóstico de infecção ativa, como o teste respiratório da ureia (UBT) e o teste de antígeno fecal (SAT). Embora o UBT seja considerado um padrão ouro não invasivo, com sensibilidade e especificidade de 95–100%, e o SAT também apresente alta acurácia, nenhum deles fornece informações sobre os perfis de suscetibilidade a drogas. Outro método, a sorologia, é o único teste não influenciado pelo uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) e é útil para triagem em larga escala e em casos de sangramento gastrointestinal, mas não consegue distinguir infecção atual de prévia. O uso de IBP ou antibióticos recentes pode, no entanto, levar a resultados falso-negativos em testes como o TUR e o UBT (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

O fracasso na erradicação leva à necessidade de terapias de resgate. As diretrizes de consenso de Toronto aconselham o abandono de regimes baseados em claritromicina se a resistência regional exceder 15%. Em casos de falha, a terapia quádrupla baseada em bismuto (BiQT) é uma opção chave. O subcitrato de bismuto coloidal demonstrou impedir a entrada de prótons

no *H. pylori*, aumentando a eficácia de antibióticos dependentes do crescimento (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

A consequência mais grave da infecção persistente é o risco de câncer gástrico. A progressão do câncer segue a cascata de Correa: gastrite crônica evolui para atrofia, metaplasia intestinal (IM), displasia e, finalmente, carcinoma. A bactéria injeta a oncoproteína CagA no citoplasma das células epiteliais através do sistema de secreção tipo IV (T4SS). Após a translocação e fosforilação por tirosina, a CagA interage com moléculas hospedeiras como SHP2 e PAR1, promovendo a instabilidade genômica e a ativação da via Wnt, eventos críticos na neoplasia. A toxina VacA também é um importante fator de virulência, cujo polimorfismo genético (como *s1a/m1*) está associado à maior citotoxicidade e a resultados clínicos variados (CHIVU *et al.*, 2024; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; SHARNDA & MBA, 2022).

A erradicação do *H. pylori* é uma estratégia eficaz de prevenção. Uma meta-análise de ensaios controlados randomizados (ECRs) demonstrou que a erradicação reduz o risco relativo (RR) de câncer gástrico em 36% (RR 0,64; IC 95%, 0,48–0,84) em indivíduos saudáveis infectados. Em pacientes que se submeteram à ressecção mucosal endoscópica (EMR) de neoplasia gástrica, o RR de CG foi reduzido em 48% (RR 0,52; IC 95%, 0,38–0,71). O número necessário para tratar (NNT) para prevenir um caso futuro de CG em indivíduos saudáveis infectados é de 228. No entanto, o risco de câncer gástrico persiste mesmo após a erradicação em pacientes com lesões pré-neoplásicas avançadas, como IM ou displasia. Nesses indivíduos, a vigilância endoscópica de alta qualidade, recomendada a cada 3 anos para os estágios mais avançados de gastrite atrófica (OLGA/OLGIM III e IV), é indispensável (FORD *et al.*, 2025;

LIM & CHUNG, 2023; CHIVU *et al.*, 2024; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; XU *et al.*, 2023).

A ausência de novos medicamentos antimicrobianos e a complexidade da resistência exigem uma rigorosa gestão de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*). Além das terapias convencionais, novas estratégias, como a medicina tradicional chinesa (MTC), estão emergindo. Uma meta-análise de 12 ECRs demonstrou que a adição de formulações de MTC ao tratamento ocidental (omeprazol, amoxicilina e claritromicina) para gastrite atrófica crônica (GAC) resulta em uma eficácia clínica superior (RR agrupado de 4,87). A farmacologia de rede sugere que esse efeito está ligado à modulação de genes como MAPK1 e MAPK3, e a análise de acoplamento molecular revelou que compostos ativos, como a quercetina, encontrada em plantas como *Codonopsis pilosula* e *Coptis chinensis*, exibem boa atividade de ligação aos alvos, possuindo efeitos antiproliferativos no CG (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; WENG *et al.*, 2023).

Estratégias terapêuticas

As estratégias terapêuticas para *H. pylori* têm como intuito erradicar a infecção, o que é realizado com abordagens empíricas e guiadas por teste de resistência, além do uso de novos antibióticos. Nesse sentido, a resistência antimicrobiana é um aspecto relevante, uma vez que a eficácia farmacêutica e o consequente tratamento efetivo vêm sendo ameaçados.

A terapia empírica é baseada nos padrões locais de resistência e geralmente utiliza esquemas de primeira linha como a terapia quádrupla com bismuto (inibidor de bomba de prótons, bismuto, tetraciclina e metronidazol) ou terapia concomitante (IBP, amoxicilina, claritromicina e metronidazol), preferencialmente por 10 a 14 dias. A escolha do regime deve considerar taxas

locais de resistência, sendo que a terapia tripla clássica (IBP, claritromicina e amoxicilina) só é recomendada quando a resistência a esse antibiótico é inferior a 15% na região. No atual cenário, devido aos desafios para tratar eficazmente o *H. pylori* e à crescente prevalência de cepas resistentes a antibióticos, a terapia tríplice com claritromicina (IBP + amoxicilina + claritromicina) não é mais recomendada como tratamento de primeira linha. As taxas de erradicação com este regime padrão nos Estados Unidos estão abaixo de 80% para cursos de 7 a 10 dias (BUJANDA *et al.*, 2024; SHAKIR *et al.*, 2023).

A terapia quádrupla com bismuto é preferida em áreas de alta resistência à claritromicina ou quando o status de resistência é desconhecido, pois mantém altas taxas de erradicação mesmo na presença de resistência, posição reforçada por órgãos regulamentadores e diretrizes internacionais, como o *ACG Clinical Guideline* (2017), o *Maastricht V/Florence Consensus Report* e o *Toronto Consensus*. O uso de inibidores de bomba de prótons em doses elevadas ou de bloqueadores de ácido potássio-competitivos pode aumentar a eficácia dos esquemas. Há evidências que reforçam a preferência por essa linha de tratamento, por apresentar uma taxa média de erradicação de 91% em estudos na América do Norte (SHAKIR *et al.*, 2023).

A terapia guiada por teste de resistência, por outro lado, envolve a realização de cultura ou testes moleculares para identificar mutações associadas à resistência, permitindo a seleção personalizada dos antibióticos. Segundo a *American College of Gastroenterology*, a terapia guiada por teste de suscetibilidade pode ser considerada especialmente após falha de tratamentos prévios ou antes do uso de regimes com claritromicina ou levofloxacino, embora a vantagem sobre a terapia empírica seja pequena quando se utiliza a quádrupla com bismuto como primeira linha. Métodos moleculares para detecção de

resistência estão em expansão, mas ainda são pouco acessíveis em muitos países. Alguns exemplos de terapia guiada por testes de sensibilidade são cultura e antibiograma (padrão-ouro) e testes moleculares (PCR em tempo real) para detecção de mutações genéticas que conferem resistência aos antibióticos mais utilizados.

Entre os novos antibióticos, destaca-se a vonoprazana, um bloqueador da bomba de prótons competitivo com o potássio (P-CAB) já aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) e, portanto, em utilização nos EUA. Em combinação com amoxicilina e claritromicina, ou apenas amoxicilina, mostrou taxas de erradicação superiores às terapias baseadas em IBP, inclusive em cepas resistentes à claritromicina. Ensaios clínicos randomizados mostram que, em pacientes infectados por cepas resistentes à claritromicina, as taxas de erradicação com vonoprazana-tríplice ou vonoprazana-dupla variam de 66% a 81%, enquanto os esquemas com IBP raramente ultrapassam 32% a 40%. Em meta-análise recente, a eficácia dos esquemas com vonoprazana em pacientes resistentes à claritromicina foi de 81% (intervalo de confiança de 76% a 85%), comparado a 40% com IBP (SHAKIR *et al.*, 2023; CHEY *et al.*, 2022).

Os dados de segurança e eventos adversos associados ao uso prolongado de vonoprazana em diferentes populações, especialmente em comparação aos IBPs tradicionais, indicam que vonoprazana apresenta perfil de segurança semelhante ao dos IBPs, em análise de uso a curto e a longo prazo: em ensaios clínicos e meta-análises, as taxas de eventos adversos com vonoprazana, normalmente leves e autolimitados, em esquemas para erradicação de *Helicobacter pylori* variam de 16% a 21%, sendo comparáveis às taxas observadas com IBPs (HUANG *et al.*, 2024; BENITO *et al.*, 2024).

Tendo em vista a resistência antimicrobiana, o *American College of Gastroenterology* e

a *American Gastroenterological Association* recomendam, atualmente, a administração do regime com vonoprazana em regiões de resistência à claritromicina, ainda que deva ser considerada a disponibilidade do medicamento e custos associados, para adequação ao plano terapêutico singular de cada paciente. Com exceção dos EUA, levantamentos internacionais apontam disponibilidade variável, o que pode restringir a adoção em larga escala, especialmente em sistemas públicos ou regiões de menores índices socioeconômicos (SCHULZ *et al.*, 2025). Em locais nos quais a aquisição da vonoprazana é inviável, a terapia quádrupla com bismuto permanece como alternativa custo-efetiva, com menor custo direto e alta eficácia (CHANG *et al.*, 2022).

Há, ainda, outros agentes em investigação, dentre os quais se destaca a nitazoxanida, fármaco que apresenta resultados promissores em esquemas de resgate, utilizados quando a primeira linha preconizada falha, embora ainda não seja amplamente recomendada em diretrizes (LOSURDO *et al.*, 2022). Desse modo, a escolha do regime deve ser individualizada, considerando padrões epidemiológicos locais de resistência, histórico de antibióticos do paciente, disponibilidade de testes de resistência e acesso a novos agentes.

Relação entre *H. pylori* e câncer gástrico

A infecção por *Helicobacter pylori* está fortemente ligada ao adenocarcinoma gástrico não cardíaco e segue a sequência de Correa (gastrite crônica, atrofia, metaplasia, displasia, câncer) (LIM & CHUNG, 2023). Em nível molecular, a inflamação contínua ativa vias como NF- κ B e STAT, eleva IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , gera espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, causa dano ao DNA e favorece instabilidade genômica. Ao mesmo tempo, ocorre reprogramação

epigenética com aumento de metilação em promotores de genes supressores (por exemplo, CDH1, MLH1, RUNX3, CDKN2A) e redução de metilação global em regiões repetitivas, criando um “campo” que facilita surgimento de focos tumorais ao longo da mucosa. Mudanças em microRNAs e em proteínas de histonas também contribuem para perda de controle do ciclo celular, do reparo e da apoptose. Em fases com atrofia e metaplasia, a acidez do estômago cai, a microbiota se altera e isso pode amplificar inflamação e estresse oxidativo; a erradicação de *H. pylori* melhora parcialmente esse cenário, mas nem sempre reverte totalmente quando as lesões pré-neoplásicas já existem (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Os fatores de virulência explicam por que algumas cepas causam mais dano do que outras. Um conjunto de genes chamado cagPAI permite à bactéria injetar a proteína CagA nas células do estômago usando uma “seringa” molecular (sistema de secreção tipo IV); a CagA, depois de ativada, mexe em proteínas de sinalização como SHP2, ativa MAPK/ERK e β -catenina, desorganiza as junções entre células e pode atrapalhar o p53 e o reparo do DNA, favorecendo proliferação e migração celular. A toxina VacA causa vacúolos nas células, afeta mitocôndrias e a autofagia, modula a resposta de linfócitos T e sustenta a inflamação. As proteínas de adesão BabA e SabA aumentam a fixação da bactéria à mucosa (receptores Lewis e sialil-Lewis), o que facilita a entrega de CagA e a colonização de áreas inflamadas; a proteína OipA intensifica a produção de IL-8 e a chegada de neutrófilos. Outros componentes também participam, como fragmentos de parede bacteriana reconhecidos por NOD1, a urease (que ajuda a neutralizar o ácido) e mudanças no LPS, todos contribuindo para ativação imune, evasão e dano tecidual (MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, erradicar *Helicobacter pylori* reduz a incidência de câncer gástrico, especialmente se feito antes de metaplasia e displasia, pois remove o estímulo inflamatório crônico e a exposição constante aos fatores de virulência, diminuindo o dano ao DNA e a progressão das marcas epigenéticas. Se atrofia e metaplasia já estão presentes, parte do risco permanece porque o “campo” epigenético e o ambiente do tecido continuam alterados, o que justifica vigilância endoscópica direcionada. Em resumo, as fontes indicam que a carcinogênese gástrica por *Helicobacter pylori* resulta da combinação entre inflamação crônica, reprogramação epigenética e fatores de virulência que reforçam sinais pró-tumor; reconhecer lesões pré-neoplásicas, estratificar risco e tratar cedo a infecção são os pilares práticos para reduzir o risco (LIM & CHUNG, 2023; MALFERTHEINER *et al.*, 2023; CHIVU *et al.*, 2024).

Desafios e perspectivas futuras

A erradicação da infecção por *H. pylori* é a principal estratégia de prevenção contra consequências graves, como o câncer gástrico. No entanto, o cenário contemporâneo é marcado por desafios crescentes que ameaçam o sucesso terapêutico global, sendo o aumento dramático da resistência antimicrobiana o obstáculo mais crucial (ROCHA *et al.*, 2025). Logo, com a classificação da resistência do *H. pylori* à claritromicina como uma ameaça de alta prioridade, impõe-se a necessidade de uma revisão das estratégias de erradicação e o reconhecimento de lacunas de pesquisa urgentes.

O aumento da prevalência de cepas resistentes impôs uma mudança no paradigma do tratamento. A terapia tripla clássica (IBP, claritromicina e amoxicilina) já não é mais recomendada em regiões onde a resistência regional excede 15%, apresentando taxas de erradicação abaixo de 80%. Como alternativa, a terapia quá-

drupla baseada em bismuto (BiQT) é preferida, demonstrando manter altas taxas de erradicação e sendo uma alternativa custo-efetiva. Paralelamente, uma das perspectivas mais significativas é a utilização da vonoprazana, um P-CAB, que demonstrou taxas de erradicação superiores aos IBPs, inclusive em cepas resistentes à claritromicina (ZHOU *et al.*, 2024a; ZHOU *et al.*, 2024b).

Contudo, essas estratégias avançadas não solucionam todos os problemas e revelam lacunas científicas e logísticas. A primeira é a dificuldade na implementação da terapia guiada pelo TSA. Embora ideal, os testes genotípicos e fenotípicos são de alto custo, exigem infraestrutura específica e podem ter um longo tempo de espera, dificultando a implementação de políticas públicas. A segunda é a própria capacidade de adaptação da bactéria, manifestada pela formação de biofilme e pela transição para a forma cocóide viável não-culturável (CVNCF) sob estresse, que conferem alta tolerância aos antibióticos (KRZYZEK *et al.*, 2022). Adicionalmente, o fenômeno da heteroresistência (coexistência de cepas sensíveis e resistentes no mesmo estômago) pode levar a falhas terapêuticas mesmo após um TSA.

Um desafio crítico adicional reside no "ponto de não retorno" da carcinogênese. Como demonstrado, a erradicação reduz o risco de câncer gástrico, mas em pacientes que já apresentaram lesões pré-neoplásicas avançadas, como metaplasia intestinal (IM) ou displasia (DYS), o risco de progressão pode persistir. O desafio futuro é, portanto, refinar os protocolos de vigilância endoscópica (como os sistemas OLGA/OLGIM) para manejar essa população de alto risco (LIU *et al.*, 2016; BENITES-GOÑI *et al.*, 2025).

Diante desses desafios, as perspectivas futuras se concentram em novas frentes. A primeira

é a busca por novos alvos terapêuticos: a pesquisa de novos antibióticos que mirem mecanismos bacterianos distintos é urgente, incluindo terapias anti-virulência (que buscam "desarmar" o patógeno, como inibidores do T4SS) e novas classes de antimicrobianos, como os aminoglicosídeos e abordagens baseadas em CRISPR-Cas13a. A segunda frente é a otimização terapêutica com adjuvantes, como o uso de probióticos específicos, que vêm sendo estudados por seu potencial em aumentar as taxas de erradicação e melhorar a adesão ao reduzir eventos adversos (HUANG *et al.*, 2024).

Finalmente, a perspectiva de longo prazo e a solução mais custo-efetiva seria a imunização. O desenvolvimento de uma vacina contra *H. pylori* tem se mostrado historicamente elusivo e desafiador, principalmente pela dificuldade em gerar uma resposta imune mucosa robusta e pela alta capacidade de evasão da bactéria. Contudo, a pesquisa permanece ativa, com vacinas de subunidade em ensaios clínicos avançados, representando a esperança mais importante para o controle global desta infecção (HAGHIGHI *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* representa um desafio persistente para a gastroenterologia contemporânea, não apenas por sua ampla distribuição global, mas principalmente pela resistência crescente aos tratamentos disponíveis. O aumento da resistência à claritromicina, classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma ameaça de alta prioridade, comprometeu a eficácia da terapia tripla clássica e exigiu uma revisão das estratégias de erradicação. Nesse contexto, a terapia quádrupla baseada em bismuto consolidou-se como a principal opção empírica, e o advento da vonoprazana, um bloqueador de ácido competitivo com

o potássio (P-CAB), marcou um avanço significativo, alcançando taxas de erradicação superiores mesmo em cepas resistentes.

A necessidade de abordagens individualizadas tornou o TSA uma ferramenta essencial, permitindo a seleção racional de esquemas terapêuticos conforme o perfil genético da cepa infectante. Métodos moleculares, como PCR e sequenciamento genômico completo, ampliam o potencial diagnóstico e são cruciais para o monitoramento da resistência. Embora sua aplicação ainda seja limitada por custos e infraestrutura, sua incorporação progressiva é indispensável para a efetividade terapêutica e o controle epidemiológico.

A erradicação do *H. pylori* reduz substancialmente o risco de câncer gástrico, mas pacientes com metaplasia intestinal ou displasia permanecem em risco e exigem vigilância endoscópica contínua, conforme os sistemas OLGA e OLGIM. Diante desse cenário, o futuro do manejo da infecção depende da combinação entre inovação farmacológica, medicina de precisão e políticas de vigilância global. Avanços em terapias anti-virulência, tecnologias de edição genética e o desenvolvimento de uma vacina eficaz representam os caminhos mais promissores para conter o impacto desse patógeno e transformar um desafio histórico em um êxito definitivo da medicina preventiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENITES-GOÑI, H. *et al.* OLGA and OLGIM staging systems on the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 18, 2025. doi: 10.1177/17562848251325461.
- BENITO, B.M. *et al.* Efficacy and safety of vonoprazan in dual/triple/quadruple regimens both in first-line and rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *Helicobacter*, v. 29, e13148, 2024. doi: 10.1111/hel.13148.
- BUJANDA, L. *et al.* Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, p. 646, 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002600.
- CHANG, Y.W. *et al.* Cost-effectiveness of empirical bismuth-based quadruple therapy and tailored therapy after clarithromycin resistance tests for *Helicobacter pylori* eradication. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 67, p. 1222, 2022. doi: 10.1007/s10620-021-06938-y.
- CHEN, C.C. *et al.* The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, v. 13, 2021. doi: 10.1080/19490976.2021.1909459.
- CHEY, W.D. *et al.* Vonoprazan triple and dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology*, v. 163, p. 608, 2022. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.055.
- CHIVU, R.F. *et al.* The role of *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer: review of the literature. *Chirurgia*, v. 119, 2024. doi: 10.21614/chirurgia.119.eC.2971.
- CHOI, I.J. *et al.* *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 1085, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1708423.
- DUS, I. *et al.* Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research: new approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, v. 67, p. 261, 2013. doi: 10.5604/17322693.1044005.
- ELSHENAWI, Y. *et al.* Biofilm of *Helicobacter pylori*: life cycle, features, and treatment options. *Antibiotics*, v. 12, 2023. doi: 10.3390/antibiotics12081260.
- FORD, A.C. *et al.* Eradication therapy to prevent gastric cancer in *Helicobacter pylori*-positive individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Gastroenterology*, v. 169, p. 261, 2025. doi: 10.1053/j.gastro.2024.12.033.
- HASANZADEH, H.F. *et al.* Developing a potent vaccine against *Helicobacter pylori*: critical considerations and challenges. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, v. 27, e12, 2024. doi: 10.1017/erm.2024.19.
- HUANG, S. *et al.* Efficacy and safety of Vonoprazan-based treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, p. 953, 2024. doi: 10.1186/s12879-024-09885-x.
- HUANG, T.T. *et al.* Novel therapeutic regimens against *Helicobacter pylori*: an updated systematic review. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fmicb.2024.1418129.
- KRZYZEK, P. *et al.* Biofilm formation of *Helicobacter pylori* in both static and microfluidic conditions is associated with resistance to clarithromycin. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.868905.
- LIM, N.R. & CHUNG, W.C. *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis. *Korean Journal of Gastroenterology*, v. 82, p. 171, 2023. doi: 10.4166/kjg.2023.097.
- LIU, K.S. *et al.* *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance. *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, p. 1311, 2016. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1311.
- LOSURDO, G. *et al.* Second-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: state of the art. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 22, p. 2430, 2022. doi: 10.2174/1389557522666220325153832.
- MALFERTHEINER, P. *et al.* *Helicobacter pylori* infection. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, 2023. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8.
- MEGRAUD, F. *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*, v. 70, p. 1815, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324032.
- ROCHA, G.R. *et al.* Overcoming antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: current challenges and emerging approaches. *World Journal of Gastroenterology*, v. 31, 2025. doi: 10.3748/wjg.v31.i10.102289.

- SCHULZ, C. *et al.* Helicobacter pylori antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. *Gut*, v. 74, p. 1561, 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335523.
- SELGRAD, M. *et al.* Dyspepsia and Helicobacter pylori. *Digestive Diseases*, v. 26, p. 210, 2008. doi: 10.1159/000121348
- SHAKIR, S.M. *et al.* Updates to the diagnosis and clinical management of Helicobacter pylori infections. *Clinical Chemistry*, v. 69, p. 869, 2023. doi: 10.1093/clinchem/hvad081.
- SHARNDDAMA, H.C. & MBA, I.E. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, p. 33, 2022. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- SHIRANI, M. *et al.* The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, 2023. doi: 10.1186/s12879-023-08504-5.
- TACCONELLI, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 18, p. 318, 2018. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
- TSHIBANGU-KABAMBA, E. & YAMAOKA, Y. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance - from biology to clinical implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, p. 613, 2021. doi: 10.1038/s41575-021-00449-x.
- VOHLONEN, I. *et al.* Risk of gastric cancer in Helicobacter pylori infection in a 15-year follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 51, p. 1159, 2016. doi: 10.1080/00365521.2016.1183225
- WENG, J. *et al.* Medicine for chronic atrophic gastritis: a systematic review, meta- and network pharmacology analysis. *Annals of Medicine*, v. 55, 2023. doi: 10.1080/07853890.2023.2299352.
- XU, Y. *et al.* Editorial: The pathogenesis and treatment of Helicobacter pylori-induced diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1219503.
- YANG, H. & HU, B. Immunological perspective: Helicobacter pylori infection and gastritis. *Mediators of Inflammation*, 2022. doi: 10.1155/2022/2944156.
- ZHOU, B.G. *et al.* Vonoprazan-amoxicillin dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, v. 29, 2024a. doi: 10.1111/hel.13040.
- ZHOU, J. *et al.* Efficacy and safety of vonoprazan-based bismuth quadruple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a large-scale, real-world study. *Medicine*, v. 103, 2024b. doi: 10.1097/MD.00000000000040170.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 8

FISIOPATOLOGIA E MANEJO DA PANCREATITE AGUDA E CRÔNICA

JOSÉ LUCAS SANTOS BEZERRA¹
PEDRO HENRIQUE COSTA DE OLIVEIRA¹
JACQUELINE SILVA BRITO LIMA²

1. Discente – Graduação em Medicina da Universidade Federal de Alagoas.

2. Professora Doutora de Anatomia Humana – UFAL; Doutora em Patologia pela UNESP - Botucatu.

Palavras-chave
Pancreatite; Fisiopatologia; Manejo.

INTRODUÇÃO

A pancreatite aguda e a pancreatite crônica são as duas maiores causas de consultas e de internações relacionadas à doença gastrointestinal no mundo (STRUM & BOLAND, 2023). Dessa forma, compreender a fisiopatologia e o manejo médico da pancreatite aguda e crônica é fundamental para a conduta clínica eficaz, uma vez que essas condições apresentam elevada morbidade e podem evoluir para complicações graves. O entendimento dos mecanismos fisiopatológicos, como a ativação precoce das enzimas pancreáticas na pancreatite aguda e o processo inflamatório crônico, fibrose e perda funcional na pancreatite crônica, permite ao profissional médico identificar precocemente os sinais e adotar estratégias terapêuticas adequadas.

A pancreatite aguda (PA) é uma inflamação do pâncreas, que no início não envolve infecção, e leva ao desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), uma resposta inflamatória generalizada ocorrida como reação do organismo a uma injúria que pode ou não ser infecciosa, com manifestações clínicas que variam amplamente em gravidade (VAN DEN BERG & BOERMEESTER, 2023). Por outro lado, a pancreatite crônica (PC) é uma inflamação contínua e prolongada do pâncreas, que provoca alterações estruturais permanentes, como a formação de fibrose e o estreitamento dos ductos pancreáticos, resultando em perda definitiva das funções exócrinas e endócrinas da glândula (ASHRAF *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi apresentar de forma acessível como a pancreatite se comporta fisiopatologicamente e, a partir de uma atualização científica, o manejo para otimizar o tratamento, reduzir a morbidade e mortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente.

MÉTODO

A presente pesquisa trata-se de uma revisão da literatura, com o objetivo de explorar, de forma abrangente, os aspectos fisiopatológicos, sintomatológicos e o manejo clínico das pancreatites aguda e crônica. A investigação foi realizada nos meses de junho e julho de 2025, por meio de buscas sistemáticas em duas bases de dados científicas amplamente reconhecidas: a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e o PubMed, ambas selecionadas por sua relevância e credibilidade na área da saúde.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: fisiopatologia, sintomatologia e manejo clínico das pancreatites aguda e crônica. Esses termos foram combinados de maneira estratégica a fim de abranger estudos que abordassem diferentes dimensões da doença, tanto no que se refere à sua apresentação clínica quanto às abordagens terapêuticas mais recentes.

Os critérios de inclusão adotados contemplaram estudos que apresentassem uma relação direta entre a pancreatite e os aspectos mencionados, especificamente fisiopatologia, sintomatologia e manejo clínico e que estivessem disponíveis de forma gratuita nas plataformas pesquisadas. Além disso, foram selecionados apenas artigos publicados no período entre 2020 e 2025, com o intuito de garantir a atualidade e a relevância científica das informações analisadas.

Como critérios de exclusão, foram descartados os artigos que não apresentavam correlação clara ou substancial com os temas centrais do estudo. Em especial, foram excluídas publicações que não abordavam de maneira explícita os mecanismos fisiopatológicos ou as estratégias de manejo clínico da pancreatite, bem como aquelas que tratavam o tema de forma tangencial ou secundária.

Após a aplicação dos critérios de seleção e exclusão, foram incluídos oito artigos na revisão da literatura. Estes estudos serviram de base para uma análise crítica e atualizada sobre a pancreatite, possibilitando uma discussão aprofundada e fundamentada acerca de suas manifestações clínicas, mecanismos patológicos e abordagens terapêuticas contemporâneas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários conceitos sobre fisiopatologia e manejo da pancreatite. Há concepções mais específicas que focam, por exemplo, no mecanismo da dor, no impacto que ela traz para a qualidade de vida do indivíduo e nas formas de tratá-la. Outras mais amplas entram em consonância com a heterogeneidade dessa doença, abordando o caráter multifatorial que gera alterações celulares importantes até problemas sistêmicos, como infecção bacteriana devido à inflamação do trato gastrointestinal. Nas concepções mais específicas, são abordadas de forma detalhada causas e consequências do sinal/sintoma no organismo e na vida do paciente. A dor causada pela PC, por exemplo, prejudica a vida do paciente em vários aspectos, especialmente a saúde mental e a qualidade de vida, sendo um aspecto amplamente reconhecido na literatura médica (WALKER *et al.*, 2023). Por outro lado, as abordagens mais amplas permitem entender o processo de adoecimento da pancreatite e tratamentos baseados em avanços científicos prontos para serem realizados na prática médica, seja em caráter ambulatorial ou em âmbito de urgência e emergência.

Fisiopatologia da pancreatite aguda

Segundo Ashraf *et al.* (2021), independentemente do fator desencadeante, a PA se desenvolve devido à disfunção das células acinares, que liberam enzimas responsáveis por ativar os

zimogênios no interior dos ácinos pancreáticos, dando início ao processo de autodigestão das próprias células. As principais causas em ordem de recorrência são: colelitíase, álcool, hipertrigliceridemia, drogas, colangiopancreatografia retrógrada, etc.

Na colelitíase, principal causadora da PA, há bloqueio da ampola de Vater por um cálculo biliar, levando ao aumento da pressão e/ou ao refluxo de bile para dentro do ducto pancreático. Esse aumento provoca a entrada inadequada de cálcio nas células acinares pancreáticas através de canais localizados na membrana plasmática (SZATMARY *et al.*, 2022). Paralelamente, o álcool, segunda causa de PA, ao ser transformado em metabólitos tóxicos, estimula a produção excessiva de enzimas e compromete a estabilidade dos grânulos lisossomais e de zimogênios, resultando em acúmulo de cálcio nas células e ativação das células que desencadeiam processos de autodigestão e morte celular (ASHRAF *et al.*, 2021).

Para melhor entendimento do processo fisiopatológico, a PA pode ser dividida em duas fases:

- Fase precoce: ocorre nos primeiros sete dias da doença e é marcada por uma resposta inflamatória sistêmica significativa (ASHRAF *et al.*, 2021).

- Fase tardia: inicia-se após a primeira semana e pode perdurar por um período prolongado, variando de semanas a meses, sendo mais comumente observada em quadros graves. Essa etapa é caracterizada por disfunções orgânicas persistentes e por complicações locais, sendo o manejo clínico orientado principalmente por achados morfológicos obtidos através de métodos de imagem (ASHRAF *et al.*, 2021).

Fisiopatologia da pancreatite crônica

Sob o viés da causa, sabe-se que é de origem multifatorial, sendo os fatores de destaques o

consumo crônico de álcool e o tabagismo. A PC é uma inflamação contínua e prolongada do pâncreas, que provoca alterações estruturais irreversíveis, como fibrose e estreitamento dos ductos pancreáticos (ASHRAF *et al.*, 2021).

Esse processo de fibrose se relaciona com a ativação das células estreladas pancreáticas (PSCs), que é amplamente considerada um elemento central no processo de fibrose pancreática, sendo essa uma das principais características da pancreatite crônica. Sob estresse oxidativo contínuo, essas células, que normalmente atuam no armazenamento de gordura, sofrem transformação em estruturas semelhantes a miofibroblastos, adquirindo a capacidade de sintetizar matriz extracelular, quimiocinas e moléculas de adesão em resposta à presença de inflamação no tecido pancreático, fatores que impedem o bom funcionamento desse órgão (SWENTEK *et al.*, 2021).

Essa patologia apresenta progressão clínica gradual, iniciando com o comprometimento funcional das células acinares, evoluindo para a disfunção das células beta e, posteriormente, levando à redução da função das células alfa, o que caracteriza o estágio avançado da doença (SWENTEK *et al.*, 2021). Quando os níveis de secreção de proteases e lipase ficam abaixo de 10% dos valores normais, ocorre um quadro de má absorção, levando o paciente a apresentar esteatorreia, perda de peso e desnutrição. Além disso, a intolerância à glicose pode surgir em qualquer fase do processo, ocorrendo pela diminuição da síntese de insulina pelas células alfa (ASHRAF *et al.*, 2021).

Quadro clínico

- Pancreatite aguda: a dor abdominal em região epigástrica com irradiação para os hipocôndrios é a principal queixa, fazendo parte dos critérios diagnósticos. Na grande maioria das vezes tem-se a presença de náuseas e vômitos.

Outros achados que podem estar presentes são: palpação dolorosa, às vezes com a aparição de plastrão; distensão abdominal; sinais de irritação peritoneal; febre acima de 38° C; mais raramente podem surgir instabilidade hemodinâmica e os sinais de Cullen e Grey-turner.

- Pancreatite crônica: dor abdominal que pode ser contínua ou intermitente, com exacerbação após as refeições. Surgem sinais de insuficiência pancreática que podem ser observados com esteatorreia, perda de peso e descompensação da glicemia. Além disso, podem aparecer náuseas e vômitos, perda de apetite, desnutrição e fadiga.

Tratamento da pancreatite aguda

A base do tratamento da pancreatite aguda é composta por hidratação endovenosa, tratamento sintomático e prevenção de complicações, uma vez que, até o momento, as drogas não se mostraram eficazes para interromper a inflamação pancreática e suporte. Nesse cenário, os pacientes com PA grave necessitam de monitorização de seus sinais vitais nas primeiras horas de atendimento, e, a depender da gravidade, suporte de oxigenoterapia e monitorização cardíaca. A maior parte dos pacientes tem boa evolução clínica e tendem a melhorar num período médio entre 3 e 7 dias.

Dieta

Inicialmente, a restrição alimentar é necessária, adotando-se dieta zero com o objetivo de permitir a recuperação do pâncreas. A reintrodução da alimentação deve ocorrer assim que houver remissão da dor abdominal, náuseas e vômitos.

Evidências científicas indicam que a retomada da dieta em até 48 horas está associada a melhores desfechos clínicos, como redução do tempo de internação, menor risco de infecções

e diminuição das taxas de mortalidade (VAN DEN BERG & BOERMEESTER, 2023).

Dessa forma, sob orientação do nutricionista, a alimentação deve ser reintroduzida o mais precocemente possível, priorizando preparações de fácil digestão e com baixo teor de gordura. A progressão em volume e variedade de macronutrientes deve ocorrer conforme tolerância e aceitação do paciente.

Hidratação

A reposição volêmica em pacientes com pancreatite aguda é um componente essencial do tratamento, sendo crucial para a recuperação clínica. A inflamação pancreática leva ao aumento da permeabilidade vascular, promovendo a migração de líquidos para o terceiro espaço, associada à perda adicional por meio de vômitos e ao aumento da demanda metabólica.

A hidratação intravenosa, preferencialmente com solução de Ringer Lactato, tem demonstrado benefícios na restauração do volume intravascular, na otimização da função renal, na redução da inflamação sistêmica e no alívio da dor abdominal. Em comparação com o soro fisiológico, o Ringer Lactato é mais eficaz na modulação da resposta inflamatória e na correção de distúrbios hidroeletrólíticos (VAN DEN BERG & BOERMEESTER, 2023).

A terapia deve ser iniciada precocemente, idealmente logo após o diagnóstico, com o objetivo de restabelecer a perfusão tecidual e prevenir complicações sistêmicas. Recomenda-se uma infusão inicial de 10 mL/kg em bolus, seguida de administração contínua a uma taxa de 1,5 mL/kg/h durante as primeiras 24 a 48 horas, conforme a tolerância do paciente. É fundamental monitorar continuamente a resposta clínica à hidratação, com atenção especial à ocorrência de sinais de sobrecarga volêmica, como edema pulmonar e desconforto respiratório, ajustando a taxa de infusão conforme necessário.

Os objetivos da hidratação para esses pacientes são: restauração do volume sanguíneo, melhora da função renal, redução da inflamação, controle da dor e prevenção de complicações.

Analgesia

O manejo da dor na pancreatite aguda deve ser individualizado, considerando-se a intensidade da dor referida, a resposta clínica ao tratamento e o perfil do paciente. A estratégia analgésica deve seguir um escalonamento racional, iniciando-se com analgésicos não opioides, como dipirona e paracetamol, e progredindo, se necessário, para opioides potentes, como tramadol e morfina.

O objetivo principal é proporcionar alívio adequado da dor com a menor dose efetiva possível, a fim de minimizar os efeitos adversos relacionados ao uso prolongado ou em altas doses, especialmente dos opioides (SZATMARY *et al.*, 2022)

A via de administração dos analgésicos deve ser definida com base na gravidade da dor, no estado clínico do paciente e na viabilidade do uso da via oral. Em casos de dor intensa ou comprometimento da via oral, a administração intravenosa ou, em situações específicas, epidural, pode ser considerada.

Colecistectomia

Visando prevenir recorrências em pacientes com pancreatite aguda de origem biliar, a colecistectomia está indicada e deve, preferencialmente, ser realizada durante a mesma internação hospitalar, desde que o quadro clínico permita.

No entanto, em casos de pancreatite aguda grave, especialmente na presença de complicações como coleções peripancreáticas ou necrose pancreática, o procedimento deve ser postergado. Nesses casos, a colecistectomia deve ser

programada de forma eletiva após a resolução da fase aguda da doença e a estabilização do paciente.

A literatura sugere que o intervalo ideal para a realização da colecistectomia eletiva situa-se entre 8 e 12 semanas após a alta hospitalar, período em que há maior segurança cirúrgica e menor risco de complicações.

Antibioticoterapia

O uso de antibióticos de maneira profilática não demonstra melhora no prognóstico, não sendo útil na prevenção de infecção de necrose pancreática e outras complicações. Assim, a antibioticoterapia na pancreatite aguda geralmente é reservada para casos de necrose pancreática infectada. Em casos graves, o tratamento empírico com antibióticos de amplo espectro, como carbapenêmicos ou a combinação de ciprofloxacino e metronidazol, é frequentemente utilizado.

Tratamento da pancreatite crônica

Fatores causais

A primeira etapa do tratamento da pancreatite crônica é a cessação dos fatores causais. Desse modo, o paciente deve ser estimulado a praticar abstinência ao álcool e ao tabaco. Além disso, devem ser evitados episódios repetidos de pancreatite aguda, pois eles aumentam o risco de desenvolver a forma crônica.

Dieta

Pesquisas indicam que cerca de 50% dos indivíduos com pancreatite crônica apresentam desnutrição, conforme os critérios estabelecidos pela *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (HAN *et al.*, 2024). Isso acontece porque não há uma conduta padrão para essa situação, o que dificulta se houver o padrão de nutrição desejado. Atualmente, além da terapia de reposição enzimática, a abordagem nutricional

permanece centrada na reposição de enzimas pancreáticas e na suplementação de micronutrientes. De forma geral, a recomendação da Sociedade Europeia de Nutrição Parenteral e Enteral é que indivíduos com pancreatite crônica mantenham uma alimentação equilibrada, sendo desaconselhada a restrição de gorduras, já que essa prática pode favorecer a perda ponderal e levar à deficiência de nutrientes (HAN *et al.*, 2024).

Analgesia

Em casos de dor leve ou ocasional, pode-se recorrer ao uso de analgésicos orais não opioides, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), paracetamol, antidepressivos tricíclicos, mirtazapina, além de abordagens como a terapia cognitivo-comportamental. Embora os antioxidantes possam trazer algum alívio modesto, a administração de enzimas pancreáticas não demonstra eficácia nesse cenário. O emprego de opioides, por sua vez, deve ser evitado devido ao risco elevado de dependência e hiperalgesia, sendo indicado apenas como último recurso, quando outras estratégias terapêuticas não tiverem sucesso (STRUM & BOLAND, 2023).

Alguns ensaios clínicos randomizados investigaram a associação entre antioxidantes e pregabalina. Os resultados indicaram que a combinação de antioxidantes com pregabalina proporcionou um alívio significativo da dor em pacientes com pancreatite crônica após a desobstrução ductal (HAN *et al.*, 2024).

Insuficiência pancreática exócrina

O tratamento da insuficiência pancreática exócrina causada por pancreatite crônica envolve principalmente a terapia de reposição enzimática pancreática (TREP) e ajustes na dieta. A TREP visa substituir as enzimas que o pâncreas

não produz mais, auxiliando na digestão e absorção de nutrientes. O tratamento padrão consiste na administração por via oral das enzimas lipase, amilase e protease para ajudar na digestão.

A reposição enzimática pancreática deve ser individualizada, levando em conta o grau da insuficiência exócrina e as necessidades específicas de cada paciente. É importante destacar que doses elevadas de enzimas podem acarretar efeitos adversos; por isso, recomenda-se utilizar sempre a menor dose que seja clinicamente eficaz. As diretrizes atuais sugerem iniciar com 25.000 a 40.000 unidades de lipase durante as refeições principais, e cerca da metade dessa dose em lanches, ajustando-se conforme a resposta clínica, até um limite de 75.000 a 90.000 unidades por refeição. Quando não há melhora satisfatória, é indicado investigar outras possíveis causas dos sintomas e considerar medidas complementares, como a redução da acidez gástrica (GHODEIF & AZER, 2023).

A IPE acarreta uma má absorção de gordura que impede a absorção adequada de vitaminas lipossolúveis, que são dissolvidas em gordura. A falta dessas vitaminas pode levar a deficiências nutricionais, com consequências como problemas de visão, ósseos e de coagulação sanguínea. Por isso, a suplementação de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e outros nutrientes pode ser necessária para prevenir essas deficiências.

Controle do diabetes

A diabetes decorrente da insuficiência pancreática exige manejo específico devido à perda das funções endócrina e exócrina do pâncreas. A insulinoterapia é a principal forma de tratamento, devendo ser cuidadosamente ajustada para evitar hipoglicemias, comuns nesses pacientes devido à deficiência concomitante de glucagon. A monitorização glicêmica intensiva é

essencial, e o uso de dispositivos de monitoramento contínuo pode ser útil.

A reposição enzimática pancreática (PERT) é fundamental para melhorar a absorção de nutrientes e estabilizar a resposta glicêmica. A alimentação deve ser fracionada, balanceada e acompanhada de suplementação de micronutrientes conforme necessário. O uso de antidiabéticos orais é geralmente limitado, com a metformina sendo considerada apenas em casos leves e com função renal preservada.

O tratamento deve ser conduzido por equipe multidisciplinar, garantindo um controle metabólico mais eficaz e melhor qualidade de vida para o paciente.

Intervenção cirúrgica

A terapia médica é a primeira linha de tratamento para PA e PC, incluindo manejo da dor, suporte nutricional e reposição enzimática. No entanto, sua eficácia pode ser limitada em casos avançados, exigindo intervenções mais invasivas, como terapias endoscópicas e cirúrgicas (HAN *et al.*, 2024). Dentre essas, destacam-se os procedimentos cirúrgicos de pancreaticojunostomia longitudinal associada à excisão local da cabeça do pâncreas, de ressecção da cabeça pancreática com preservação do duodeno (realizado pelo procedimento de Frey ou pelo de Berna), que estão entre os mais utilizados quando o tratamento medicamentoso não gera resposta satisfatória.

Outro possível tratamento é a pancreatectomia total com autotransplante de ilhotas (TPIAT), indicada especialmente para casos graves de pancreatite crônica com dor intratável e falência pancreática (é considerado um dos últimos recursos no tratamento da pancreatite crônica). O TPIAT envolve a remoção total do pâncreas, isolamento das células das ilhotas e infusão destas na veia porta hepática, permitindo alguma preservação da função endócrina e

evitando diabetes insulínodépendente grave. Apesar de ser um procedimento complexo, caro e irreversível, estudos recentes demonstram melhora significativa na dor, controle glicêmico e qualidade de vida. Pesquisas multicêntricas, como a liderada por Bellin na Universidade de Minnesota, estão em andamento para consolidar o papel do TPIAT como alternativa precoce e eficaz no tratamento da pancreatite crônica grave (SWENTEK *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A pancreatite, tanto em sua forma aguda quanto crônica, representa um desafio clínico relevante devido à sua complexidade fisiopatológica, variabilidade de apresentação e poten-

cial para gerar complicações sistêmicas. O manejo eficaz exige abordagem multidisciplinar, com intervenções baseadas em evidências que abrangem desde o suporte clínico inicial, como hidratação, analgesia e suporte nutricional, até estratégias específicas conforme a etiologia, como a colecistectomia nos casos de origem biliar.

No caso da pancreatite crônica, o foco está na atenuação da dor, reposição enzimática e correção das deficiências nutricionais, visando preservar a qualidade de vida e retardar a progressão da disfunção pancreática. A compreensão aprofundada da fisiopatologia e o seguimento rigoroso das recomendações atuais são fundamentais para promover melhores desfechos clínicos e reduzir a morbimortalidade associada à doença pancreática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASHRAF, H. *et al.* A clinical overview of acute and chronic pancreatitis: the medical and surgical management. *Cureus*, v. 13, e19764, 2021. doi: 10.7759/cureus.19764.
- HAN, C. *et al.* Management of chronic pancreatitis: recent advances and future prospects. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 17, 2024. doi: 10.1177/17562848241234480.
- HART, P.A. *et al.* Diabetes following acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 6, p. 668, 2021. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00019-4.
- STRUM, W.B. & BOLAND, C.R. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, p. 1194, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194.
- SWENTEK, L. *et al.* Antioxidant therapy in pancreatitis. *Antioxidants*, v. 10, p. 657, 2021. doi: 10.3390/antiox10050657.
- SZATMARY, P. *et al.* Acute pancreatitis: diagnosis and treatment. *Drugs*, v. 82, p. 1251, 2022. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.
- VAN DEN BERG, F.F. & BOERMEESTER, M.A. Update on the management of acute pancreatitis. *Current Opinion in Critical Care*, v. 29, p. 145, 2023. doi: 10.1097/MCC.0000000000001017.
- WALKER, J. *et al.* Recent advances in the understanding and management of chronic pancreatitis pain. *Journal of Pancreatology*, v. 7, p. 35, 2024. doi: 10.1097/JP9.0000000000000163.
- YU, N.J. *et al.* Radiomics models of contrast-enhanced computed tomography for predicting the activity and prognosis of acute pancreatitis. *Insights Imaging*, v. 15, p. 158, 2024. doi: 10.1186/s13244-024-01738-0.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 9

MANEJO CLÍNICO DA CIRROSE ALCOÓLICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LUCAS OLIVEIRA MAZZO¹
GUSTAVO HENRIQUE FALK¹
LETÍCIA BASSO¹
PEDRO HENRIQUE SOARES DE SAMPAIO¹
RAFAEL KRÜGER SENRA¹
MARINA DALPIAN MOREIRA¹
GONÇALO ZARDIN CHECHI¹
PAULA LORENZ ABELLA²
MANOELA LENZI PINTO¹
EDUARDO BARDEMAKER DAL PAZ¹
ALICE POLENZ WIELEWICKI¹
FERNANDA DEI RICARDI¹
GABRIEL EDUARDO GRAVE¹
DAVID NUSBAUM¹

1. Discente – Medicina na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

2. Discente – Medicina na Universidade Luterana do Brasil – ULBRA.

Palavras-chave

Cirrose Alcoólica; Manejo Clínico; Revisão de Literatura.

INTRODUÇÃO

A doença hepática relacionada ao álcool é a causa mais comum de indicação de transplante no mundo e engloba um espectro de hepatopatias crônicas como hepatite alcoólica, esteato-hepatite, fibrose e cirrose hepática, que consiste no estágio final da fibrose hepática, induzida pelo consumo abusivo e deletério de álcool. Tendo em vista que cerca de 10% a 20% evolui para cirrose, entender a sua fisiopatologia, diagnóstico, manejo clínico torna-se fundamental na tentativa de diminuir a morbimortalidade gerada pela doença.

Considera-se consumo nocivo de álcool a ingestão de 3 doses por dia ou mais que 21 doses por semana em homens e maior ou igual a 2 doses por dia ou 14 por semana em mulheres. Dos que consomem mais que 60 gramas de álcool por dia, 9 em 10 pacientes desenvolveram esteatose e de 20 a 40% desenvolverão algum grau de fibrose, que se firma fisiopatologicamente por meio, principalmente, da destruição do parênquima hepático a partir, principalmente, do estresse oxidativo no fígado gerado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio provenientes de seu metabolismo ao transcorrer de anos de abuso de álcool. Portanto, trata-se de uma doença muitas vezes silenciosa e que tarda a causar sintomatologia, mas que quando instalada traz consigo uma carga de doença muito significativa, uma vez que com a cirrose, diversas complicações podem aparecer decorrentes do aumento de pressão portal, como ascite, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva, podendo culminar na falência hepática e necessidade de transplante.

Uma vez diagnosticado com cirrose hepática, o paciente necessita de uma abordagem multidisciplinar que aborde a gênese da sua doença (o consumo abusivo de álcool), a fim de que seja cessada a progressão da deterioração

do fígado. Além disso, segue acompanhamento na tentativa de mitigar os efeitos deletérios do álcool no fígado e melhorar o status de performance do paciente. É importante ressaltar que o transplante hepático ainda segue como o tratamento mais efetivo para a cirrose hepática avançada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada entre setembro e novembro de 2025. Foi utilizada para pesquisa a revisão da literatura médica com a base de dados PubMed – MEDLINE e com as *guidelines* da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), para embasamento teórico e comparação dos avanços recentes no manejo clínico da cirrose alcoólica. A seguinte combinação de termos e operadores booleanos foi aplicada: (“*Alcoholic Liver Cirrhosis*” OR “*Alcohol-Related Liver Disease*”) AND (“*Clinical Management*” OR “*Treatment*” OR “*Therapeutics*” OR “*Guidelines*”). Para otimizar a busca, aplicaram-se filtros que restringiram os resultados a publicações dos últimos cinco anos (2020-2025), no idioma inglês.

Inicialmente, encontrou-se 482 artigos, os quais foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram considerados elegíveis estudos observacionais, ensaios clínicos e metanálises que tiveram leitura do resumo e da introdução. Foram excluídos estudos em animais ou modelos experimentais *in vitro*, revisões narrativas, cartas ao editor, editoriais, relatos de caso e artigos cujo foco principal não fosse a relação entre cirrose alcoólica e manejo clínico. Complementarmente, foram utilizadas as *guidelines* da *European Association for the Study of the Liver* (EASL) e da

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), para embasamento teórico e comparação dos avanços recentes no manejo clínico da cirrose alcoólica. Após os critérios de seleção, foram selecionados seis artigos, posteriormente submetidos à leitura na íntegra e análise para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição de cirrose alcoólica

A cirrose alcoólica é definida no contexto da doença hepática relacionada ao álcool (ALD). A ALD abrange um espectro clínico-patológico que varia desde a esteatose (fígado gorduroso) e esteato-hepatite relacionada ao álcool (ASH) até formas avançadas, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular (HCC). A cirrose alcoólica é classificada como uma das manifestações mais graves da ALD, associada à insuficiência hepática e a complicações da hipertensão portal. Globalmente, a ALD é reconhecida como uma das principais causas de doença hepática crônica e a etiologia primária da cirrose em todo o mundo (JOPHLIN *et al.*, 2024; ARAB *et al.*, 2023; KONG *et al.*, 2019). O desenvolvimento da cirrose está intrinsecamente ligado à progressão da doença hepática induzida pelo consumo crônico e excessivo de álcool. A esteatose é a alteração histopatológica mais precoce, afetando quase 90% dos indivíduos que consomem álcool em excesso. Embora a esteatose possa ser completamente reversível com a abstinência, o consumo contínuo e excessivo pode levar à ASH em 10% a 35% dos casos, com 8% a 20% desses pacientes progredindo para cirrose (ARAB *et al.*, 2023). Do ponto de vista histológico e patogênico, a cirrose é o resultado da fibrose progressiva. A ativação da célula estrela-

da hepática (HSC) é o passo chave na patogênese da fibrose hepática alcoólica. O metabolismo do etanol produz acetaldeído, uma substância altamente tóxica que destrói a estrutura dos microtúbulos e estimula a síntese de colágeno (KONG *et al.*, 2019). Esse processo leva ao acúmulo de proteínas da matriz extracelular, culminando na formação da cirrose. A fibrose é um dos principais fatores prognósticos na ALD, sendo a cirrose considerada a fase final e irreversível (JOPHLIN *et al.*, 2024). Muitos pacientes com ALD são diagnosticados apenas em estágios avançados quando desenvolvem complicações como icterícia ou outras manifestações da cirrose. Além de ser uma causa de morbidade e mortalidade por si só, a cirrose alcoólica é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de HCC (ARAB *et al.*, 2023; JOPHLIN *et al.*, 2024). A cirrose alcoólica estabelecida é também o contexto em que a hepatite alcoólica (AH) aguda frequentemente se manifesta, sendo esta caracterizada por lesão hepatocelular grave e intensa resposta inflamatória sistêmica, muitas vezes evoluindo para insuficiência hepática aguda sobre crônica (ACLF) (ARAB *et al.*, 2023). É importante notar que apenas 10% a 20% dos grandes bebedores crônicos desenvolvem cirrose, indicando uma ampla variabilidade individual influenciada por fatores genéticos, ambientais e comorbidades como obesidade ou diabetes (ARAB *et al.*, 2023; JOPHLIN *et al.*, 2024). A abstinência prolongada de álcool é a medida terapêutica mais eficaz para diminuir a morbidade e a mortalidade a longo prazo, mesmo em pacientes com cirrose avançada (JOPHLIN *et al.*, 2024).

Abordagem clínica e tratamento

Os estudos analisados evidenciam que a abstinência alcoólica permanece como a intervenção mais efetiva na redução da morbimorta-

lidade associada à cirrose alcoólica, independentemente do estágio da doença (SINGAL & MATHURIN, 2021; JOPHLIN *et al.*, 2024; ARAB *et al.*, 2019; KONG *et al.*, 2019). As diretrizes internacionais reforçam que o manejo clínico integrado, envolvendo hepatologia e tratamento do transtorno por uso de álcool, é essencial para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade (ALEH, 2019; ACG 2024). A importância do acompanhamento do paciente em abstinência é significativo, pois eles têm uma chance de relapso alta, cerca de 60%, no consumo de álcool, o que pode piorar o prognóstico e abordagem de tratamento (ALEH, 2019).

Além disso, intervenções farmacológicas como o uso de corticosteroides em casos de hepatite alcoólica grave apresentam benefício de curto prazo, mas sem impacto consistente na mortalidade a longo prazo (SINGAL & MATHURIN, 2021; JOPHLIN *et al.*, 2024). Esses achados evidenciam a necessidade de terapias mais eficazes e sustentáveis no tratamento desses pacientes.

Outra recomendação muito importante para pacientes com cirrose alcoólica é a avaliação da necessidade de monitoramento de varizes de acordo com as diretrizes de Baveno (ALEH, 2019). Esse deve ser realizado a partir de endoscopias em intervalos específicos, dependendo de fatores clínicos e achados em exames anteriores, porém todos os pacientes com cirrose alcoólica devem realizar a profilaxia para prevenir sangramento varicoso (ALEH, 2019). A profilaxia primária é realizada com o uso farmacológico de betabloqueadores ou a realização de ligadura elástica das varizes (ALEH, 2019).

Ademais, o transplante hepático deve ser indicado de forma individualizada quando a cirrose alcoólica descompensada ou o ACLF man-

têm alto risco de mortalidade apesar de abstinência e otimização clínica, evitando a exigência rígida de “6 meses” e incorporando avaliação psicossocial estruturada e plano de manutenção da abstinência no pré e pós-transplante (SINGAL & MATHURIN, 2021; ALEH, 2019; ACG, 2024). Em hepatite alcoólica grave, não respondedores aos corticosteroides (como, por exemplo, Lille $\geq 0,45$ no dia 7) podem se beneficiar de transplante “precoce” sem longa abstinência, desde que haja confirmação diagnóstica, ausência de contraindicações, suporte social robusto e engajamento no tratamento do transtorno por uso de álcool. Essa estratégia está associada à melhora significativa da sobrevida e ao risco de recaída manejável quando a seleção e o seguimento são rigorosos (SINGAL & MATHURIN, 2021; JOPHLIN *et al.*, 2024; ARAB *et al.*, 2019; KONG *et al.*, 2019).

Tratamento do transtorno do uso de álcool

O manejo do transtorno do uso de álcool (TUA) em pacientes com doença hepática associada ao álcool (DHAA) representa um desafio terapêutico central, pois a abstinência alcoólica continua sendo o fator prognóstico mais relevante para a sobrevida e a melhora dos desfechos clínicos, mesmo em estágios avançados da cirrose. O tratamento eficaz exige uma abordagem integrada, que reconheça o TUA não como uma comorbidade, mas como o eixo primário da doença. Essa perspectiva reforça que o cuidado deve unir a expertise de hepatologistas e profissionais especializados em dependência química, de forma coordenada e contínua. Estudos recentes demonstram que modelos de manejo integrado estão associados a maiores taxas de abstinência e menor mortalidade, superando abordagens fragmentadas que se limitam à esfera hepática (ARAB *et al.*, 2023; JOPHLIN *et al.*, 2024; SINGAL & MATHURIN, 2021).

Apesar do consenso sobre a importância dessa abordagem, observa-se na prática clínica uma expressiva subutilização de terapias para o TUA. Menos de 15% dos pacientes com DHAA avançada recebem tratamento específico para a dependência e apenas cerca de 6% utilizam medicamentos para o transtorno do uso de álcool (MAUD) (GRATACÓS-GINÈZ *et al.*, 2023). Essa lacuna evidencia um paradoxo: as intervenções com maior impacto na sobrevida permanecem sendo as menos aplicadas.

Os MAUD são fundamentais no suporte à abstinência, sobretudo em casos moderados a graves. Historicamente, pacientes com doença hepática avançada foram excluídos de ensaios clínicos, gerando incertezas quanto à segurança medicamentosa nessa população. No entanto, evidências recentes indicam que o uso criterioso de agentes como baclofeno e acamprosato é seguro e eficaz. Uma meta-análise de Gratacós-Ginès *et al.* (2023) mostrou que o uso de MAUD aumentou em 32% as taxas de abstinência alcoólica em comparação ao placebo ou ao tratamento padrão, embora a heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 67\%$) limite a generalização desses resultados.

O baclofeno, testado especificamente em pacientes com dano hepático grave, é considerado uma opção de primeira linha, especialmente em casos de cirrose compensada. Já o acamprosato e a naltrexona podem ser utilizados em pacientes com doença hepática leve a moderada, enquanto a metadoxina, a gabapentina e o topiramato são opções *off-label* com evidências mais restritas. O dissulfiram, por outro lado, é contraindicado em qualquer estágio da DHAA devido ao risco de hepatotoxicidade (ARAB *et al.*, 2023; JOPHLIN *et al.*, 2024). De modo geral, os MAUD apresentam bom perfil de segurança, com poucos eventos adversos graves relatados.

Paralelamente, as intervenções psicossociais permanecem como a base do tratamento, potencializando os efeitos da farmacoterapia. Estratégias como a entrevista motivacional, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia de aumento da motivação (MET) demonstram eficácia significativa na manutenção da abstinência e na prevenção de recaídas (SINGAL & MATHURIN, 2021). A combinação entre suporte psicossocial e acompanhamento médico integrado é, portanto, o modelo mais efetivo para o manejo do TUA na DHAA, resultando em melhores taxas de adesão, menor mortalidade e maior qualidade de vida.

Em síntese, o sucesso terapêutico na DHAA depende de um modelo de cuidado com farmacoterapia segura, suporte psicossocial e acompanhamento especializado. Superar a subutilização dessas estratégias é essencial para transformar evidências científicas em ganhos concretos de sobrevida e reabilitação funcional para essa população vulnerável.

Desafios e barreiras

A cirrose alcoólica ainda representa uma das principais causas de mortalidade hepática evitável, e uma parcela expressiva desse impacto decorre da baixa taxa de encaminhamento dos pacientes para tratamento do transtorno por uso de álcool. Apesar de a abstinência ser o fator isolado mais importante para melhora do prognóstico, observa-se que as terapias farmacológicas e psicossociais continuam sendo pouco utilizadas nos serviços de saúde. Essa subutilização reflete falhas na estrutura de cuidado, ausência de integração entre as equipes multiprofissionais e carência de programas regionais voltados à dependência alcoólica (ALEH, 2019).

Entre as causas dessa lacuna terapêutica, destaca-se o receio persistente quanto à segurança de agentes farmacológicos em indivíduos

com cirrose avançada, o que reduz a prescrição e perpetua um tratamento predominantemente conservador. No entanto, estudos recentes demonstram que medicamentos como baclofeno e acamprosato apresentam boa tolerabilidade hepática e aumentam de forma significativa as taxas de abstinência quando comparados ao tratamento padrão. Ainda assim, a falta de capacitação dos profissionais e a escassez de protocolos integrados entre hepatologia e psiquiatria dificultam a aplicação prática dessas evidências, limitando o acesso dos pacientes a terapias comprovadamente eficazes (GRATACÓS-GINÈS *et al.*, 2023).

Outro desafio importante reside na detecção tardia da doença hepática relacionada ao álcool, frequentemente diagnosticada apenas quando já existem complicações graves, como ascite ou icterícia. Esse cenário resulta de barreiras estruturais do sistema de saúde, da baixa percepção de risco associada ao consumo crônico de álcool e da escassa oferta de programas de rastreamento precoce. Como consequência, muitos pacientes iniciam o tratamento em estágios irreversíveis, o que reduz a eficácia das intervenções disponíveis e eleva a mortalidade associada à cirrose alcoólica (ALEH, 2019).

Do ponto de vista científico, avanços consideráveis foram obtidos na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na lesão hepática induzida pelo álcool, incluindo a ativação de células estreladas, o estresse oxidativo e a inflamação crônica. Entretanto, a tradução desse conhecimento em políticas de prevenção, educação médica e estratégias terapêuticas integradas ainda é limitada. Persistem barreiras institucionais e econômicas que restringem o desenvolvimento de abordagens regenerativas e o uso de terapias inovadoras, como as baseadas em células-tronco e moduladores antioxidantes (KONG *et al.*, 2019).

Diante dessas limitações, é essencial fortalecer políticas públicas e programas de cuidado compartilhado entre hepatologia, saúde mental e atenção primária. O investimento em capacitação profissional, na ampliação do acesso a medicamentos para dependência e em campanhas educativas voltadas à redução do consumo de álcool constitui passo fundamental para modificar o curso clínico da cirrose alcoólica e reduzir o ônus social e econômico dessa doença (ALEH, 2019).

CONCLUSÃO

O manejo da cirrose alcoólica é um desafio clínico, devido à complexidade relacionada à questão de ser a fase final da ALD, associada à insuficiência hepática e a complicações da hipertensão portal. Conforme esta revisão evidenciou, a abstinência ao álcool seria a maneira mais eficaz de estagnar o desenvolvimento da patologia e de promover a diminuição das taxas de morbimortalidade em um prazo longo e contínuo, freando - e até mesmo convertendo - a esteatose hepática manifestada no início do desenvolvimento da doença. Há soluções farmacológicas que, todavia, não demonstram estar relacionadas com a redução de mortalidade ou benefícios, se não a curto período.

Dentre as estratégias que tentam ajudar os indivíduos a manterem a sobriedade, estão incluídos medicamentos, como baclofeno, acamprosato, metadoxina e transplante de microbiota fecal, mas que ainda carecem de validação de mais estudos robustos. Em casos nos quais a doença se encontra em um estado mais avançado ou com hepatite alcoólica refratária, o transplante de fígado ainda é a melhor opção terapêutica no manejo clínico, que também conta com a profilaxia de varizes (recomendada em diretrizes da Baveno) e o uso de corticosteroides.

des. Além disso, como demonstrado anteriormente, fatores genéticos e metabólicos, por exemplo, também estão associados com a forma como a cirrose progride, além do aspecto psicossocial intrínseco à história clínica dos pacientes.

A integração entre hepatologia e o manejo do TUA é, desse modo, essencial. Evidências recentes demonstram que programas de cuidado integrado, associando a farmacoterapia segura a intervenções psicossociais, como terapia cognitivo-comportamental, aumentam significativamente as taxas de abstinência e reduzem

a mortalidade. Apesar dos progressos científicos na compreensão da fisiopatologia e na ampliação das opções terapêuticas, persistem desafios críticos: a baixa taxa de rastreamento precoce, a manifestação tardia da sintomatologia, o estigma social associado ao alcoolismo e a falta de integração entre os serviços de saúde. Em suma, o tratamento e o enfrentamento das implicações da cirrose alcoólica requerem uma mudança de viés: uma abordagem integrada e, nos casos em que cabe, preventiva, de forma a unir abstinência sustentada, suporte psicossocial contínuo, tratamento médico baseado em evidências e políticas públicas eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAB, J.P. *et al.* Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Annals of Hepatology*, v. 18, p. 518, 2019. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.005.

ARAB, J.P. *et al.* Alcohol-associated liver disease: integrated management with alcohol use disorder. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, p. 2124, 2023. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.017.

GRATACÓS-GINÈS, J. *et al.* Medications for alcohol use disorder promote abstinence in alcohol-related cirrhosis: results from a systematic review and meta-analysis. *Hospital Clínic de Barcelona*, 2023.

JOPHLIN, L.L. *et al.* ACG clinical guideline: alcohol-associated liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, p. 30, 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002572.

KONG, L.Z. *et al.* Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, p. 2712, 2019. doi: 10.3390/ijms20112712.

SINGAL, A.K. & MATHURIN, P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA*, v. 326, p. 165, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.7683.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 10

TRANSPLANTE HEPÁTICO: CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E AVANÇOS NA IMUNOSSUPRESSÃO

PIETRA STELLA CARDOSO GOEDERT¹
KATYANE CORREIA¹
FILIPE URBAINSKI¹
VALENTINA RADAVELLI ROMAN¹
CAMILA SCHMIDT SILVEIRA¹
LÍVIA BRUSE SILVA¹
MARIA VITÓRIA DELLA RIVA¹
AMANDA DE MIRANDA DA SILVA¹
ALICE VIGOLI CARMINATTI¹
MARCELA PAULINO¹
MAYARA GABRIELE SCHMIDT¹
MANUELA SCHMITT HAMMES¹
LUANA CLARO RAUBER¹
MANOELLA DE MIRANDA DA SILVA¹
MARCELO AUGUSTO SCHEIDEMANTEL NOGARA¹

1. Discente – Fundação Regional de Blumenau.

Palavras-chave

Transplante Hepático; Critérios de Seleção; Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

O transplante de fígado representa uma das intervenções terapêuticas mais complexas e eficazes no manejo das insuficiências hepáticas crônicas, caracterizando-se como um grande marco no campo da medicina de alta complexidade. A Seção XI da Portaria GM/MS nº8.041, de 2025, estabelece diversos critérios éticos e técnicos rigorosos que regulamentam desde o processo de seleção de candidatos até a execução do procedimento, no âmbito do Sistema Nacional de Transplantes (SNT). Essa nova normativa de 2025 detalha e expande significativamente a regulamentação para esta modalidade, atualizando critérios como o sistema de pontuação MELD/PELD (introduzindo o MELD 3.0) e as situações especiais, que eram abordadas de forma mais concisa na Portaria de Consolidação nº4 de 2017.

De acordo com a normativa mais recente, são elegíveis para inscrição em lista de espera indivíduos portadores de patologias especificadas no Artigo 127, que abrange condições como cirroses decorrentes de hepatites virais crônicas, alcoolismo - incorporado na nova portaria com a exigência de no mínimo de três meses de abstinência comprovados -, doenças metabólicas como a doença de Wilson, além de neoplasias hepáticas como o carcinoma hepatocelular e o hepatoblastoma, desde que respeitados os critérios clínicos e de irressecabilidade tumoral (BRASIL, 2025).

Segundo a Portaria, situações especiais de priorização são contempladas baseadas em parâmetros objetivos como os escores *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD 3.0) e *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD) ajustados e condições clínicas de urgência máxima, de modo a assegurar a transparência e a equidade na alocação dos órgãos. Entre os avanços des-

critos, destacam-se as modalidades de transplante com doador vivo juridicamente capaz, os transplantes dominó (como em casos de polineuropatia amiloidótica familiar) e as técnicas de bipartição hepática (ou “*split liver*”), as quais permitem a ampliação do aproveitamento dos enxertos (BRASIL, 2025).

Ademais, esses parâmetros e avanços na acessibilidade ao transplante hepático tornam-se essenciais à medida que a imunossupressão é gradualmente controlada. Isso porque tal reação imunológica representa um grande desafio pós-transplante, visto que, embora diminua a rejeição nos pacientes após a cirurgia, aumenta proporcionalmente o risco para infecções e efeitos adversos dos medicamentos por uso contínuo. Os agentes imunossupressores atuam por meio da inibição do sistema imunológico aos aloantígenos do órgão recém-transplantado, apesar de alterarem, em muitos casos, a imunidade não associada ao tratamento específico para o transplante. De acordo com a nova Portaria, formaliza-se o cálculo de ponderação MELD associada ao tempo em lista de espera e se exige regras mais rígidas para o tipo sanguíneo ABO no transplante hepático, visando à atenuação de rejeição imunológica, além de maior detalhamento clínico, análise de modalidade do doador e inviolabilidade do cumprimento dos critérios estabelecidos.

Dessa forma, os estudos da imunossupressão por meio de alteração medicamentosa, terapia de manutenção, combinações de medicamentos e atenção focada aos fatores de risco de cada paciente permeiam as implicações do transplante hepático. Por isso, é fundamental equilibrar a efetividade no tratamento com mínima imunossupressão para atenuar efeitos tóxicos dos medicamentos e manter a estabilidade do sistema imunológico em possíveis infecções e neoplasias.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo de origem documental, realizado em outubro de 2025, a partir da análise dos dados oficiais da Portaria nº 8.041/2025, que regulamenta e define a Política Nacional de Doação e Transplantes (SNT). Foram observados os critérios de seleção para transplante hepático e as diretrizes gerais de imunossupressão.

Para complementar o estudo, realizou-se uma análise minuciosa do artigo de Tasdogan *et al.* (2019), o qual relata os avanços e os enfoques na imunossupressão no pós-transplante hepático. Além disso, foi efetuada uma pesquisa no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos* do Ministério da Saúde para melhorar o entendimento sobre a terapêutica da imunossupressão dos transplantes hepáticos no Brasil.

Por referir-se a uma um estudo documental de registros públicos, sem a necessidade de obtenção de dados pessoais e identificáveis, esta análise dispensa a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a resolução Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise documental das diretrizes oficiais publicadas pela Portaria evidenciou a consolidação de critérios técnicos e objetivos para a priorização de pacientes em lista de espera para transplante hepático, baseados nos escores *Model for MELD 3.0* e PELD. Os resultados demonstraram que o valor mínimo de MELD para inscrição ativa em lista é de 11 pontos, sendo candidatos com valores inferiores classificados como semiativos, exceto em casos de sódio ≤ 130 mEq/L ou situações clínicas especiais de-

vidamente comprovadas. Na pediatria, entretanto, não possuem pontuação mínima exigida para inclusão, o que reflete a priorização de crianças em situação de maior vulnerabilidade clínica.

Segundo a Portaria, os critérios para organização da lista de espera dos transplantes são, de modo geral, agrupados conforme o grupo sanguíneo, considerando princípios como compatibilidade do sistema ABO, urgência do quadro clínico, idade, localização regional e tempo de espera na fila.

Entretanto, no caso específico do transplante hepático, existem condições clínicas particulares que podem justificar a inclusão do paciente na lista. Entre elas, destacam-se: cirrose decorrente de hepatite B ou C; cirrose alcoólica; carcinoma hepatocelular; hepatoblastoma ou hemangioendotelioma epitelióide; insuficiência hepática aguda grave; síndrome hepatopulmonar; cirrose criptogênica; atresia de vias biliares; doença de Wilson; doença de Caroli; polineuropatia amiloidótica familiar; hemocromatose; síndrome de Budd-Chiari; doenças metabólicas com repercussão hepática grave; colangite biliar primária; cirrose biliar secundária; colangite esclerosante primária; hepatite autoimune; hepatite alcoólica aguda grave; metástases hepáticas de tumor neuroendócrino irressuscitáveis, com tumor primário removido ou indetectável e sem doença extra-hepática; cirrose por doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica; deficiência de alfa-1 antitripsina; adenomatose hepática múltipla irressuscitável; doença hepática policística com síndrome compartimental; e hemangiomatose com síndrome compartimental.

Além disso, a nova Portaria GM/MS Nº 8.041, de 1º de setembro de 2025, enfatiza que pacientes com doença hepática crônica de etiologia alcoólica somente serão candidatos inscritos na fila de espera para transplante hepático,

se comprovarem estar em abstinência alcoólica por, no mínimo, 3 meses. Mesmo assim, a inscrição será acompanhada de relatórios médicos de hepatologistas e profissionais da área da saúde mental, além da comprovação pela Câmara Técnica Estadual ou Nacional.

O documento também determina que o cálculo do MELD 3.0 deve incluir cinco parâmetros laboratoriais: creatinina sérica, bilirrubina total, razão normalizada internacional (RNI), sódio, albumina, realizados em uma única coleta, em laboratório certificado, além de ser levado em consideração o sexo do paciente. A validade de tais exames varia conforme a gravidade, três meses para escores entre 11-18, um mês para 19-25 e apenas sete dias para valores acima de 25, o que garante a atualização periódica do estado clínico dos pacientes. Situações especiais, como carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão, insuficiência hepática aguda pós-ressecção ou ascite refratária, recebem pontuações ajustadas entre MELD 20 e 40, conforme a gravidade e o tempo de espera. Ademais, a portaria prevê ajustes automáticos progressivos quando o paciente não é transplantado em até seis meses, assegurando uma progressão justa na priorização.

Quanto aos critérios considerados de urgência máxima para priorização de candidatos a transplantes hepáticos nas listas, incluem-se: paciente com insuficiência hepática aguda grave, definida como desenvolvimento de encefalopatia até 12 semanas após o início da icterícia em pacientes sem doença hepática prévia e que preencham os critérios de indicação de transplante de fígado do *King's College* ou Clichy, internados em UTI; retransplante por não funcionamento primário do enxerto, notificado ao CET até o 7º dia após o transplante; trauma grave do fígado com evolução para falência hepá-

tica; colangite de repetição; encefalopatia persistente; prurido intratável ou pacientes anepáticos.

Nesse contexto, a análise demonstra que o escore MELD se consolida como principal parâmetro de equidade e transparência na alocação de fígados, refletindo a gravidade clínica e a probabilidade de mortalidade em curto prazo. A atualização do modelo para o MELD 3.0, incorporando a albumina e ajustando a influência do sexo e do sódio, reforça a intenção de aprimorar a acurácia prognóstica e a justiça na distribuição dos órgãos. Dessa maneira, os resultados da análise confirmam que as diretrizes de 2025 representam um avanço normativo significativo ao padronizar critérios objetivos, ampliar o controle das equipes transplantadoras e promover maior equidade no acesso ao transplante hepático no Brasil.

Além da seleção e priorização dos receptores, o sucesso do transplante hepático depende diretamente do manejo terapêutico pós-operatório, especialmente no que se refere ao regime de imunossupressão. A combinação de tacrolimo e micofenolato mofetil, geralmente associada ao corticoide, tem se mostrado altamente eficaz na imunossupressão pós-transplante hepático. Segundo Jain *et al.* (2001), pacientes que receberam esse esquema apresentaram menor incidência de rejeição aguda em comparação àqueles tratados apenas com tacrolimo e prednisona, além de melhor controle imunológico nos primeiros meses após o transplante. O uso do micofenolato potencializou o efeito do tacrolimo, permitindo inclusive redução gradual dos corticoides sem aumento do risco de rejeição. Esses resultados sustentam que a associação entre tacrolimo, micofenolato e corticoide constitui um regime imunossupressor eficaz e seguro, amplamente adotado na prática clínica atual para otimizar a sobrevida do paciente.

Além da seleção e priorização dos receptores, o sucesso do transplante hepático depende diretamente do manejo terapêutico pós-operatório, especialmente no que se refere à imunossupressão. A combinação de tacrolimo e micofenolato mofetil, geralmente associada ao corticoide, tem se mostrado altamente eficaz nesse contexto. Segundo Jain *et al.* (2001), pacientes que receberam esse esquema apresentaram menor incidência de rejeição aguda em comparação àqueles tratados apenas com tacrolimo e prednisona, além de um controle imunológico mais adequado nos primeiros meses após o procedimento.

O uso do micofenolato potencializa o efeito do tacrolimo e permite, inclusive, a redução gradual dos corticoides sem elevação do risco de rejeição, o que contribui para minimizar efeitos adversos importantes. Esses resultados reforçam que, assim como os critérios de seleção seguem continuamente aperfeiçoados, a terapêutica pós-transplante também se moderniza. Dessa forma, a associação entre tacrolimo, micofenolato e corticoide consolida-se como um regime imunossupressor eficaz e seguro, amplamente adotado na prática clínica atual para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes transplantados.

CONCLUSÃO

A análise da Portaria GM/MS nº 8.041/2025 evidencia um avanço normativo e técnico significativo no campo do transplante hepático no

Brasil, o que indica interesse em aprimorar os critérios de seleção, priorização e acompanhamento dos pacientes. A adoção do escore MELD 3.0 e do PELD, associada à atualização de parâmetros laboratoriais e à inclusão de condições clínicas especiais, contribui para um modelo de avaliação mais justo e transparente quanto à gravidade dos casos.

A definição detalhada das indicações e contraindicações ao transplante fortalece a segurança assistencial e promove maior padronização dentro do Sistema Nacional de Transplantes. Além disso, tais diretrizes se mostram essenciais no contexto pré-transplante, considerando que a adequada avaliação clínica impacta diretamente na resposta ao procedimento e no uso racional de imunossupressores no pós-operatório. Nesse sentido, Tasdogan *et al.* (2019) destacam a necessidade de manejo individualizado da imunossupressão, já que seus efeitos adversos podem comprometer o sistema imune do receptor. Assim, estratégias baseadas na combinação de fármacos, monitorização contínua e terapias de manutenção são adotadas para otimizar os resultados e reduzir complicações.

Portanto, o transplante hepático, além de constituir uma intervenção de alta complexidade, envolve um processo dinâmico e multifatorial. Desta forma, sua efetividade depende da constante atualização científica, da aplicação rigorosa das normativas vigentes e da atuação integrada de equipes multiprofissionais, centradas na realidade clínica de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: imunossupressão no transplante hepático em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 8.041, de 25 de setembro de 2025. Altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 4, de 28 de setembro de 2017, para estabelecer a Política Nacional de Doação e Transplantes e definir o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da União, Brasília, 26 set 2025.

JAIN, A.B. *et al.* A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone, and mycophenolate mofetil in primary adult liver transplant recipients: a single-center report. *Transplantation*, v. 72, p. 1091, 2001. doi: 10.1097/00007890-200109270-00019.

TASDOGAN, B.E. *et al.* Update on immunosuppression in liver transplantation. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, v. 9, p. 96, 2019. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1301.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 11

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

AMANDA COMETTI DE ANDRADE¹
MARIA FERNANDA PERUCI FELIPPE¹
JÚLIA MORETTO DE LIMA¹
JAQUELINA GOMES ROSA¹
MOZART WICKERT COTRIM¹
LUANA FREESE²
HELENA MARIA TANNHAUSER BARROS³

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2. Biomédica, Pesquisadora Associada do Departamento de Farmacologia da Universidade Northwestern, Chicago.
3. Docente - Cursos de Medicina e Psicologia e do PPG Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave

Monitoramento Terapêutico; Fármacos; Segurança Medicamentosa.

INTRODUÇÃO

Monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é um processo clínico essencial que mede as concentrações de medicamentos no sangue de pacientes para guiar a otimização da dose. Como a resposta aos medicamentos varia amplamente entre os indivíduos devido a fatores genéticos e clínicos, a MTF é a base de uma abordagem de medicina personalizada (VERMEIRE *et al.*, 2020). O objetivo é garantir que a concentração do fármaco esteja dentro de uma janela terapêutica ideal, maximizando a eficácia e minimizando a toxicidade. A interpretação dos resultados da MTF, em conjunto com o perfil clínico do paciente, permite ajustes individualizados na dosagem e no regime de administração, otimizando desfechos terapêuticos e de segurança (TAJIMA *et al.*, 2019). O MTF é a prática de dosar medicamentos com base em suas concentrações em biofluidos, como o sangue, para personalizar a terapia (PAPAMICHAEL & CHEIFETZ, 2020). Essa abordagem é particularmente importante para medicamentos de índice terapêutico estreito, nos quais a diferença entre concentrações tóxicas e eficazes é pequena (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

O MTF baseia-se em princípios farmacocinéticos que descrevem a interação do indivíduo com o fármaco. A concentração de pico (C_{max}) representa a concentração máxima do fármaco no sangue após a administração e é um dos três índices de biodisponibilidade do fármaco geralmente estimados, junto com o tempo necessário para atingir a concentração máxima (t_{max}) e a área sob a curva de concentração plasmática ou sérica *versus* tempo (AUC). A concentração de vale (C_{trough}) refere-se à concentração mínima, medida imediatamente antes da próxima dose. A C_{trough} é o principal parâmetro de MTF, sendo o mais acurado e prático para monitorar a eficácia farmacológica (VANDE

CASTEELE *et al.*, 2015), podendo, também, apontar para toxicidade, se elevados. A meia-vida de absorção ($T_{1/2}$ de absorção) é o tempo necessário para a absorção de metade de uma dose, e a meia-vida de eliminação ($T_{1/2}$ de eliminação) é o tempo para que a concentração do fármaco no plasma decline em 50%. Fármacos com meia-vida longa podem se acumular em pacientes com função hepática ou renal comprometida.

O volume de distribuição (V_d) representa o volume teórico no qual o fármaco é distribuído no corpo e relaciona a quantidade total de fármaco no corpo com a concentração plasmática desse fármaco. Ele não representa um volume anatômico real, mas um volume teórico que indica o grau de distribuição do fármaco nos tecidos em relação ao plasma. Valores de V_d em torno de 0,04 L/kg representam que o fármaco fica restrito ao plasma; 0,2 L/kg, que tem distribuição limitada ao líquido extracelular; 0,6 L/kg representa distribuição uniforme no indivíduo, como o etanol; e $V_d > 1$ L/kg mostra distribuição extensa em tecidos, como para os fármacos psicoativos. O V_d é essencial para calcular doses de ataque, meia-vida e depuração do fármaco e as alterações na ligação a proteínas plasmáticas, comuns em doenças hepáticas, podem modificar o V_d . A AUC representa a exposição total do corpo ao fármaco ao longo do tempo e é um indicador abrangente da eficácia e toxicidade de muitos medicamentos (BUXTON, 2023; ROWLAND & TOZER, 2011).

Os principais objetivos do uso do MTF podem ser resumidos em eficácia, segurança, adesão e custo-benefício, ou seja, garantir que as concentrações do fármaco estejam dentro da faixa terapêutica para maximizar o efeito do tratamento (eficácia), prevenir a toxicidade e as reações adversas, evitando o acúmulo de fármacos no organismo (segurança), avaliar se o paciente está seguindo corretamente o regime de

dosagem (adesão), e reduzir o uso desnecessário de medicamentos e os custos associados a falhas de tratamento, hospitalizações e cirurgias (custo-benefício) (VERMEIRE *et al.*, 2020).

Além disso, a variabilidade interindividual na farmacocinética pode ser substancial, com fatores como idade, peso, gênero e presença de comorbidades influenciando a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco. As patologias hepáticas e intestinais podem alterar profundamente a farmacocinética dos medicamentos, tornando a resposta terapêutica imprevisível. Fatores como variabilidade interindivi-

dual, presença de comorbidades, interações medicamentosas e adesão do paciente tornam a dose-padrão uma abordagem frequentemente subótima. Uma grande parte da variabilidade se relaciona ao sistema de metabolismo das enzimas CYP450, onde há um grande número de isoformas determinadas de forma genética (**Quadro 11.1**). Assim, pode haver metabolizadores ultrarápidos, normais/extensivos, intermediários ou fracos para vários fármacos, determinando concentrações plasmáticas abaixo ou acima do esperado, respectivamente, para doses habituais daqueles tratamentos (VAJA & RANA, 2020).

Quadro 11.1 Resumo das interações gene CYP450–fármaco

Enzima CYP450	Fármacos envolvidos
CYP2D6	Antidepressivos, opioides, β -bloqueadores
CYP2C19	Clopidogrel, inibidores da bomba de prótons (IBPs), antidepressivos
CYP2C9	Varfarina, fenitoína, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
CYP3A5	Tacrolimo (medicina de transplantes)
CYP2B6	Efavirenz, bupropiona

Fonte: CPIC, S.d.

A disfunção hepática, por outro lado, decorrente de condições como cirrose ou hepatite, pode alterar a farmacocinética de muitos medicamentos, exigindo monitoramento rigoroso para evitar toxicidade ou falha terapêutica. A função hepática alterada pode aumentar significativamente a biodisponibilidade de fármacos por prejudicar a “extração” de primeira-passage após a absorção, assim como a meia-vida dos fármacos, pela redução de tecido hepático e das enzimas metabolizadoras, mas também pela redução da vascularização, levando ao acúmulo e à toxicidade (DELCÒ *et al.* 2005; VAJA & RANA, 2020; VERBEECK, 2008). Por isso, o uso da MTF em gastroenterologia e hepatologia é fundamental, dado o perfil farmacocinético

complexo de muitos medicamentos utilizados nessas especialidades e a heterogeneidade da resposta do paciente, que pode ser influenciada por fatores como gravidade da doença, função hepática e renal, e interações medicamentosas.

FUNDAMENTOS DO MTF

A variabilidade na resposta a um mesmo medicamento é a principal razão para o MTF. São contribuintes desta variabilidade, além da dose administrada, vários fatores como atividade da doença, peso corporal, funcionamento dos órgãos de absorção, distribuição e de depuração de substâncias exógenas e genética do paciente. Essa abordagem é particularmente importante para medicamentos que apresentam uma boa

correlação entre dose/concentração plasmática/efeito e que tem índice terapêutico estreito, nos quais a diferença entre concentrações tóxicas e eficazes é pequena. Nestes casos, a MTF é um processo clínico essencial para guiar a otimização da dose e é a base de uma abordagem de medicina personalizada. O objetivo é garantir que a concentração do fármaco esteja dentro de uma janela terapêutica ideal: se abaixo do nível mínimo, indica a necessidade de aumento da dose ou ajustes para adesão; se estiver com nível acima do desejado, indica a necessidade de redução da dose ou maior espaçamento entre doses. A prática de MTF se divide em duas estratégias principais: o monitoramento reativo (doseamento baseado na clínica) e o proativo (doseamento periódico para ajustes de doses baseado na concentração do fármaco).

O MTF reativo caracteriza-se pela medição dos níveis do fármaco apenas quando há suspeita clínica de toxicidade ou falha terapêutica, respondendo a eventos adversos ou ausência de resposta clínica. Essa estratégia é padrão de cuidado, onde a MTF é realizada em resposta a uma perda de eficácia clínica ou a um evento adverso (VERMEIRE *et al.*, 2020). O objetivo principal é determinar se a variação clínica (perda de resposta ou toxicidade) é causada por uma falha farmacocinética (níveis de fármaco baixos/altos) ou mecânica (atividade da doença persistente, apesar de níveis adequados) (PAPAMICHAEL & CHEIFETZ, 2020).

Já o MTF proativo consiste na medição rotineira dos níveis de fármacos para manter as concentrações terapêuticas ideais e prevenir surtos da doença, mesmo em pacientes em remissão, para manter as concentrações ideais e prevenir a perda de resposta (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017; VERMEIRE *et al.*, 2020).

O estudo TAXIT avaliou a utilidade do monitoramento terapêutico do infliximabe (um tratamento acompanhado pelo desenvolvimento

de tolerância) em pacientes com doença inflamatória intestinal e demonstrou que a otimização da dose baseada em MTF reativo em pacientes com baixos níveis de infliximabe levou a um aumento significativo nas taxas de remissão clínica (88% vs. 65%), validando essa abordagem (VANDER CASTEELE *et al.*, 2015). O estudo TAXIT demonstrou que o uso do MTF permitiu maior eficiência terapêutica, com melhor controle de níveis sub ou supraterapêuticos, menor risco de imunogenicidade e potencial redução de custos, destacando a importância do MTF sobretudo na fase de ajuste inicial do tratamento. O objetivo é manter os níveis ideais e prever e prevenir a alteração de resposta concentração-dependente, embora as evidências ainda não sejam suficientes para recomendá-la como padrão de cuidado em todos os casos (ECCO, 2021).

Vermeire *et al.* (2020) considera que o MTF proativo vem se tornando clinicamente relevante, destacando que, além do monitoramento reativo, há um movimento em direção ao ajuste proativo da dosagem de biológicos para prevenir perda de resposta, em consonância com a filosofia de controle rigoroso no manejo da doença inflamatória intestinal (DII).

ASPECTOS LABORATORIAIS E OPERACIONAIS

A precisão da MTF depende de métodos laboratoriais confiáveis, exigindo a aplicação de técnicas analíticas sensíveis e específicas para quantificar as concentrações de fármacos no soro ou plasma. Os métodos laboratoriais mais comuns incluem o imunoensaio (ELISA) e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), sendo esta última considerada o padrão-ouro por sua alta sensibilidade (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021). As *European Crohn's and Colitis Organisation Guidelines* (2021) e outros autores ressaltam a

necessidade de harmonização desses ensaios para garantir a comparabilidade dos resultados entre diferentes laboratórios (LENNERNÄS *et al.*, 2025; PAPAMICHAEL *et al.*, 2022). A validação rigorosa dos métodos analíticos, abrangendo a sensibilidade, especificidade e precisão, se mostra fundamental para assegurar a

confiabilidade dos dados de concentração sérica. Os métodos laboratoriais para a dosagem de fármacos são um componente crítico do MTF. A escolha do método depende de especificidade, sensibilidade, velocidade e custo (**Quadro 11.2**).

Quadro 11.2 Comparativo de métodos laboratoriais para MTF

Método	Vantagens	Desvantagens	Aplicações comuns
Imunoensaios	Rápido, de baixo custo, automatizável, amplamente disponível.	Menos específico (pode ter reatividade cruzada com metabólitos), menor sensibilidade.	Fármacos de molécula pequena, como tacrolimo e ciclosporina.
LC-MS/MS	Altamente específico e sensível, mede múltiplos fármacos e metabólitos simultaneamente.	Mais caro, requer instrumentação e pessoal especializado.	Fármacos de molécula pequena e metabólitos (6-TGN, 6-MMP), biológicos.

É importante o tempo de coleta da amostra para garantir a precisão da MTF (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017). Dessa forma, é essencial que a coleta de amostras para MTF seja padronizada para garantir a consistência dos resultados. A coleta da amostra deve prever o tempo adequado (geralmente antes da próxima dose para obter o Ctrough) para garantir resultados comparáveis entre pacientes e para o mesmo paciente. A interpretação adequada dos resultados da MTF e da avaliação clínica do paciente é fundamental para garantir a segurança e eficácia do tratamento, especialmente em pacientes com variações significativas na farmacocinética devido à disfunção hepática. Também deve-se considerar que o MTF proativo terá tempos específicos, de forma diferenciada ao reativo; embora mais intensivo, pode ser custo-efetivo ao reduzir hospitalizações e recidivas.

MTF EM DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

A DII, que inclui a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, é uma das principais indica-

ções para o MTF em gastroenterologia. A fisiopatologia da doença afeta a farmacocinética dos fármacos, principalmente dos biológicos, alterando a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação em virtude da inflamação sistêmica e intestinal. A inflamação intestinal pode levar a alterações farmacocinéticas, como o aumento da depuração intestinal e do volume de distribuição devido à perda de proteínas e à inflamação sistêmica (PAPAMICHAEL *et al.*, 2017).

Essas alterações podem resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco e falha no tratamento. A lesão do tecido intestinal e as alterações na motilidade podem afetar a absorção de medicamentos orais, enquanto a inflamação sistêmica e a hipoalbuminemia podem acelerar a depuração de biológicos, exigindo doses mais altas (BOUGUEN & PEYRIN-BIROULET, 2021). Além disso, o aumento do fluxo sanguíneo em áreas inflamadas pode impactar a exposição local e sistêmica aos fármacos. A compreensão detalhada dessas alterações farmacocinéticas é vital para otimizar as estratégias de dosagem e garantir concentrações terapêuticas adequadas, especialmente para agentes biológicos como o infliximabe.

Imunossupressores

O MTF de imunossupressores é crucial para otimizar o tratamento e minimizar a toxicidade. A azatioprina é a pró-droga da 6-mercaptopurina e vem rapidamente sofrendo a transformação por um processo não enzimático, que ocorre principalmente pela ação da glutatona nos glóbulos vermelhos. A 6-mercaptopurina é a forma ativa que realmente atua para produzir o efeito imunossupressor através de metabólitos ativos, chamados de nucleotídeos de 6-tioguanina (6-TGN), que interferem na síntese de DNA das células. Esses pró-fármacos (azatioprina via 6-mercaptopurina) são convertidos no fígado e no tecido linfóide em metabólitos ativos (6-tioguanina nucleotídeos - 6-TGN) e inativos/tóxicos (6-metilmercaptopurina - 6-MMP). A via meta-

bólica é mediada pela enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), que apresenta polimorfismos genéticos. A dosagem dos metabólitos 6-TGN e 6-MMP é fundamental: níveis adequados de 6-TGN indicam eficácia terapêutica, enquanto a elevação de 6-MMP está associada à toxicidade hepática, o que requer ajuste da dose ou interrupção do medicamento. A variabilidade interpaciente é grande, e a farmacogenética (polimorfismos nos genes TPMT e NUDT15) é crucial para prever o risco de mielossupressão e guiar a dosagem inicial (UDOMKARNJANA-NUN *et al.*, 2021). O MTF de 6-TGN e 6-MMP é, portanto, essencial para otimizar a dose, buscando um nível de 6-TGN ideal para a eficácia, ao mesmo tempo em que se evita um nível excessivo de 6-MMP, que está associado à hepatotoxicidade (**Quadro 11.3**).

Quadro 11.3 Concentrações séricas terapêuticas, tóxicas e orientações práticas de MTF da azatioprina e 6-mercaptopurina

Fármaco	Metabólitos	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos / Considerações de risco	Recomendação de MTF	Referências-chave
Azatioprina ou 6-Mercaptopurina	<u>Ativo:</u> 6-TGN (6-tioguanina) <u>Inativo:</u> 6-MMP (6-metilmercaptopurina)	6-TGN: 235-450 pmol/8 x 10⁸ eritrócitos 6-MMP <5700 pmol/8 x 10⁸ eritrócitos	Níveis altos de 6-TGN (>450) se correlacionam com maior risco de mielossupressão. Níveis altos de 6-MMP (>5700) se correlacionam com hepatotoxicidade.	MTF de 6-TGN <235 indica dose insuficiente para imunossupressão e >450 indica risco de mielossupressão. MTF de 6-MMP >5700 indica risco de hepatotoxicidade. A genotipagem dos genes TPMT e NUDT15 é fundamental para identificar pacientes com risco de toxicidade.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022), RELLING <i>et al.</i> (2019) e UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021)

Agentes biológicos

O MTF de agentes biológicos, como o infliximabe, é essencial para otimizar o tratamento e manejar a imunogenicidade, enfatizando a forte relação exposição-resposta para biológicos (PAPAMICHAEL *et al.*, 2022). Ele busca superar a perda de resposta clínica, otimizar a

dosagem ao ajustar a dose ou o intervalo entre elas e prevenir a imunogenicidade, mantendo níveis séricos adequados para reduzir a formação de anticorpos. As diretrizes da ECCO recomendam o MTF, tanto reativo quanto proativo,

para agentes biológicos em DII, devido a evidências robustas que indicam melhoria nos resultados clínicos.

Vande Casteele *et al.* (2015) e Papamichael *et al.* (2017) ressaltam a importância da medição das concentrações séricas e dos anticorpos anti-fármaco (ADA). Baixas concentrações do fármaco na presença de anticorpos indicam falha farmacocinética e sugerem otimização da

dose ou troca do medicamento. A terapia com infliximabe em DII frequentemente se beneficia do MTF para otimização da dose, visando concentrações que melhorem a remissão clínica e a cicatrização da mucosa, ou seja, a otimização da dose de infliximabe com base no MTF reativo foi eficaz na restauração da remissão (**Quadro 11.4**) (VAN-DE CASTEELE *et al.*, 2015).

Quadro 11.4 Concentrações séricas dos fármacos biológicos terapêuticos, tóxicos e orientações práticas de MTF em DII

Fármaco	Níveis terapêuticos (C trough)	Níveis tóxicos / Considerações de risco	Recomendação de MTF	Referências-chave
Infliximabe	Remissão clínica: >3-7 µg/mL Cicatrização da mucosa: >7-10 µg/mL	Níveis baixos (<3 µg/mL) estão associados a maior risco de falha primária e secundária. A formação de anticorpos anti-fármaco (ADA) é um risco significativo de perda de resposta.	Padrão de cuidado (reativo). O MTF reativo é usado em casos de perda de resposta. O MTF proativo é uma estratégia emergente e promissora.	VANDE CASTEELE <i>et al.</i> (2015), PAPA-MICHAEL <i>et al.</i> (2022) e PAPA-MICHAEL & CHEIFETZ (2020)
Adalimumabe	Remissão clínica: >5-7.5 µg/mL	Níveis baixos (<5 µg/mL) aumentam o risco de falha. A presença de anticorpos anti-fármaco (ADA) é uma causa comum de perda de resposta.	Recomendado. O MTF proativo demonstrou ser superior em estudos pediátricos, levando a taxas de remissão mais altas.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022) e PAPAMICHAEL & CHEIFETZ (2020)
Vedolizumabe	Remissão: >10 µg/mL	A baixa imunogenicidade reduz o risco de falha devido à formação de anticorpos. A toxicidade é rara, tornando o foco do MTF a otimização da dose para a eficácia.	Recomendado. O papel do MTF está em consolidação. A medição da concentração é útil para guiar a otimização da terapia em pacientes com perda de resposta.	PAPAMICHAEL <i>et al.</i> (2022) e ECCO GUIDELINES (2021)
Ustekinumabe	Remissão: >1.1 µg/mL	A relação exposição-resposta é menos clara do que para os anti-TNF, mas níveis mais altos se correlacionam com melhores desfechos. A imunogenicidade é baixa.	Útil, mas não rotineiro. O MTF é usado em casos de perda de resposta para guiar a otimização da dose. Mais estudos são necessários para consolidar seu uso na rotina clínica.	PAPAMICHAEL (2022)

MTF EM HEPATOLOGIA

O MTF em hepatologia é fundamental para a otimização do tratamento, especialmente em pacientes com disfunção hepática. Dada a signi-

ficativa variabilidade farmacocinética nesses indivíduos, o ajuste preciso das doses é crucial para evitar a toxicidade e assegurar a eficácia terapêutica, particularmente em medicamentos com janelas terapêuticas estreitas.

Implicações da disfunção hepática na farmacocinética

A disfunção hepática, como a cirrose, é um grande desafio para a farmacoterapia. Verbeeck (2008) e Delcò *et al.* (2005) explicam que a insuficiência hepática afeta a farmacocinética por três mecanismos principais:

- **Metabolismo hepático:** a capacidade do fígado de metabolizar fármacos a partir da atividade do CYP450 (metabolismo de fase I e II, como a glicuronidação) é reduzida, levando a uma diminuição da depuração e a um aumento da exposição sistêmica, elevando o risco de toxicidade.

- **Ligação às proteínas plasmáticas:** a síntese de albumina é reduzida, resultando em menor ligação do fármaco às proteínas e em um aumento da fração livre (farmacologicamente ativa) no sangue.

- **Fluxo sanguíneo hepático:** a hipertensão portal e o desenvolvimento de *shunts* porto-sistêmicos permitem que os fármacos cheguem à circulação sistêmica sem passar pelo metabolismo de primeira passagem no fígado.

Outro ponto importante é a avaliação da gravidade da doença hepática. A avaliação do prognóstico em pacientes com cirrose é crucial para estimar a sobrevida, orientar decisões terapêuticas e justificar intervenções agressivas,

como o transplante de fígado. Ao longo dos anos, dois escores de prognóstico se destacaram: o escore de Child-Pugh e, mais recentemente, o escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (**Quadro 11.5**).

O escore Child-Pugh foi criado em 1964, utiliza as variáveis bilirrubina, albumina, ascite, encefalopatia e tempo de protrombina/INR, com cada critério recebendo uma pontuação de 1 a 3 pontos. O total varia de 5 a 15, classificando o paciente em: Classe A: 5–6 (leve); Classe B: 7–9 (moderada); e Classe C: 10–15 (grave) (PUGH *et al.*, 1973). Este modelo é uma ferramenta prática, intuitiva e amplamente aplicada à beira do leito no trabalho clínico, sendo um preditor de mortalidade e guia para a força do tratamento requerido. No entanto, o escore não pondera o peso real de cada variável na mortalidade e não inclui fatores importantes como a função renal (PENG *et al.*, 2016). Além disso, o Child-Pugh pode ser utilizado para guiar ajustes de dose de medicamentos não hepatotóxicos, dada a sua correlação clínica com a função orgânica. Embora o CPS seja comumente usado, ele não foi originalmente desenvolvido para orientar ajustes de dose de fármacos e é mais comum quando a função hepática altera farmacocinética ou farmacodinâmica do fármaco (CDER, 2003).

Quadro 11.5 Comparativo entre as pontuações Child-Pugh e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)

Característica	Child-Pugh	MELD
Objetivo	Avaliação geral do prognóstico e gravidade da doença hepática crônica.	Avaliação da sobrevida de curto prazo e priorização para transplante de fígado.
Critérios	Clínicos (ascite e encefalopatia) e laboratoriais (bilirrubina, albumina, INR).	Apenas laboratoriais (bilirrubina, creatinina e INR).
Natureza	Subjetivo em parte, pois a avaliação de ascite e encefalopatia pode variar.	Objetivo, baseado em dados numéricos de exames laboratoriais.
Uso clínico	Avaliação inicial e de rotina, para determinar a classe funcional da cirrose.	Exclusivamente para determinar a prioridade na fila de transplante de fígado.

O escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) foi desenvolvido para superar limitações do Child-Pugh e priorizar transplantes. O MELD utiliza as variáveis objetivas bilirrubina, creatinina e INR. É uma fórmula contínua, ponderada e sem “efeito teto”, servindo como marcador prognóstico mais preciso para grandes populações, útil em transplante e estudos populacionais (PENG *et al.*, 2016). No entanto, é importante notar que esses escores nem sempre se correlacionam perfeitamente com a atividade das enzimas metabólicas, sendo os MTF uma ferramenta complementar indispensável para a avaliação do metabolismo farmacológico e da reserva funcional hepática.

MTF EM TRANSPLANTE HEPÁTICO

A imunossupressão pós-transplante de fígado tem uma fase intensiva nos primeiros três meses, quando a aloreatividade é alta, seguida por uma fase de manutenção, quando protocolos de minimização da imunossupressão são implementados (PANACKEL *et al.*, 2022). A MTF é uma prática padrão para muitos medicamentos imunossupressores com janela terapêutica estreita, como os usados em transplantes (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

Os medicamentos que exigem monitoramento rotineiro da concentração sanguínea após o transplante de fígado são tacrolimus, ciclosporina, sirolimus e everolimus, devido ao seu estreito índice terapêutico, variabilidade farmacocinética entre pacientes e risco de rejeição ou toxicidade grave. Dessa forma, o MTF é particularmente crítico no transplante hepático, onde imunossupressores como tacrolimo e everolimo são utilizados para prevenir a rejeição do enxerto (**Quadro 11.6**). Ele garante que a exposição ao fármaco seja suficiente para prevenir a

rejeição, mas não tão alta a ponto de causar nefro ou neurotoxicidade, complicações comuns desses medicamentos. Então, a monitorização adequada dos níveis de imunossupressores é essencial para prevenir complicações e otimizar os resultados em pacientes transplantados, devido à estreita janela terapêutica desses medicamentos (UDOMKARNJANANUN *et al.*, 2021).

Em muitos casos, o escore Child-Pugh é utilizado para orientar o ajuste de dose, embora o processo de ajuste seja mais complexo para fármacos hepatotóxicos. A precisão posológica, que se beneficia da MTF, é fundamental para otimizar a terapia medicamentosa, utilizando atributos do fármaco, características da doença e fatores específicos do paciente para maximizar a eficácia e minimizar efeitos adversos.

RECOMENDAÇÕES E DIRETRIZES CLÍNICAS

O uso do MTF é regulado por diretrizes clínicas de sociedades profissionais. A *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) é uma das principais referências, com diretrizes específicas para o MTF de biológicos em DII. As *ECCO Guidelines* (2021) recomendam o MTF reativo para pacientes que perdem a resposta, pois a medição dos níveis de fármaco e de anticorpos pode orientar a decisão de intensificar a dose, reduzir o intervalo entre as doses ou trocar de biológico. A diretriz reforça que a MTF deve ser usada como uma ferramenta para personalizar o tratamento, e não como uma regra rígida. Para o manejo cirúrgico, as diretrizes da ECCO (2024) recomendam que, antes da cirurgia abdominal, os pacientes devem ter os esteroides reduzidos gradualmente, mas as terapias biológicas não precisam ser interrompidas e podem ser continuadas com segurança no período pré-operatório, pois não há evidências de

que aumentam o risco de complicações infecciosas pós-operatórias. Em fístulas perianais, a

combinação de drenagem com seton e terapia anti-TNF é recomendada para o tratamento.

Quadro 11.6 Concentrações séricas dos fármacos terapêuticos, tóxicos e orientações práticas de MTF dos fármacos pós transplante hepático

Fármaco	Níveis terapêuticos (concentração de Vale - C ₀)	Considerações importantes e riscos	Recomendação de MTF	Referências-chave
Tacrolimo	Fase inicial: 5-15 ng/mL Fase de manutenção: 5-10 ng/mL	Níveis baixos (<5 ng/mL) aumentam o risco de rejeição do enxerto. Níveis elevados (>15 ng/mL) estão associados a nefrotoxicidade e neurotoxicidade, que são as principais preocupações com este medicamento. Polimorfismos em CYP3A4 e CYP3A5 causam variabilidade na dose. Uma alta Variabilidade Intrapaciente (VIP >25-30%) é um marcador prognóstico de desfechos adversos e pode indicar baixa adesão.	Padrão de cuidado. A MTF é obrigatória e feita com a medição da concentração de vale (C ₀). Pesquisas futuras sugerem a medição de concentrações intracelulares para uma melhor correlação clínica.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021), LERNERNÄS <i>et al.</i> (2025)
Everolimo (inibidores de mTOR)	Fase inicial: 3-8 ng/mL	Níveis subterapêuticos aumentam o risco de rejeição. Níveis elevados podem causar toxicidade, como estomatite, hiperlipidemia e proteinúria.	Padrão de cuidado. A MTF de C ₀ é o padrão. A baixa variabilidade interpaciente torna o monitoramento mais previsível.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021)
Ácido micofenólico	Área sob a curva (AUC): 30-60 mg/Lh	Níveis baixos de AUC (<30 mg/Lh) estão associados ao risco de rejeição e falha terapêutica. Níveis elevados de AUC (>60 mg/Lh) se correlacionam com eventos adversos, como leucopenia e toxicidade gastrointestinal. Polimorfismos em UGT1A9 e etnia (asiáticos necessitam de doses 20-46% menores) contribuem para a variabilidade.	Recomendado para otimização da dose. A MTF baseada na AUC é considerada o padrão ouro, pois a medição da concentração de vale (C ₀) não é um bom preditor da exposição total ao fármaco.	UDOMKARNJANANUN <i>et al.</i> (2021)

Ciclosporina	Co: 100–400 ng/mL (varia conforme fase pós-transplante e tipo de órgão) C ₂ : 600–1200 ng/mL (pico, 2 horas após a dose, correlaciona-se melhor com a AUC).	A ciclosporina apresenta alta variabilidade inter e intraindividual devido à absorção intestinal irregular e metabolismo hepático intenso via CYP3A4 e glicoproteína-P. Níveis baixos aumentam o risco de rejeição do enxerto, enquanto níveis elevados estão associados a nefrotoxicidade e hipertensão.	O monitoramento terapêutico é parte do cuidado padrão em transplantes de órgãos. Midtvedt (2004) destaca que o monitoramento baseado em C ₂ reflete de forma mais precisa a exposição sistêmica ao fármaco, sendo superior ao uso exclusivo de C ₀ , especialmente na formulação microemulsão (Neoral).	MIDTVEDT (2004)
Sirolimo	5–15 ng/mL (valores alvo variam conforme tipo de transplante, tempo pós-transplante e uso combinado com inibidores da calcineurina),	O sirolimo apresenta absorção lenta e metabolismo hepático extenso via CYP3A4, além de ser substrato da glicoproteína-P, o que explica sua alta variabilidade interindividual. Níveis plasmáticos elevados podem causar trombocitopenia, hiperlipidemia e atraso na cicatrização. A longa meia-vida (≈60 horas) implica que o estado de equilíbrio é atingido lentamente, exigindo ajustes cautelosos.	O monitoramento terapêutico é recomendado rotineiramente. A medição de C ₀ (nível de vale) é adequada para guiar ajustes de dose e evitar toxicidade. A individualização do tratamento, considerando interações medicamentosas e função hepática, é essencial para otimizar a imunossupressão.	MACDONALD <i>et al.</i> (2000)

As diretrizes acima frequentemente recomendam o MTF em cenários como a perda de resposta secundária, falha de indução, ou em pacientes que estão em remissão mas apresentam um risco elevado de recidiva. A aplicação consistente destas diretrizes, em conjunto com a avaliação clínica, é a chave para o sucesso do tratamento. A MTF deve ser integrada ao contexto clínico do paciente, considerando fatores como gravidade da doença, função hepática e renal e interações medicamentosas, para otimizar a terapia medicamentosa. Além disso, a implementação de estratégias de MTF deve ser acompanhada de uma comunicação eficaz entre a equipe de saúde e os pacientes, para garantir adesão ao tratamento e monitoramento adequado.

DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos avanços, o MTF ainda enfrenta desafios. A falta de dados para muitos fármacos, a variabilidade nos ensaios laboratoriais e a dificuldade em correlacionar os níveis séricos com a resposta clínica em todas as situações são barreiras significativas. Papamichael *et al.* (2022) identificam vários "*unmet needs*" e desafios, incluindo a falta de padronização dos ensaios de MTF e a necessidade de mais estudos para determinar os níveis-alvo para biológicos mais recentes.

Apesar de sua importância, a MTF tradicional, chamada de reativa, baseada apenas na medição de concentrações pontuais, está sendo questionada. O futuro da prática aponta para a

dosagem de precisão informada por modelo (MIPD; do inglês, *model-informed precision dosing*), uma evolução que integra dados do paciente e modelos farmacocinéticos-farmacodinâmicos para otimizar as doses (PÉREZ-BLANCO & LANA, 2022). Esta abordagem é a chave para a medicina personalizada, combinando dados clínicos e, futuramente, informações de biomarcadores e farmacogenômica (LENNERNÄS *et al.*, 2025).

Para que a MIPD se torne uma realidade, os ensaios clínicos precisarão ser redesenhados para provar a superioridade de algoritmos de dosagem sobre as abordagens convencionais, o que representa um desafio metodológico (LENNERNÄS *et al.*, 2025). Também será necessário retirar inconsistências nos ensaios que impactam negativamente nas decisões clínicas, nos ajustes de dose e os desfechos dos pacientes, reforçando a importância da rastreabilidade, de materiais de referência padronizados e da definição de procedimentos de referência adequados.

No futuro, inovações como a microamostra de sangue seco (DBS) permitirão a coleta domiciliar de amostras, reduzindo custos e aumentando a frequência do monitoramento. Essa estratégia pode ser combinada com a telemedicina para otimizar o acompanhamento do paciente.

As perspectivas futuras para o MTF incluem a integração com biomarcadores que podem fornecer uma avaliação mais abrangente da atividade da doença. O desenvolvimento de modelos preditivos e a aplicação da medicina personalizada, utilizando dados genéticos e clínicos, prometem otimizar ainda mais as estratégias de MTF, permitindo uma abordagem mais precisa e individualizada na terapia de doenças gastrointestinais e hepáticas.

Essas inovações visam superar as limitações atuais e consolidar o MTF como uma ferramenta indispensável para otimizar o tratamento de

pacientes com doenças gastrointestinais e hepáticas.

CONCLUSÃO

O MTF é uma ferramenta essencial na prática clínica, especialmente em gastroenterologia e hepatologia, onde a variabilidade individual na resposta aos medicamentos é acentuada. Além das considerações farmacocinéticas delineadas, o papel da educação do paciente e da adesão à terapia não pode ser subestimado no contexto da MTF. Uma comunicação eficaz sobre a importância da adesão à medicação, potenciais efeitos secundários e a justificativa para ajustes de dose pode impactar significativamente os resultados do tratamento.

Pesquisas indicam que o envolvimento do paciente nos seus planos de tratamento, incluindo a compreensão das implicações da sua função hepática no metabolismo do fármaco, pode levar a melhores taxas de adesão e melhores resultados clínicos (LENNERNÄS *et al.*, 2025). Além disso, a integração de tecnologias digitais de saúde, como aplicações móveis para lembretes de medicação e monitorização, pode melhorar o envolvimento do paciente e facilitar ajustes atempados na terapia, otimizando a janela terapêutica dos medicamentos usados em gastroenterologia e hepatologia (PAPAMICHAEL *et al.*, 2022).

Esta abordagem holística sublinha a necessidade de ver a MTF não apenas como um exercício laboratorial, mas como parte de uma estratégia abrangente para melhorar o cuidado do paciente e a eficácia terapêutica. A implementação de tecnologias digitais na monitorização terapêutica pode revolucionar o cuidado ao paciente, promovendo adesão e personalização do tratamento em doenças gastrointestinais e hepáticas.

Em suma, o MTF se consolida como um pilar da medicina personalizada, permitindo uma abordagem mais segura e eficaz na terapia de doenças gastrointestinais e hepáticas, culminando em melhores desfechos clínicos e qualidade de vida para os pacientes. Além disso, a

MTF é crucial para monitorar a adesão do paciente ao tratamento e para diferenciar entre a falta de resposta ao tratamento e a não adesão. A individualização das dosagens é essencial para garantir a eficácia e a segurança do tratamento, minimizando os riscos associados à alteração da função hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BOUGUEN, G. & PEYRIN-BIROULET, L. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases: a state of the art. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 17, 2021. doi: 10.1080/1744666X.2021.1909913.
- BUXTON, I.L.O. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. In: BRUTON, L. & KNOLLMANN, B., editors. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 14. ed. New York: McGraw Hill, 2023.
- CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH - CDER. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Silver Spring, 2003.
- CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM - CPIC. CPIC Guidelines. [S.l.]: CPIC, S.d. Disponível em: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Acesso em: 18 set. 2025.
- DELCÒ, F. *et al.* Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Safety*, v. 28, p. 529, 2005. doi: 10.2165/00002018-200528060-00005.
- EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANISATION - ECCO. ECCO guidelines on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 15, p. 1184, 2021.
- LENNERNÄS, H. *et al.* Therapeutic drug monitoring: does it really matter? *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 91, p. 1527, 2025. doi: 10.1111/bcp.16387.
- MacDONALD, A. *et al.* Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clinical Therapeutics*, v. 22, 2000. doi: 10.1016/s0149-2918(00)89027-x.
- MIDTVEDT, K. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplantation Proceedings*, v. 36, 2004. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.01.025.
- RELLING, M.V. *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 105, p. 1095, 2019. doi: 10.1002/cpt.1304.
- PANACKEL, C. *et al.* Immunosuppressive drugs in liver transplant: an insight. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, v. 12, p. 1557, 2022. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.007.
- PAPAMICHAEL, K. *et al.* Therapeutic drug monitoring of biologic agents in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 153, p. 827, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.008.
- PAPAMICHAEL, K. *et al.* Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 7, p. 171, 2022. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5.
- PAPAMICHAEL, K. & CHEIFETZ, A.S. Therapeutic drug monitoring in patients on biologics: lessons from gastroenterology. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 32, 2020. doi: 10.1097/BOR.0000000000000713.
- PENG, Y. *et al.* Child-Pugh versus MELD Score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine*, v. 95, 2016. doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
- PÉREZ-BLANCO, J.S. & LANA, J.M. Model-informed precision dosing (MIPD). *Pharmaceutics*, v. 14, 2022. doi: 10.3390/pharmaceutics14122731.
- PUGH, R.N. *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, v. 60, p. 646, 1973. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
- ROWLAND, M. & TOZER, T.N. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications. In: WANG, P. *et al.*, editors. *Therapeutic drug monitoring: newer drugs and biomarkers*. 5. ed. New York: Springer, 2016.
- UDOMKARNJANANUN, S. *et al.* Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in hepatology and gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 54, 2021. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101756.
- VAJA, R. & RANA, M. Drugs and the liver. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, v. 21, p. 517, 2020. doi: 10.1016/j.mpaic.2020.07.001.
- VANDE CASTEELE, N. *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 148, p. 1320, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031.
- VERBEEK, R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, p. 1147, 2008. doi: 10.1007/s00228-008-0553-z.
- VERMEIRE, S. *et al.* How, when, and for whom should we perform therapeutic drug monitoring? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 18, p. 1291, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.041.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 12

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS HEMORRAGIAS DIGESTIVAS ALTAS E BAIXAS

ANA CEOLAN¹
ANA GABRIELA CANALI¹
AUGUSTO LIPERT COELHO DA SILVA¹
FRANCILI BELUSSO¹
GABRIELA CHRIST RAMOS NAVA¹
GILIANI LUANA HAUBENTHAL SEBASTIANY¹
JERÔNIMO PEDRO TONIN¹
KIMBERLY CAMARGO MARCHIONI¹
LARISSA HABCKOST MAZZOLA SILVA¹
LORENZO ISOTTON GIANOTTI¹
LUCAS SAADI PESSINI¹
ROGERIO HINTZ GERMANOS¹
SOFIA LISBOA LAZZAROTI¹
TATIANA NAZÁRIO OSTETTO¹

1. Discente - Medicina em Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave
Hemorragia; Tratamento; Hemorragia Digestiva.

INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva é uma condição médica comum em todo o mundo, caracterizada por sangramento em algum ponto do trato gastrointestinal, que se estende da boca ao ânus, e pode ser potencialmente fatal se não diagnosticada e tratada adequadamente (AWADIE *et al.*, 2022). É também a causa gastrointestinal mais frequente de hospitalização nos Estados Unidos, sendo responsável por mais de meio milhão de internações anuais (LAINE *et al.*, 2021).

Para melhor compreensão, diagnóstico e manejo, ela é classificada anatomicamente em hemorragia digestiva alta (HDA), quando a origem do sangramento é proximal ao ligamento de Treitz, envolvendo esôfago, estômago ou duodeno, e hemorragia digestiva baixa (HDB), quando o sangramento se origina distalmente ao ligamento de Treitz, isto é, no jejuno, íleo ou cólon (FREEDMAN *et al.*, 2025). Aproximadamente 50% dos episódios de sangramento do trato gastrointestinal têm origem no trato superior (AWADIE *et al.*, 2022).

Trata-se de uma emergência médica, podendo variar desde apresentações leves até quadros de grande volume. Diante de um caso suspeito, a abordagem inicial deve priorizar a avaliação rápida e a estabilização hemodinâmica do paciente, com reposição volêmica, monitorização contínua e investigação da fonte do sangramento. O manejo eficaz da hemorragia digestiva exige uma abordagem multidisciplinar, incluindo estratificação de risco e intervenções terapêuticas precoces, visando reduzir a morbidade e mortalidade associadas (NAGESH *et al.*, 2024).

As taxas de mortalidade por HDA variam entre 3,5% e 7% nos Estados Unidos, refletindo sua relevância clínica. A condição é prevalente em todo o mundo e está associada à morbidade

e mortalidade significativas, o que reforça a importância do diagnóstico e manejo corretos para garantir um melhor prognóstico (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

O objetivo deste estudo foi investigar os métodos diagnósticos e os tratamentos envolvendo as hemorragias digestivas altas e baixas.

MÉTODO

O presente estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão de literatura de natureza descritiva, conduzida entre setembro e novembro de 2025. Para isso, foram consultadas bases de dados científicas reconhecidas, como SciELO, PubMed, UpToDate, *Google Scholar*, além de plataformas institucionais e governamentais. A seleção dos conteúdos baseou-se em termos como: “HDB”, “HDA”, “Tratamento”, “Diagnóstico”, “Complicações”.

Os critérios de inclusão dos estudos envolveram: publicações preferencialmente dos últimos 10 anos, disponibilidade do texto completo, priorização de revisões sistemáticas e artigos que abordassem de forma abrangente aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos relacionados às hemorragias digestivas altas e baixas.

Após a seleção dos estudos, realizou-se uma análise, a qual foi organizada em tópicos temáticos que refletem o desenvolvimento do conhecimento acerca das hemorragias digestivas, abordando desde fisiopatologia e diagnóstico até tratamento. A proposta apresenta uma abordagem qualitativa, com foco na integração das evidências mais atuais sobre a importância clínica das hemorragias digestivas altas e baixas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologias das hemorragias digestivas

A HDA é uma condição clínica caracterizada pelo sangramento que ocorre no trato gastrointestinal localizado acima do ligamento de

Treitz, abrangendo o esôfago, o estômago e o duodeno. Essa condição constitui uma das principais emergências gastrointestinais, podendo levar a quadros de instabilidade hemodinâmica e representar risco à vida do paciente. Entre as diferentes etiologias possíveis, duas se destacam como as causas mais comuns e clinicamente relevantes: a úlcera péptica e as varizes esofágicas e gástricas.

A úlcera péptica é considerada a principal causa não-varicosa de HDA. Trata-se de uma lesão localizada na mucosa do estômago ou do duodeno, resultante do desequilíbrio entre os fatores de agressão, como o ácido clorídrico e a pepsina, e os mecanismos de defesa da mucosa, que incluem a produção de muco, bicarbonato e o fluxo sanguíneo local adequado. Quando esse equilíbrio é rompido, ocorre a erosão da mucosa, que pode se aprofundar até atingir vasos sanguíneos, ocasionando o sangramento. Os fatores mais frequentemente associados ao desenvolvimento da úlcera péptica são a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, o uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o tabagismo, o consumo excessivo de álcool e situações de estresse fisiológico intenso. A infecção pelo *H. pylori* promove inflamação crônica e aumento da secreção ácida, enquanto os AINEs reduzem a produção de prostaglandinas, substâncias que protegem a mucosa gástrica. O sangramento proveniente da úlcera péptica ocorre quando a lesão alcança vasos da submucosa, manifestando-se clinicamente por hematêmese ou melena, dependendo da intensidade e da localização da hemorragia. Essa condição, embora frequentemente controlável, pode assumir caráter grave quando há erosão de vasos calibrosos, levando à perda sanguínea significativa.

As varizes esofágicas e gástricas, por sua vez, representam a principal causa varicosa de HDA e estão associadas à hipertensão portal,

geralmente decorrente de doenças hepáticas crônicas, como a cirrose. A hipertensão portal ocorre quando há aumento da resistência ao fluxo sanguíneo dentro do fígado, o que leva o sangue a buscar vias colaterais de drenagem. Entre essas vias, destacam-se as veias localizadas no esôfago distal e na região gástrica proximal, que se dilatam e formam as varizes. Essas veias apresentam paredes finas e frágeis, tornando-se suscetíveis à ruptura. Quando a pressão portal aumenta de forma abrupta, pode ocorrer o rompimento dessas varizes, resultando em sangramento volumoso e de início súbito. O quadro clínico típico inclui hematêmese com sangue vivo, palidez, taquicardia e hipotensão, podendo evoluir rapidamente para choque hipovolêmico se não houver intervenção imediata. A presença de varizes esofágicas é um marcador importante de gravidade em pacientes com cirrose e está relacionada a elevado risco de recidiva e mortalidade.

Portanto, a úlcera péptica e as varizes esofágicas e gástricas são as principais causas de hemorragia digestiva alta, cada uma com mecanismos fisiopatológicos distintos. A primeira decorre da agressão ácida à mucosa do trato gastrointestinal superior, enquanto a segunda está relacionada ao aumento da pressão no sistema porta e à ruptura de colaterais venosas. O reconhecimento dessas etiologias é fundamental para o diagnóstico rápido e para a adoção de condutas adequadas que reduzam o risco de complicações e a mortalidade associada à HDA.

A HDB é definida como o sangramento que tem origem distalmente ao ligamento de Treitz – em definições mais recentes, distal ao íleo-cólon – e engloba o intestino delgado distal, cólon e o reto. Estimativas apontam que cerca de 20 a 30% de todos os sangramentos gastrointestinais sejam HBD. Sua incidência aumenta conforme a idade, além disso, pacientes idosos, por conta

de comorbidades e medicamentos, como os anticoagulantes/antiagregantes, são mais vulneráveis (STRATE & GRALNEK, 2016; SENGUPTA *et al.*, 2023). A apresentação clínica varia, desde hematoquezia até enterorragia, podendo ser autolimitada ou grave, com instabilidade hemodinâmica (OAKLAND *et al.*, 2019).

As causas da HDB são diversas, mas a doença diverticular do cólon constitui a causa mais comum, representando aproximadamente 30 a 50% dos casos (SENGUPTA *et al.*, 2023). O sangramento ocorre pela ruptura da artéria vasa recta que atravessa a parede do divertículo, manifestando-se como um sangramento volumoso, indolor e de início súbito, com episódios de recorrência em até 25% dos pacientes (STRATE & GRALNEK, 2016). Os fatores de risco incluem idade avançada, uso de AINEs, anticoagulantes e constipação (LAINE *et al.*, 2021). A colonoscopia precoce é o método diagnóstico e terapêutico de escolha, permitindo a hemostasia com injeção de adrenalina, *clips* hemostáticos ou coagulação térmica (TRIANTAFYLLOU *et al.*, 2021).

A angiodisplasia é a segunda causa mais comum, responsável por cerca de 20 a 30% dos casos (BOLEY *et al.*, 2020). É caracterizada por dilatações ectásicas de vasos de mucosa e submucosa, frequentemente localizadas no cólon direito. Sua fisiopatologia envolve hipóxia intermitente da mucosa, levando à formação de comunicações arteriovenosas frágeis, e está associada à doença renal crônica e estenose aórtica (síndrome de Heyde). O sangramento costuma ser crônico, recorrente e de baixa intensidade, podendo causar anemia ferropriva. O diagnóstico é feito por colonoscopia e o tratamento inclui coagulação com plasma de argônio ou embolização angiográfica seletiva (TRIANTAFYLLOU *et al.*, 2021).

Entre as causas menos comuns, temos as neoplasias colorretais (adenocarcinomas e pólipos

adenomatosos), que geralmente provocam sangramento crônico e intermitente, muitas vezes notado pela anemia ferropriva (OAKLAND *et al.*, 2019). Já nas doenças inflamatórias intestinais (DII), a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC), o sangramento pode ocorrer, sendo que na RCU ele é contínuo e associado a uma diarreia mucossanguinolenta, enquanto na DC tende a ser segmentar. O tratamento nestes casos é baseado no controle da doença de base (KUMAR *et al.*, 2023).

Fisiopatologia

A mucosa gastroduodenal é constantemente exposta a agentes potencialmente lesivos, como o ácido clorídrico (HCl) e a pepsina, mas não sofre autodigestão graças a um sistema integrado de defesa: a camada de muco e bicarbonato, um epitélio com junções intercelulares firmes, fluxo sanguíneo mucoso adequado, produção de prostaglandinas e rápida renovação epitelial (FELDMAN *et al.*, 2021; ARAÚJO, 2014). As prostaglandinas, especialmente as derivadas da ciclooxygenase-1 (COX-1), desempenham papel essencial na manutenção da integridade gastroduodenal. A fisiopatologia da úlcera péptica reflete um desequilíbrio quando fatores agressivos (como *H. pylori* e AINEs) superam esses mecanismos de defesa, culminando em ulceração e possível sangramento (VAKIL, 2024; BADAPANDA *et al.*, 2024).

O *Helicobacter pylori* coloniza o muco gástrico, sobrevivendo ao ácido através de sua intensa atividade ureásica, que converte ureia em amônia. Fatores de virulência como a CagA (proteína injetada que induz citocinas pró-inflamatórias, como IL-8) e a VacA (toxina que aumenta a permeabilidade epitelial) desencadeiam uma gastrite crônica ativa. O padrão dessa gastrite influencia a lesão: a infecção predominantemente antral destrói células D, causando

hipercloridria e hipergastrinemia, levando à úlcera duodenal (ARAÚJO, 2014). Por outro lado, a gastrite corporal difusa destrói células parietais, causando hipocloridria e atrofia, associando-se à úlcera gástrica. A erradicação da bactéria reduz de forma significativa as taxas de recorrência ulcerosa e complicações hemorrágicas (PARTIPILO *et al.*, 1993; ARAÚJO, 2014).

A lesão induzida pelos AINEs tem como mecanismo central a inibição sistêmica das enzimas COX-1 e COX-2, resultando em redução significativa da síntese de prostaglandinas gastroprotetoras (WALLACE, 2001; WALLACE, 2008). Essa diminuição compromete os mecanismos de defesa, causando redução da secreção de muco e bicarbonato, diminuição do fluxo sanguíneo mucoso e retardo nos processos de reparo celular. Além disso, os AINEs (ácidos fracos) exercem um efeito tóxico direto: eles se acumulam no meio intracelular, causam dano mitocondrial direto, desacoplamento da fosforilação oxidativa e reduzem a hidrofobicidade do muco, permitindo a difusão retrógrada de íons H^+ e pepsina (BJARNASON, 2018).

A associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de AINEs exerce um efeito sinérgico, potencializando expressivamente o risco de ulceração e hemorragia. Estudos demonstram que essa combinação aumenta em mais de seis vezes a probabilidade de úlceras sangrantes (McCONAGHY & OZA, 2023). Essa sinergia fisiopatológica decorre da sobreposição de mecanismos: o *H. pylori* compromete a barreira muco-bicarbonato e promove inflamação crônica, enquanto os AINEs inibem as prostaglandinas protetoras, diminuem o fluxo sanguíneo e retardam a regeneração epitelial. O resultado é uma mucosa extremamente vulnerável, predisposta ao desenvolvimento de úlceras que, ao atingirem vasos da submucosa, instalam

a hemorragia digestiva alta não varicosa (WALLACE, 2001).

A hipertensão portal (HP) é definida por um gradiente de pressão venosa hepática (HVPG) >5 mmHg, sendo clinicamente significativa quando ≥ 10 – 12 mmHg (RIPOLL *et al.*, 2007; GARCIA-TSAO *et al.*, 2017). Na cirrose, dois mecanismos centrais promovem o aumento da pressão portal: o aumento da resistência intra-hepática (devido à fibrose, nódulos regenerativos e disfunção endotelial com redução de óxido nítrico e aumento de vasoconstritores) e o aumento do fluxo esplâncnico (vasodilatação esplâncnica mediada por excesso de óxido nítrico e outras substâncias vasodilatadoras, que perpetua o ciclo de hipertensão portal) (MARUYAMA & YOKOSUKA, 2014; BERZIGOTTI, 2017). Quando o HVPG ultrapassa 12 mmHg, há risco elevado de sangramento varicoso (GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 2012).

A elevação sustentada da pressão portal promove a abertura de colaterais porto-sistêmicas em regiões de anastomose natural entre o sistema porta e a circulação sistêmica, principalmente no terço distal do esôfago, junção gastroesofágica e fundo gástrico. Essas varizes são veias submucosas dilatadas, de parede fina e com fluxo aumentado. A estrutura vascular apresenta endotelização incompleta e menor resistência à pressão intravaricosa, tornando-as vulneráveis à ruptura (FERREIRA *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2019).

A ruptura varicosa é explicada pela Lei de Laplace, segundo a qual a tensão da parede (T) é proporcional ao produto da pressão intravaricosa (P) e do raio (r), e inversamente proporcional à espessura da parede (h). Assim, varizes maiores, sob alta pressão e com parede delgada, têm maior risco de ruptura (KANWAL *et al.*, 2014). Os principais fatores que aumentam o risco de sangramento são: gradiente portal ≥ 12

mmHg, varizes de grande calibre, sinais endoscópicos de fragilidade (“*red wale marks*”), erosões da mucosa esofágica e a coagulopatia associada à cirrose. Além disso, episódios de tosse, vômitos ou infecções podem elevar agudamente a pressão portal, precipitando a ruptura (SIMBRUNNER *et al.*, 2021).

Estudos recentes destacam o papel de microtromboses intra-hepáticas, angiogênese esplâncnica aberrante e alterações endoteliais como fatores adicionais de desregulação hemodinâmica na hipertensão portal (JALAN *et al.*, 2014; GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 2012). O endotélio hepático disfuncional perde sua capacidade de modular o tônus vascular, reduzindo a bio-disponibilidade de NO intra-hepático e aumentando a resistência vascular, ao passo que o endotélio esplâncnico exibe vasodilatação exagerada, resultando em hiperdinâmica circulatória (BERZIGOTTI, 2017).

Diagnóstico

A HDA é uma emergência clínica que requer avaliação rápida e estruturada para reduzir a morbimortalidade. A anamnese deve identificar o tipo de sangramento (hematêmese, melena), sintomas associados (tontura, síncope) e fatores de risco como uso de anti-inflamatórios, anticoagulantes e doenças hepáticas (LAINE *et al.*, 2021). O exame físico foca na estabilidade hemodinâmica (pressão arterial, frequência cardíaca, perfusão) e sinais de hepatopatia (ARIKOGLU *et al.*, 2025).

Na anamnese, é indispensável identificar a natureza do sangramento, duração dos sintomas, volume estimado, sintomas associados como síncope, tontura ou insuficiência respiratória, e histórico de uso de AINEs, anticoagulantes ou condição hepática crônica (LAINE *et al.*, 2021; KHATANA *et al.*, 2024). Exames prévios de úlcera péptica, comorbidades cardíacas ou renais também alteram o prognóstico. O exa-

me físico focaliza sinais de instabilidade hemodinâmica (hipotensão, taquicardia, perfusão periférica), conservação do estado mental e sinais de hepatopatia, todos correlacionados com risco aumentado (ARIKOGLU *et al.*, 2025).

Para estratificação de risco, o *Glasgow-Blatchford Score* (GBS) é o mais utilizado na admissão, por sua alta sensibilidade em identificar pacientes de baixo risco que podem receber manejo ambulatorial (ARIKOGLU *et al.*, 2025). O *Rockall Score*, especialmente na versão completa pós-endoscopia, é útil para prever mortalidade e ressangramento, porém sua versão clínica pré-endoscópica tem desempenho inferior ao GBS (KHATANA *et al.*, 2024). A decisão clínica deve, portanto, integrar anamnese, exame físico e escores validados para direcionar a conduta terapêutica e alocação de recursos (LAINE *et al.*, 2021).

A estratificação de risco precoce possibilita decisões sobre local de tratamento (enfermaria, UTI ou observação ambulatorial), momento da endoscopia e necessidade de transfusão ou intervenção urgente. O *Glasgow-Blatchford Score*, escore pré-endoscópico que estuda variáveis clínicas e laboratoriais, como níveis de ureia e hemoglobina, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, melena, síncope, insuficiências hepática ou cardíaca, tem demonstrado excelente sensibilidade para identificar pacientes de baixo risco que podem ser manejados fora do hospital ou em observação menos intensiva (BLATCHFORD *et al.*, 2000). Em muitos estudos, valores de GBS iguais a zero ou ≤ 2 têm sido associados a baixo risco de morbidade ou necessidade de intervenções (intervenção endoscópica, transfusão, reinternação).

O *Rockall Score*, por sua vez, dispõe de versão clínica (pré-endoscópica), baseada em idade, instabilidade hemodinâmica e comorbidades, e de versão completa, que inclui achados endoscópicos e sinais de sangramento ativo. A

versão completa do Rockall fornece melhor estimativa de mortalidade e risco de ressangramento após a realização da endoscopia, embora não seja tão útil quanto o GBS para decisões imediatas de internação ou priorização de endoscopia ao chegar ao serviço de emergência (ROCKALL *et al.*, 1996; LAURSEN *et al.*, 2017).

A endoscopia digestiva alta é fundamental para confirmação diagnóstica e terapia, idealmente realizada dentro de 24 horas após a apresentação e estabilização hemodinâmica do paciente. Em casos de instabilidade hemodinâmica ou alto risco (escore de *Glasgow-Blatchford* ≥ 12 , hipotensão, taquicardia), a endoscopia é urgente (menos de 12 horas). A estratificação de risco na HDA é crucial, sendo o *Glasgow-Blatchford Score* (GBS) o principal: GBS ≤ 1 identifica pacientes de baixo risco para manejo ambulatorial, enquanto GBS ≥ 7 prediz a necessidade de intervenção. Outros escores, como *Rockall Score* (especialmente o pré-endoscópico) e AIMS65, são úteis para predizer mortalidade. Pacientes de alto risco indicam necessidade de endoscopia precoce e internação hospitalar.

Os achados endoscópicos orientam a conduta terapêutica e o prognóstico. Lesões de alto risco incluem úlcera com sangramento ativo (jorro ou sangramento lento), úlcera com vaso visível não sangrante e úlcera com coágulo aderente. Lesões de baixo risco são úlcera com base limpa e úlcera com mancha pigmentada plana.

A escolha da terapia endoscópica depende da causa do sangramento. Para úlcera péptica de alto risco, recomenda-se terapia combinada (injeção de adrenalina + método térmico ou mecânico, como hemoclips), não sendo a epinefrina isolada recomendada. Para varizes esofágicas/gástricas, utiliza-se ligadura elástica (esofági-

cas) e injeção de cianoacrilato (gástricas). Lesões de Dieulafoy e Mallory-Weiss são tratadas com métodos mecânicos (*clips*, ligadura com banda) ou térmicos. Em tumores, agentes tópicos hemostáticos são preferidos. Pó hemostático pode ser utilizado como terapia de resgate.

O manejo pós-endoscopia varia conforme a etiologia do sangramento. Para úlcera péptica de alto risco, utiliza-se inibidor de bomba de prótons em dose alta (como, por exemplo, bolus EV de 80 mg seguido de infusão de 8 mg/h por 72 horas). Em varizes esofágicas/gástricas, mantém-se antibioticoterapia e drogas vasoativas (análogos da somatostatina ou terlipressina). Casos refratários podem considerar embolização arterial ou intervenção cirúrgica.

O diagnóstico da HDB envolve uma abordagem escalonada que combina métodos endoscópicos e radiológicos (SENGUPTA *et al.*, 2023; OAKLAND *et al.*, 2019). A colonoscopia é considerada o exame de escolha, pois permite o diagnóstico definitivo da causa, a coleta de biópsias e a possibilidade de tratamento hemostático imediato (TRIANTAFYLLOU *et al.*, 2021; STRATE & GRALNEK, 2016). Embora sua taxa de intervenção terapêutica seja relativamente baixa, seu valor em identificar a etiologia precisa do sangramento é fundamental para o manejo subsequente do paciente (SENGUPTA *et al.*, 2023).

Diante de um quadro de hemorragia ativa com repercussão hemodinâmica, a angiotomografia (AngioTC) se estabelece como a principal ferramenta diagnóstica inicial (STRATE & GRALNEK, 2016; OAKLAND *et al.*, 2019). O exame permite localizar a fonte do sangramento de forma ágil e precisa e, caso demonstre extravasamento de contraste, o paciente pode ser diretamente encaminhado para uma arteriografia (TRIANTAFYLLOU *et al.*, 2021). Suas principais vantagens em um cenário crítico são a rapidez e a alta acurácia para localizar o ponto

exato da hemorragia, além de não necessitar do preparo de cólon, que seria inviável e demorado para um paciente instável (STRATE & GRALNEK, 2016).

A arteriografia funciona como um procedimento terapêutico, no qual se realiza a embolização do vaso sangrante para controlar a hemorragia de forma minimamente invasiva (SENGUPTA *et al.*, 2023). É crucial que a arteriografia seja realizada logo após a AngioTC para garantir sua máxima eficácia, visto que o sangramento pode ser intermitente (STRATE & GRALNEK, 2016).

Tratamento

O manejo farmacológico da HDA é estratificado conforme a etiologia, primariamente diferenciada entre varicosa e não varicosa, embora exista um consenso sobre as intervenções iniciais cruciais. Para todos os pacientes, recomenda-se a pronta instituição de um inibidor da bomba de prótons (IBP) em dose elevada, preferencialmente por via intravenosa, visando a supressão ácida gástrica agressiva. No contexto da HDA não varicosa, como a úlcera péptica, o *American College of Gastroenterology* recomenda, após a hemostasia endoscópica, a administração de um bolus inicial de 80 mg de IBP (por exemplo, pantoprazol ou esomeprazol). Este bolus deve ser seguido por uma de duas estratégias de manutenção por 72 horas: infusão contínua de 8 mg/h ou doses intermitentes de 40–80 mg (IV ou VO) administradas de duas a quatro vezes ao dia.

Em contraste, a suspeita ou confirmação de etiologia varicosa exige uma abordagem farmacológica combinada e imediata, que se soma ao uso do IBP. A pedra angular deste tratamento é a introdução de fármacos vasoativos, como terlipressina, octreotida ou somatostatina, conforme recomendado pelo manejo internacional. A administração desses agentes deve ser iniciada

o mais precocemente possível, idealmente antes mesmo do procedimento endoscópico. O mecanismo de ação desses fármacos é fundamental: eles atuam induzindo a vasoconstrição esplâncnica, o que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo portal e, conseqüentemente, na redução da pressão portal, um fator determinante para o controle do sangramento e a redução do risco de recidiva hemorrágica precoce.

Além dos agentes vasoativos, um componente crítico no tratamento da hemorragia varicosa, especialmente em pacientes com cirrose avançada, é a antibioticoprofilaxia. Recomenda-se o início de antibióticos de amplo espectro, sendo a ceftriaxona intravenosa a escolha de referência, por um período de cinco a sete dias. Pacientes cirróticos com HDA estão em altíssimo risco de desenvolver infecções bacterianas sistêmicas, como peritonite bacteriana espontânea (PBE), que estão associadas a um aumento significativo na falha do controle do sangramento. Portanto, o uso de antibióticos profiláticos demonstrou reduzir de forma robusta a incidência de infecções e, crucialmente, a mortalidade global nesses pacientes.

Finalmente, terapias adjuvantes podem ser empregadas para otimizar o manejo. O uso de agentes procinéticos, como a eritromicina IV, pode ser considerado cerca de 20 a 30 minutos antes da endoscopia para promover o esvaziamento gástrico e melhorar a visualização da mucosa. Em relação à terapia com IBP, estudos demonstram não haver diferença significativa na eficácia entre a infusão contínua e as doses intermitentes após a hemostasia; assim, após o período crítico de 72 horas, pode-se optar pela transição para IBPs orais. Dada a espoliação sanguínea, pacientes com anemia significativa podem necessitar de tratamento de reposição com ferro, seja por via oral ou intravenosa, para a adequada recuperação hematológica.

A endoscopia digestiva alta é a forma diagnóstica de escolha na HDA, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade para localizar lesões hemorrágicas no trato gastrointestinal superior e por permitir intervenção terapêutica imediata, como injeção de adrenalina, *clips* hemostáticos ou coagulação térmica (LAINE *et al.*, 2021). O ideal é realizá-la em até 24 horas após a apresentação e após adequada ressuscitação hemodinâmica, já em casos de suspeita de sangramento varicoso, há recomendações de realizá-la em 12 a 24 horas.

O objetivo principal da endoscopia terapêutica é alcançar hemostasia inicial e prevenir novo sangramento, sendo considerada o primeiro passo do manejo ativo da HDA grave. Quando a endoscopia falha em atingir hemostasia ou não é possível localizar a fonte do sangramento, a radiologia intervencionista assume papel fundamental com o uso da angiografia com embolização seletiva da artéria gastroduodenal ou gástrica esquerda, ou cateterismo de artérias de ramo, permitindo controle minimamente invasivo de sangramentos refratários (BARTH, 1995).

A cirurgia está indicada em casos de sangramento maciço, instabilidade hemodinâmica persistente ou falha tanto da endoscopia quanto da embolização. Nesse cenário, a decisão deve ser feita em conjunto com gastroenterologistas, radiologistas intervencionistas e cirurgiões, avaliando risco cirúrgico, comorbidades, localização da lesão e viabilidade de intervenções menos invasivas.

O manejo da hemorragia digestiva em pacientes em uso de anticoagulantes e antiagregantes requer avaliação e estabilização imediatas, seguida de decisões individualizadas sobre suspensão temporária, reversão farmacológica quando indicada e reinício da terapêutica antitrombótica, com atenção ao risco trombótico e o de recorrência hemorrágica.

Primeiramente, prioriza-se o suporte das vias aéreas, a reposição volêmica e transfusão caso necessário clinicamente, coleta de história detalhada, analisando fatores como, (tipo de anticoagulante/antiagregante, dose, hora da última administração, indicação original) e exames complementares como, hemoglobina, contagem de plaquetas, INR, TTPa, função renal e hepática e, se disponível, testes específicos para anticoagulantes diretos, pois essas informações auxiliam na análise da necessidade e na escolha de medidas de reversão.

A interrupção do fármaco geralmente é indicada em sangramentos clinicamente significativos; para antagonistas da vitamina K, a reposição rápida com concentrado de complexo protrombínico (PCC) associada à vitamina K intravenosa é a estratégia de escolha para correção imediata do INR; para dabigatrana, o idarucizumabe é o reversor específico aprovado; para os inibidores do fator Xa, andexanet alfa é uma opção quando disponível e adequada, e PCCs podem ser usados como alternativa quando não há acesso a reversores específicos. No caso de heparinas, a neutralização com sulfato de protamina deve ser considerada, sendo que a eficácia para heparinas de baixo peso molecular é parcial dependendo do tempo e da dose administrada.

Na situação de paciente sob uso de antiagregantes plaquetários, a decisão sobre transfusão de plaquetas deve ser individualizada, em sangramentos críticos ou quando for necessária intervenção hemostática urgente (por exemplo, endoscopia terapêutica em paciente com *stent* coronariano recente), transfusão de plaquetas pode ser considerada após avaliação multidisciplinar do risco trombótico (LAINE *et al.*, 2021).

A endoscopia digestiva alta, diagnóstica e terapêutica deve ser realizada precocemente assim que o paciente estiver suficientemente estabilizado, pois permite hemostasia por injeção,

métodos térmicos ou mecânicos (*clips*) em grande parte dos sangramentos não varicosos; em sangramentos varicosos, a ligadura endoscópica associada à terapia vasoativa é prioritária e antibióticos profiláticos reduzem complicações infecciosas em episódios varicosos agudos (LAINE *et al.*, 2021). Quando a hemostasia endoscópica não é alcançável ou o sangramento é inacessível, a embolização por radiologia intervencionista ou a cirurgia de controle podem ser necessárias, sempre avaliando o estado hemodinâmico e a comorbidade do paciente.

A decisão sobre o momento de reiniciar anticoagulação ou antiagregação deve ser individualizada e multidisciplinar: pacientes com indicação de alto risco trombótico (como fibrilação atrial com alto escore CHA₂DS₂-VASc, tromboembolismo venoso recente, stent coronariano recente) costumam se beneficiar de reinício relativamente precoce da anticoagulação alguns dias após hemostasia bem-sucedida, enquanto em pacientes com risco hemorrágico elevado pode ser apropriado postergar por período mais longo ou considerar estratégias alternativas (redução de dose temporária, monoterapia antiagregante) até que o balanço benefício-risco seja favorável (LAINE *et al.*, 2021).

A prevenção secundária do ressangramento baseia-se na supressão ácida e na correção de fatores predisponentes. Pacientes com lesões de alto risco endoscópico devem receber inibidores da bomba de prótons (IBP) em regime intensivo nas primeiras 72 horas (bolus intravenoso seguido por infusão contínua ou doses intermitentes), visando manter o pH gástrico acima de 6. Após, recomenda-se a transição para terapia oral (dose dupla por duas semanas, seguida de dose única). AINEs devem ser suspensos; se indispensável, preferir inibidores seletivos de COX-2 em associação com IBP. Paralelamente, a testagem e a erradicação do *Helicobacter pylori*

constituem etapas essenciais, pois a erradicação reduz significativamente a recorrência. A testagem deve ser feita na EDA ou, se negativa pelo uso de IBPs, repetida (teste respiratório ou antígeno fecal). A resposta ao tratamento deve ser confirmada com “teste de cura”, e, após a comprovação, a terapia de manutenção com IBP pode ser descontinuada.

O manejo dos agentes antiplaquetários requer avaliação individualizada do risco cardiovascular *versus* ressangramento. Recomenda-se retomar a aspirina (usada para prevenção secundária) entre 24 e 72 horas após a hemostasia endoscópica, sempre sob proteção gástrica com IBP, pois a suspensão prolongada aumenta a mortalidade cardiovascular. Nos casos de prevenção primária, a maioria das diretrizes sugere sua suspensão definitiva. Pacientes em terapia antiplaquetária dupla (*stents* coronários recentes) constituem um grupo de maior complexidade, e o retorno precoce da terapia combinada deve ser considerado em conjunto com o cardiologista, mantendo-se IBP contínuo.

A decisão sobre reiniciar a anticoagulação deve equilibrar o risco de tromboembolismo e ressangramento. A literatura atual sugere a retomada da anticoagulação entre 3 e 7 dias após o controle do sangramento. O adiamento excessivo associa-se a maior incidência de eventos tromboembólicos e mortalidade global. Durante o reinício, recomenda-se manter terapia com IBP e, se possível, preferir anticoagulantes orais diretos (DOACs) com menor potencial ulcerogênico. Em pacientes com alto risco trombótico, como portadores de fibrilação atrial com escores CHA₂DS₂-VASc elevados ou próteses valvares mecânicas, a reintrodução precoce é fortemente recomendada, idealmente dentro da primeira semana.

O acompanhamento pós-alta deve incluir plano estruturado de prevenção secundária,

contemplando: 1. Completar a terapia anti-secretora (72h IV e transição oral); 2. Instituir esquema antibiótico para *H. pylori* e agendar teste de cura; 3. Manejo de antitrombóticos (retomar aspirina em 24–72 horas e anticoagulantes entre 3–7 dias, conforme risco); 4. Educação do paciente sobre sinais de alerta e evitação de AINEs. Essas medidas integradas reduzem substancialmente a chance de recidiva hemorrágica e otimizam o equilíbrio entre segurança gastrointestinal e prevenção cardiovascular.

Perspectivas futuras e novos tratamentos

As hemorragias digestivas alta e baixa representam um dos principais desafios na prática clínica, exigindo constante atualização das estratégias diagnósticas e terapêuticas. Nos últimos anos, as perspectivas futuras para o manejo da HDA têm se concentrado na incorporação de tecnologias avançadas, medicina personalizada e abordagens multidisciplinares.

No campo diagnóstico, a endoscopia de alta definição associada à inteligência artificial tem revolucionado a identificação de lesões sangrantes. Sistemas automatizados auxiliam na detecção precoce, classificação do risco e suporte à decisão clínica, aumentando a acurácia e reduzindo o tempo de procedimento. Paralelamente, pesquisas com biomarcadores plasmáticos, como calprotectina, lactoferrina e microRNAs, buscam aprimorar a estratificação de risco e o prognóstico dos pacientes, embora ainda em fase experimental.

As terapias endoscópicas também evoluíram significativamente. O uso de agentes tópicos, como o pó hemostático TC-325, permite controle rápido do sangramento em lesões extensas ou de difícil acesso, especialmente quando técnicas convencionais falham. Dispositivos avançados, como os *clips over-the-scope* (OTSC), ampliaram as opções para úlceras pro-

fundas e perfurações, enquanto balões hemostáticos oferecem alternativa em varizes esofágicas refratárias.

No tratamento farmacológico, os inibidores de bomba de prótons intravenosos permanecem padrão, com omeprazol IV administrado em bolus de 80 mg seguido de infusão contínua de 8 mg/h. Novos IBPs com perfil farmacocinético superior estão em desenvolvimento. Além disso, terapias adjuvantes, como o ácido tranexâmico, vêm sendo estudadas em casos selecionados, embora seu uso ainda não seja consenso.

A medicina personalizada ganha espaço com modelos preditivos baseados em *machine learning*, integrando dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos para prever complicações e necessidade de intervenção.

CONCLUSÃO

As hemorragias digestivas representam um desafio clínico muito prevalente e de alta gravidade, exigindo diagnóstico rápido, estabilização hemodinâmica imediata e uma conduta integrada entre diferentes especialidades. A identificação precoce da origem do sangramento, em conjunto com o uso de escores prognósticos e exames endoscópicos, é essencial para reduzir complicações e mortalidade.

A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia permanecem como pilares diagnósticos e terapêuticos, proporcionando controle rápido do sangramento e tratamento individualizado conforme a etiologia. O manejo inicial deve incluir o uso criterioso de inibidores da bomba de prótons, antibióticos profiláticos e agentes vasoativos, associado à correção de coagulopatias e à reposição volêmica adequada, garantindo uma abordagem segura e eficaz. Nos casos de falha ou contraindicação à endoscopia, a radiologia intervencionista surge como ferramenta contributiva, permitindo controle do sangramento por

embolização seletiva de forma minimamente invasiva.

A cirurgia, entretanto, é reservada para situações de sangramento maciço ou refratário, sendo essencial o julgamento clínico e a avaliação individual do risco. A atuação multidisciplinar é fundamental para o sucesso terapêutico.

Além disso, o manejo após o episódio, com foco na erradicação do *H. pylori*, controle de doenças de base e prevenção de ressangramento, é indispensável para garantir estabilidade clínica e melhor prognóstico a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.B. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 51, p. 313, 2014. doi: 10.1590/s0004-28032014000200016.
- AWADIE, H. *et al.* Obscure overt gastrointestinal bleeding: a review, *Polish Archives of Internal Medicine*, v. 132, 2022. doi: 10.20452/pamw.16253.
- BADAPANDA, S.S. *et al.* Epidemiology, pathogenesis and induction of peptic ulcer. *New Emirates Medical Journal*, v. 5, 2024. doi: 10.2174/0102506882348139241210080210.
- BARTH, K.H. Radiological intervention in upper and lower gastrointestinal bleeding. *Baillière's Clinical Gastroenterology*, v. 9, p. 53, 1995. doi: 10.1016/0950-3528(95)90070-5.
- BERZIGOTTI, A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *Journal of Hepatology*, v. 67, p. 399, 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.003.
- BJARNASON, I. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, v. 154, p. 500, 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049.
- BLATCHFORD, O. *et al.* A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*, v. 356, p. 1318, 2000. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02816-6.
- BOLEY, S.J. *et al.* Vascular ectasias of the colon (angiodysplasia): pathogenesis and therapy. *Gastroenterology*, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: hemorragia digestiva alta. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- FELDMAN, M. *et al.* Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- FERREIRA, F.G. *et al.* Hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofagogástricas: revisão. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 47, 2020.
- FREEDMAN, S. *et al.* Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2025.
- GARCÍA-PAGÁN, J.C. *et al.* Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, p. 539, 2012. doi: 10.1038/nrgastro.2012.142.
- GARCIA-TSAO, G. *et al.* Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the AASLD. *Hepatology*, v. 65, p. 310, 2017. doi: 10.1002/hep.28906.
- GOLDMAN, L. & SCHAFER, A.I. *Cecil: medicina interna Goldman-Cecil*. 26. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2022.
- JALAN, R. *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*, v. 60, p. 1310, 2014. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024.
- KANWAL, F. *et al.* Clinical epidemiology and risk factors in variceal bleeding. *Clinical Liver Disease*, v. 18, p. 253, 2014.
- KHATANA, G. *et al.* Prognostic scores for predicting clinical outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Egyptian Liver Journal*, v. 14, 2024. doi: 10.1186/s43066-024-00357-0.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2023.
- LAINE, L. *et al.* ACG Clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 116, p. 899, 2021. doi: 10.14309/ajg.0000000000001245.
- LAURSEN, S.B. *et al.* Relationship between timing of endoscopy and outcomes in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 85, p. 936, 2017. doi: 10.1016/j.gie.2016.08.049.
- MARUYAMA, H. & YOKOSUKA, O. Pathophysiology of portal hypertension. *Clinical Liver Disease*, v. 18, p. 281, 2014. doi: 10.1016/j.cld.2013.12.002.
- McCONAGHY, J. & OZA, R. Peptic ulcer disease and H. pylori infection. *American Family Physician*, v. 107, p. 257, 2023.
- NAGESH, V.K. *et al.* Management of gastrointestinal bleed in the intensive care setting, an updated literature review, *World Journal of Critical Care Medicine*, v. 14, 2024. doi: 10.5492/wjccm.v14.i1.101639.
- OAKLAND, K. *et al.* Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, v. 68, p. 776, 2019. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317807.

- PARTIPILO, M.L. *et al.* The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 16, p. 36, 1993.
- RIPOLL, C. *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, v. 133, p. 481, 2007. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024.
- ROCKALL, T.A. *et al.* Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*, v. 38, p. 316, 1996. doi: 10.1136/gut.38.3.316.
- SENGUPTA, N. *et al.* Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding: an updated ACG guideline. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 118, p. 208, 2023. doi: 10.14309/ajg.0000000000002130.
- SIMBRUNNER, B. *et al.* Portal hypertension and bleeding risk in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and management. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, p. 4190, 2021.
- STRATE, L.L. & GRALNEK, I.M. ACG clinical guideline: management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *American Journal of Gastroenterology*, v. 111, p. 459, 2016. doi: 10.1038/ajg.2016.41.
- TRIANAFYLLOU, K. *et al.* Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, v. 53, p. 823, 2021. doi: 10.1055/a-1496-8969.
- VAKIL, N. Peptic ulcer disease: a review. *JAMA*, v. 332, p. 1832, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.19094.
- WALLACE, J.L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 15, p. 691, 2001. doi: 10.1053/bega.2001.0229.
- WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*, v. 88, p. 1547, 2008. doi: 10.1152/physrev.00004.2008.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 13

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL: VISÃO INTEGRADA DOS FATORES BIOLÓGICOS, PSICOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

ALICE PONTES KONZEN¹
ANA ALICE LÉO BARRETO DE ARAÚJO²
GABRIEL FARDIN PEREIRA¹
JULIA ALMEIDA PARAÍSO¹
JÚLIA CAVESSANA FERNANDES¹
KARINA CARDOSO VALONI¹
LETÍCIA BAIÔCO BRAGA¹
LÍVIA SAORI TANAKA¹
LOUISE FAISSAL RAMOS¹
LUISA CÔRTEZ MATOS¹
MARIANA CORDEIRO NEVES CAVALCANTI¹
RODRIGO CESAR GONGALVES MOTTA¹
YASMIN BARBOSA LEAL¹
YASMIN CÔRTEZ MATOS¹

1. Discente – Medicina em Centro Universitário Multivix – Vitória.

2. Discente – Medicina em Universidade de Vila Velha.

Palavras-chave

Síndrome do Intestino Irritável; Neuromodulação; Roma IV.

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino irritável (SII) representa um dos distúrbios da interação intestino-cérebro (DGBI) mais prevalentes globalmente, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (LACY *et al.*, 2016). Segundo os critérios de Roma IV, caracteriza-se clinicamente pela presença de dor abdominal recorrente, em média pelo menos uma vez por semana nos últimos três meses, associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: relação com defecação, alterações na frequência das fezes ou alterações na forma e aparência das evacuações (LACY *et al.*, 2016). Este diagnóstico é feito na ausência de anormalidades estruturais ou bioquímicas detectáveis por exames convencionais que expliquem os sintomas (LACY *et al.*, 2016; DROSSMAN *et al.*, 2018).

Reconhecida como uma condição multifatorial, a SII resulta da complexa interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. A fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos que podem variar entre os indivíduos, incluindo disfunção da motilidade gastrointestinal, hipersensibilidade visceral, alterações na microbiota intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, ativação imune de baixo grau e desregulação na comunicação bidirecional entre o intestino e o sistema nervoso central (LACY *et al.*, 2016; DROSSMAN *et al.*, 2018). O eixo intestino-cérebro, com seus sistemas neurotransmissores compartilhados, como serotoninérgico e noradrenérgico, é fundamental para a função sensorio-motora intestinal e a percepção da dor visceral (DROSSMAN *et al.*, 2018).

Outrossim, fatores psicossociais, como ansiedade, depressão e estresse crônico, desempenham um papel crucial, influenciando a percepção da dor e a gravidade dos sintomas (DROSSMAN *et al.*, 2018). Isso reforça a aplicação do

modelo biopsicossocial no entendimento e manejo da SII. Dada essa complexidade, a abordagem terapêutica deve ser individualizada, combinando estratégias farmacológicas e não farmacológicas (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

O tratamento farmacológico inclui diversas classes de medicamentos que visam alvos específicos, como antiespasmódicos (brometo de otilônio, brometo de pinavério), agentes que atuam sobre o trânsito intestinal como laxantes osmóticos (polietilenoglicol), antidiarreicos (loperamida), secretagogos (linaclotida), agentes serotoninérgicos (ondansetron, prucaloprida), antibióticos não absorvíveis (rifaximina-alfa), probióticos e neuromoduladores centrais e periféricos (REMES-TROCHE *et al.*, 2024). Estes últimos, como antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, atuam no eixo intestino-cérebro e são particularmente importantes no manejo da dor crônica e dos sintomas refratários (DROSSMAN *et al.*, 2018).

Ademais, intervenções não farmacológicas, como modificações dietéticas, que incluem a dieta baixa em FODMAPs ou ajuste de fibras solúveis, como psyllium, e suporte psicológico, como terapia cognitivo-comportamental ou hipnoterapia, complementam o tratamento (LACY *et al.*, 2016; DROSSMAN *et al.*, 2018). Em suma, o objetivo central do manejo é reduzir a carga sintomática, melhorar o funcionamento diário e restaurar a qualidade de vida dos pacientes com SII (LACY *et al.*, 2016; REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

O presente estudo tem como objetivo analisar, de forma integrada, os fatores biológicos, psicológicos e sociais envolvidos na fisiopatologia e no manejo terapêutico da SII, diante do modelo biopsicossocial e das diretrizes atuais. Busca-se compreender os principais mecanismos fisiopatológicos, como alterações da motilidade, hipersensibilidade visceral e disfunção

do eixo intestino-cérebro, bem como investigar a influência de fatores emocionais, como ansiedade, depressão e estresse, na modulação dos sintomas. Além disso, visa revisar as estratégias terapêuticas disponíveis, incluindo fármacos, neuromoduladores e intervenções não farmacológicas, com o intuito de avaliar sua eficácia no controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida, promovendo, assim, uma abordagem terapêutica mais ampla e personalizada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de outubro até novembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed e *ScienceDirect*. Foram utilizados os descritores: “Síndrome do intestino irritável”, “Neuromodulação” e “Roma IV”. Desta busca, foram encontrados inúmeros artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2015 a 2025 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: visão integrada dos fatores fisiopatológicos, epidemiológicos, sintomatológicos, terapêuticos e como é feito o diagnóstico da síndrome do intestino irritável.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A SII é um distúrbio funcional complexo e multifatorial caracterizado por uma desregulação da comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o trato gastrointestinal: o eixo intestino-cérebro. Ocorre, dessa forma, uma interação entre fatores biológicos, psicológicos e ambientais que alteram o controle neuromotor intestinal, a sensibilidade visceral, a microbiota e o sistema imunológico da mucosa. Em condições normais, o intestino e o cérebro mantêm uma comunicação integrada, mediada por vias neurais, endócrinas e imunológicas, o que permite o equilíbrio entre todas as partes para manter um bom funcionamento do sistema intestinal. Entretanto, na SII, esse eixo encontra-se comprometido, levando à hipersensibilidade visceral e à disfunção da motilidade (NAPOLITANO *et al.*, 2023).

A hipersensibilidade visceral se caracteriza por uma resposta exacerbada a estímulos fisiológicos ou mecânicos do trato gastrointestinal, resultado da sensibilização periférica das terminações nervosas entéricas e da sensibilização central. Dessa forma, o processamento da dor no SNC é alterado e o indivíduo possui uma percepção aumentada de desconforto e dor abdominal. Essa sensibilização ocorre pela presença de mastócitos próximos às terminações nervosas na mucosa intestinal e a liberação de mediadores inflamatórios como histamina, triptase e prostaglandinas, fazendo com que o indivíduo possa desenvolver alguns dos subtipos da SII como: SII-C, para a constipação, e SSI-D, para a diarreia (MOHAMMAD *et al.*, 2016).

Nos subtipos com predomínio de diarreia (SII-D), observa-se um trânsito intestinal acelerado, enquanto na forma constipada (SII-C) há diminuição. Essas alterações resultam de disfunções no sistema nervoso entérico e da modu-

lação inadequada por neurotransmissores como a serotonina (5-HT), que atua tanto na motilidade quanto na sensibilidade visceral. A serotonina, em pacientes com SII, encontra-se alterada, o que contribui para o desbalanço entre contrações e relaxamentos da musculatura intestinal e influencia a percepção da dor (DROSSMAN & RASLER 2016).

Ocorre, também, a disbiose intestinal, definida como um desequilíbrio qualitativo e quantitativo na composição da microbiota. Ao analisar pacientes com SII-D, subtipo mais frequente, foi encontrada uma menor diversidade bacteriana e maior alteração na proporção de espécies como *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Essa disbiose afeta a integridade da barreira intestinal, aumentando sua permeabilidade e permitindo o contato de antígenos com células imunocompetentes da mucosa, resultando em uma inflamação de baixo grau. Ademais, metabólitos bacterianos, como os ácidos graxos de cadeia curta, modulam a secreção de neurotransmissores intestinais e hormônios peptídicos, interferindo tanto na motilidade quanto na sinalização aferente para o SNC (GHOLAMNEZHAD *et al.*, 2023).

A ativação imune de baixo grau, frequentemente identificada na mucosa intestinal de pacientes com SII, é outro componente fisiopatológico relevante. Estudos mostram aumento de mastócitos, linfócitos e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6, em amostras de mucosa colônica. Embora a inflamação não seja macroscópica ou destrutiva, eles ativam aferentes viscerais e perpetuam a hipersensibilidade e a disfunção motora. A exposição prévia a infecções gastrointestinais, antibióticos ou situações de estresse intenso pode desencadear esse processo, levando à SII pós-infecciosa (AGUILERA-LIZARRAGA *et al.*, 2022).

Além dos mecanismos locais, o eixo intestino-cérebro é muito influenciado por fatores psicológicos. A ansiedade, o estresse crônico e a depressão, por exemplo, muitas vezes acompanham a SII e alteram a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que aumenta os níveis de cortisol e modifica a motilidade intestinal, a permeabilidade da mucosa e a microbiota. Essa via neuroendócrina amplifica a percepção da dor visceral e contribui para a persistência dos sintomas. Assim, a SII é compreendida atualmente como um distúrbio de interação neurogastrointestinal, no qual estímulos emocionais e fisiológicos se integram para gerar uma resposta intestinal disfuncional (GRAYSON 2016).

Observa-se, então, que a fisiopatologia da SII resulta de uma complexa integração entre disfunção motora, hipersensibilidade visceral, ativação imunológica de baixo grau, disbiose e alterações neuroquímicas moduladas por fatores psicológicos e ambientais. Essa diversidade de mecanismos explica a heterogeneidade clínica da síndrome e justifica a necessidade de uma abordagem terapêutica multidimensional, voltada tanto para o controle dos sintomas gastrointestinais quanto para o manejo dos aspectos emocionais e comportamentais que perpetuam o quadro.

Epidemiologia

A prevalência mundial da SII é estimada em 11,2% segundo uma meta-análise que inclui 80 estudos e 260.960 indivíduos (LACY *et al.*, 2016). Na América do Sul, a SII acomete cerca de 21% da população, enquanto no Brasil a prevalência varia entre 10 e 15%, com redução dessa proporção após os 60 anos de idade. A doença é mais frequente em mulheres e predomina entre os 30 e 50 anos, faixa etária de maior impacto socioeconômico (WGO, 2015; NADAI *et al.*, 2017).

Fatores de risco

A SII é caracterizada como um distúrbio multifatorial de fisiopatologia complexa, por isso, seu desenvolvimento é relacionado com diversos fatores. Entre eles, destacam-se fatores genéticos, ambientais e psicossociais. Nota-se que eles não são apenas responsáveis por desencadear o início da síndrome, mas também por sua exacerbação, por isso, devem ser investigados e controlados, quando possível (LACY *et al.*, 2016).

Primeiramente, foi analisado que os fatores dietéticos estão relacionados ao início da SII, por isso, uma dieta equilibrada auxilia na prevenção da doença. O consumo predominante de alimentos ultraprocessados e gordurosos e o álcool foram associados como os principais componentes da dieta para o desenvolvimento da síndrome (SULAIMI *et al.*, 2025).

No eixo genético, o sexo feminino, principalmente com histórico familiar de SII, se revelou como um fator de risco (SULAIMI *et al.*, 2025).

Componentes ambientais, como poluentes do ar, saneamento deficiente, curto período de amamentação, criar animais herbívoros, prática do tabagismo e compartilhar quartos, com idade inferior a 5 anos, foram associados à SII (SULAIMI *et al.*, 2025).

Uma vez que sua origem é multifatorial e abrange fatores psicológicos, os distúrbios psicossociais se manifestam como contribuintes para o desenvolvimento da doença. São eles: transtornos de ansiedade, depressão, somatização, neuroticismo, estresse, transtorno alimentar, anorexia nervosa, histórico de trauma e de abuso infantil, transtorno de estresse pós-traumático (SULAIMI *et al.*, 2025).

Algumas doenças prévias aumentam a chance de o indivíduo evoluir para a SII, principalmente quando crônicas. A doença do refluxo

gastroesofágico, enxaqueca, deficiência de vitamina D, mulheres com endometriose, asma, diabetes, cirurgia abdominal anterior e exposição ao frio foram considerados fatores significativos para o desenvolvimento. Já doenças como a fibromialgia, hipersensibilidade alimentar, distúrbio do sono, doença hepática crônica, histórico de disenteria, diarreia por mais de 7 dias, dor abdominal e espondiloartropatia se associaram com indivíduos que possuem a SII (SULAIMI *et al.*, 2025)

A interação entre fatores psicossociais e biológicos, mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, altera a permeabilidade intestinal, a motilidade colônica e a resposta inflamatória local. Dessa forma, a SII resulta da somatória de predisposição genética e estímulos externos que modulam a comunicação neuroimunoendócrina entre o intestino e o sistema nervoso central (SULAIMI *et al.*, 2025).

Quadro clínico

O quadro clínico da SII é definido, principalmente, por dor abdominal recorrente e mudanças nos hábitos intestinais, mas flatulências e sensação de inchaço podem estar presentes. A irregularidade da apresentação das evacuações auxilia na subdivisão dos tipos da síndrome, feita de acordo com o transtorno predominante, indicado pela classificação de Bristol (LACY *et al.*, 2016).

Em pacientes Bristol 1 e 2, o predomínio das evacuações indicam constipação, logo, são classificados como SII-C. Já em pacientes com sintomas diarreicos, Bristol 6 ou 7, se enquadram na SII-D. Porém, quando há alteração no padrão das fezes, ora formada, ora líquida/pastosa, é enquadrada como mista, SII-M. É necessário compreender o subtipo apresentado pelo paciente, visto que o quadro clínico e queixa serão diferentes para cada apresentação (LACY *et al.*, 2016).

Há, também, a apresentação de distúrbios psicológicos na SII, como ansiedade, depressão, sensibilidade aumentada e raiva, sendo os dois primeiros de maior expressão. Estes são responsáveis pela exacerbação dos sintomas supracitados e piora clínica (LACY *et al.*, 2016).

Alguns sintomas, se manifestados, necessitam de acompanhamento por se enquadrarem como sinais de alarme. São eles: perda de peso involuntária, sangue nas fezes, febre, calafrios com tremores ou suores noturnos e diarreia noturna. Caso o paciente os apresente, indica-se exames complementares para exclusão de possíveis complicações (NATHANI *et al.*, 2025).

Diagnóstico

O diagnóstico da SII é estabelecido através dos critérios Roma IV, que deve ser realizado de forma positiva e predominantemente clínica, com base em história detalhada e exame físico criterioso. A presença de dor abdominal recorrente, no mínimo uma vez por semana nos últimos três meses, associada a alterações no hábito intestinal ou relação com o ato evacuatório, é um forte preditor para o diagnóstico. Esta mudança, em relação ao Roma III, reforça o papel da dor como marcador clínico importante e contribui para maior especificidade diagnóstica da SII, resultando em redução de prevalência ao aplicar critérios mais rigorosos (LACY *et al.*, 2016).

Os exames complementares são reservados para casos com sinais de alarme, como perda ponderal, anemia ou hematochezia, evitando investigação excessiva em pacientes sem indicação formal. Além disso, os critérios de Roma IV diferenciam SII com constipação, com diarreia, mista ou não classificada, com base na consistência fecal e frequência dos sintomas, avaliada através da Escala de Bristol (LACY *et al.*, 2016).

Anamnese detalhada e avaliação do impacto psicossocial são recomendadas e a realização de exames complementares deve ser feita apenas quando clinicamente justificado. Os distúrbios funcionais gastrointestinais constituem condições neuro-gastroenterológicas legítimas, o que exige reconhecimento clínico e manejo baseado em evidências (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Tratamento

O tratamento farmacológico da SII é abordado com foco individual e específico para determinado tipo, sinais, sintomas e gravidades predominantes no paciente (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Os antiespasmódicos, também conhecidos como espasmolíticos, são utilizados como primeiro tratamento para o controle da dor abdominal. Eles atuam diminuindo as contrações intestinais excessivas e a hipersensibilidade visceral. São divididos em quatro grupos principais que atuam no tratamento da SII: os agentes relaxantes diretos da musculatura lisa (mebeverina, trimebutina), derivados anticolinérgicos da escopolamina (butilhioscina), derivados de amônio quaternário (brometo de otilônio) e bloqueadores dos canais de cálcio (brometo de pinavério). Uma segunda linha de tratamento para a dor e sensibilidade aumentada são os neuromoduladores, amitriptilina e imipramina, indicados especialmente quando há componente de ansiedade ou depressão (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Para aliviar a distensão abdominal e os gases, alguns antiespasmódicos são combinados com simeticona ou alfa-D-galactosidase. Essas combinações demonstraram uma ótima qualidade na eficácia do tratamento (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Os laxantes são indicados para a SII com constipação (SII-EC), com o objetivo de aumentar a frequência e facilitar a evacuação. Os laxantes osmóticos, como o polietilenoglicol (macrogol 3350), ajudam na retenção de água intestinal, facilitando a saída mais fácil e com melhor constância, enquanto a lactulose aumenta a produção de gases. A linaclotida, um secretagogo, também ajuda na eficácia do tratamento de constipação, estimulando a secreção de fluidos intestinais e reduzindo a dor abdominal (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Na SII com diarreia (SII-D), os antidiarreicos reduzem a frequência e melhoram a consistência das fezes. A loperamida inibe a motilidade intestinal e a secreção. Outras opções como a colestiramina são recomendadas em casos com suspeita de má absorção de ácidos biliares (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

Os agentes serotoninérgicos modulam a motilidade e a sensibilidade intestinal. Os antagonistas 5-HT₃ (como o ondansetrona) reduzem a motilidade e são indicados na SII-D, enquanto os agonistas 5-HT₄ (como mosaprida e prucaloprida) estimulam a motilidade e são usados no SII-C (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

As terapias adjuvantes incluem a rifaximina alfa, um antibiótico não absorvível que demonstrou eficácia em subgrupos de pacientes com síndrome do intestino irritável com predomínio de diarreia (SII-D) ou forma mista, contribuindo para a redução da distensão e do desconforto abdominal. A mesalazina pode ser considerada em casos selecionados de SII-D ou na forma pós-infecciosa, visando atenuar a inflamação intestinal residual. Além disso, o uso de probióticos é recomendado de maneira condicional, como estratégia complementar, para auxiliar no equilíbrio da microbiota intestinal e na melhora dos sintomas. A combinação de medicamentos conforme o subtipo clínico e a resposta individual, tem como objetivo melhorar a

qualidade de vida do paciente com SII (REMES-TROCHE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O presente capítulo evidencia que a SII é um distúrbio multifatorial, resultado da interação entre alterações fisiológicas, fatores psicossociais e desequilíbrios no eixo intestino-cérebro. Sua fisiopatologia abrange mecanismos como hipersensibilidade visceral, alterações da motilidade gastrointestinal, disbiose e ativação imune de baixo grau, os quais contribuem para a grande variação de sintomas entre os pacientes. Soma-se a isso a influência marcante de fatores emocionais, como ansiedade, depressão e estresse, que podem intensificar os sintomas e reforçam a relevância do modelo biopsicossocial para compreender a complexidade da síndrome.

No âmbito do tratamento, destaca-se a necessidade de um manejo individualizado, que considere a experiência de cada paciente. A combinação de intervenções farmacológicas com estratégias não farmacológicas, como ajustes alimentares e abordagens psicológicas, demonstra maior efetividade quando adaptada às demandas e à resposta clínica.

Diante desse cenário, conclui-se que a SII requer uma abordagem terapêutica ampla e centrada na pessoa, reconhecendo tanto os aspectos fisiológicos quanto emocionais envolvidos no processo de adoecimento. Integrar esses componentes permite compreender melhor o distúrbio, orientar escolhas terapêuticas mais assertivas e promover alívio sintomático, melhora funcional e qualidade de vida. Assim, este estudo reforça a importância da atualização contínua dos profissionais de saúde e da adoção de estratégias flexíveis e personalizadas, alinhadas ao modelo biopsicossocial e às diretrizes mais atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILERA-LIZARRAGA, J. *et al.* Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? *Nature Reviews Immunology*, v. 22, p. 674, 2022. doi: 10.1038/s41577-022-00700-9.
- DOMINGO, J.J.S. Irritable bowel syndrome. *Medicina Clínica*, v. 158, 2022. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.029.
- DROSSMAN, D.A. *et al.* Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation Working Team report. *Gastroenterology*, v. 154, p. 1140, 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
- DROSSMAN, D.A. & HASLER, W.L. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, v. 150, p. 1257, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- FERNANDES, M.C.S. *et al.* Síndrome do intestino irritável: diagnóstico e tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, e2964, 2020. doi: 10.25248/reas.e2964.2020.
- GHOLAMNEZHAD, F. *et al.* Incidência de doença do refluxo gastroesofágico em pacientes do sexo masculino com síndrome do intestino irritável: um estudo transversal no Sul do Irã. *JGH Open*. v. 7, p. 152, 2023. doi: 10.1002/jgh3.12867.
- GRAYSON, M. Síndrome do intestino irritável: 4 grandes questões. *Nature*, v. 533, 2016. doi: 10.1038/533S118a.
- LACY, B.E. *et al.* Bowel disorders. *Gastroenterology*, v. 150, p. 1393, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- MOHAMMAD, H.F. *et al.* The rol of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. v. 22. 2016. doi: 10.5056/jnm16001.
- NADAI, R. *et al.* Transplante de microbiota fecal no tratamento da síndrome do intestino irritável: uma revisão sistêmica. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 62, p. 156, 2017.
- NAPOLITANO, M. *et al.* Disbiose intestinal na síndrome do intestino irritável. *Gastroenterologia*, 2023. doi: 10.3390/microorganisms11102369.
- NATHANI, R.R. *et al.* Irritable bowel syndrome. *StatPearls*, 2025.
- PONTE, I.M.F.T. Síndrome do intestino irritável: fisiopatologia, manejo clínico e impacto psicossocial. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, e74576, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n9-74576.
- REMES-TROCHE, J.M. *et al.* Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable en México: posicionamiento de la Asociación Mexicana de Gastroenterología 2024. *Revista de Gastroenterología de México*, v. 89, 2024. doi: 10.1016/j.rgmx.2024.10.003.
- SULAIMI, F. *et al.* Risk factors for developing irritable bowel syndrome: systematic umbrella review of reviews. *BMC Medicine*, v. 23, p. 103, 2025. doi: 10.1186/s12916-025-03930-5.
- WEBER, J.B. *et al.* Síndrome do intestino irritável: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 18, e11009, 2022. doi: 10.25248/reamed.e11009.2022.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 14

HELICOBACTER PYLORI EM TEMPOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

ROBERTA DE OLIVEIRA MAINARDI¹
THOMAS SALGADO ZIMMERMANN¹
LUISA WANDERLEY JARI DA SILVA¹
DANIELLE ROSA SCHMITZ CUNHA¹
FILIPE AMADEU BARBOSA¹
GABRIEL MACHADO MARQUES¹
VINÍCIUS MAIOLLI SIGNORI¹
GUSTAVO CATTO VAZ¹

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil, Ulbra-Canoas, RS.

Palavras-chave

Helicobacter Pylori; Resistência Antimicrobiana; Antibiótico.

INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma espirila gram-negativa que está associada a diversas patologias ligadas ao sistema digestivo, como gastrite crônica, úlcera péptica, neoplasias gástricas, entre outros (COSTA *et al.*, 2024). A infecção por *H. pylori* representa um dos mais prevalentes distúrbios infecciosos crônicos do mundo. Estima-se que 50% da população global já esteve em contato com a bactéria e, no Brasil, os números chegam a 148 milhões de pessoas (HOOI *et al.*, 2017). Atualmente, o tratamento é realizado por meio de antibioticoterapia empírica, normalmente tripla (composta por um inibidor de bomba de prótons; amoxicilina; e claritromicina, metronidazol ou levofloxacina) e têm tido taxas de cura de 80% ou menos para essas infecções, dado que chama atenção e ocorre devido à crescente resistência bacteriana (LEE *et al.*, 2022). Assim, torna-se relevante a pesquisa focada na prevalência desses casos, aspectos patológicos específicos da bactéria, mecanismos de resistência antimicrobiana e perspectivas futuras para manejo dela.

O objetivo deste estudo foi traçar, descrever e discutir os impactos da resistência bacteriana nas infecções por *H. pylori*, muito associadas a quadros de irritações gastrointestinais que afetam grande parte da população mundial. Aos resultados cabe a patologia e os mecanismos de resistência da bactéria, dados de prevalência da infecção e panorama futuro para a situação.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de outubro a novembro de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Medline. Foram utilizados os descritores: *Helicobacter pylori*, resistência antimicrobiana e antibióticos. Desta busca, foram

encontrados 40 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 10 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 26 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: prevalência, aspectos patológicos específicos, mecanismos de resistência antimicrobiana e perspectivas futuras das infecções por *H. pylori*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos patológicos do *H. pylori*

O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, flagelada e espiralada, responsável por infectar mais da metade da população mundial, ela está associada à gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT) e câncer gástrico (MU *et al.*, 2023). Etiologicamente, o *H. pylori* é muito relacionado à infecção na infância com transmissão dentro da própria família, essa tendência é em parte responsável pela observação clínica de que o risco de complicações mais graves está associado à incidência dentro do grupo familiar (LEE *et al.*, 2023).

O primeiro contato com a infecção, denominada fase aguda, é quando o *H. pylori* inicia a colonização da mucosa gástrica, ela coloniza o epitélio gástrico guiada por quimiorreceptores sensíveis ao pH, sendo o antro estomacal a parte colonizada primeiro, por seu pH menos ácido

(MU *et al.*, 2023). O *H. pylori* neutraliza o meio ácido por meio de sua atividade ureásica e compromete a barreira gástrica pela liberação de toxinas como BabA, OipA, OMP e OMV, além de possuir flagelos que contribuem para a motilidade e a indução da inflamação (SHARNDA-MA & MBA, 2022). Essa fase serve de base para o desenvolvimento de doenças futuras e pode persistir por algumas semanas, sendo de difícil detecção clínica, caracterizando-se por eritema gástrico e piloro aberto, sem lesões aparentes.

Os componentes da *H. pylori*, suas toxinas, proteínas de formação e o flagelo, contribuem para a sua sobrevivência em meio ácido, além de contribuírem para a sua adesão à parede gástrica. Um exemplo de importância é a proteína adesina OMP (proteína de membrana externa do *H. pylori*), que contribui com a virulência da bactéria e interage com os receptores da célula hospedeira (SHARNDA-MA & MBA, 2022). Após sua aderência, o *H. Pylori* tem a capacidade de se proliferar e replicar dentro das células, bem como, de evadir a resposta imune hospedeira e de colonizar a mucosa assim que o ambiente extracelular se tornar favorável (MU *et al.*, 2023).

Tal colonização ocorre por meio de uma sequência coordenada de eventos que permitem à bactéria sobreviver em um ambiente ácido. Tudo inicia na transmissão, geralmente na infância, por via oral-oral ou fecal-oral, chegando ao estômago e precisando adotar estratégias para se adaptar ao meio ácido: como a neutralização do ácido clorídrico (HCl) por secreção de urease, enzima que converte ureia em amônia e dióxido de carbono (CO²), neutralizando o ao seu redor e criando uma microzona com maior pH, permitindo uma sobrevivência inicial no meio; seguido pelo fator da motilidade por meio de flagelos e quimiotaxia permite a movimentação pela mucosa se direcionando às regiões menos ácidas, como as próximas ao epitélio, onde o pH

é mais neutro em função da camada de muco; consequente a essa movimentação ao epitélio, a bactéria adere meio das proteínas de adesão, como BabA que se liga a antígenos Lewis b nas células, e SabA, HopQ e HopZ que também auxiliam na ligação à mucosa; e por fim, a colonização glandular e persistência ocorre pela invasão do muco glandular e forma microcolônias principalmente no istmo e na base das glândulas gástricas, essas áreas contêm células-tronco e progenitoras, que são menos expostas ao ácido e ao sistema imune, possibilitando colonização crônica (WIZENTY & SIGAL, 2025).

A partir da colonização e adesão, se iniciam os processos inflamatórios. A infecção ativa receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) no epitélio, desencadeando NF-κB e a secreção de IL-8, potente quimioatraente de neutrófilos, estes, por sua vez, liberam espécies reativas de oxigênio (ROS) e enzimas que perpetuam dano epitelial. Nas reações adaptativas, há predomínio de Th1/Th17 (IFN-γ, IL-17) com participação de T regulatórias modulando a cronicidade. Esse eixo imuno-inflamatório é responsável pela gastrite crônica ativa, perda glandular e progressão metaplásica em suscetíveis (DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2023; THAI *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2025)

Dentre os impactos do *H. pylori* um dos principais a se levar em conta são as alterações patológicas, sendo elas diretas ou associadas a neoplasias. As repercussões direta, estão associadas a danos persistentes que induzem a gastrite crônica ativa com infiltrado neutrofílico e depois linfoplasmocitário, podendo evoluir para atrofia glandular e metaplasia intestinal (sequência/“cascata de Correa”), com risco crescente de displasia; e também, comumente na topografia antral, hipercloridria e úlcera duodenal; já no corpo do estômago, é favorecido o acometimento de hipocloridria, atrofia e metaplasia, correspondendo a uma região suscetível

à carcinogênese. Diante disso, estudos apontam que a erradicação pode impedir ou reverter etapas iniciais da cascata, entretanto, o câncer avançado tem reversão limitada (ZHANG *et al.*, 2025; CHENG *et al.*, 2023).

Acerca dos efeitos do *H. pylori* associados a neoplasias, temos dois quadros mais persistentes: o adenocarcinoma gástrico e o linfoma do tipo MALT. A infecção pelo *H. pylori* é reconhecida pela IARC como carcinógeno do Grupo 1 desde 1994, reafirmado em 2012. Do ponto de vista mecanístico, a proteína CagA, ao ser fosforilada por Src/Abl, promove a desregulação de β -catenina, SHP-2 e outras vias pró-proliferativas, enquanto a VacA induz vacuolização celular, disfunção mitocondrial e imunomodulação. Em termos epidemiológicos, a erradicação do microrganismo reduz significativamente a incidência de câncer gástrico, conforme demonstrado por metanálises e estudos de coorte realizados em diferentes populações. O risco neoplásico é particularmente elevado em fenótipos de gastrite atrófica e metaplasia intestinal (predomínio no corpo gástrico), bem como em indivíduos expostos a dietas ricas em sal, tabagismo e cepas bacterianas mais virulentas (cagA⁺/vacA s1/m1) (DUAN *et al.*, 2025; LEE *et al.*, 2016; LIOU *et al.*, 2025).

Além disso, a gastrite crônica provocada pelo *H. pylori* estimula a formação de tecido linfoide gástrico adquirido, o que pode culminar no desenvolvimento de linfoma MALT de baixo grau. A erradicação bacteriana promove remissão tumoral na maioria dos casos classificados como estágio IE, evidenciando o papel direto da infecção na gênese e manutenção do linfoma. Contudo, tumores portadores da translocação t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1 demonstram baixa resposta à erradicação primária, exigindo terapias complementares. Diretrizes internacionais e metanálises recentes conso-

lidam a erradicação do *H. pylori* como tratamento de primeira linha em casos localizados, ressaltando sua relevância tanto na prevenção quanto no manejo das neoplasias gástricas associadas à infecção (LAORUANGROJ *et al.*, 2024; LEMOS *et al.*, 2023).

Prevalência de casos de infecção por *H. pylori* resistente ao tratamento antimicrobiano inicial

A prevalência global da infecção por *H. pylori* permanece elevada e profundamente desigual entre regiões, refletindo principalmente condições socioeconômicas e de saneamento. Segundo a metanálise, que avaliou dados de 62 países, a prevalência média mundial é de 44,3%, mas com contrastes marcantes: na África, a prevalência estimada chega a 70,1%, enquanto na Europa Ocidental e na América do Norte cai para cerca de 34,3% e 37,1%, respectivamente. Esses dados evidenciam que a infecção é significativamente mais comum em populações de baixa renda, em regiões com saneamento básico deficiente, alta densidade domiciliar e condições de higiene inadequadas, elementos que favorecem a transmissão intrafamiliar. Dessa forma, o *H. pylori* permanece como uma infecção essencialmente associada à pobreza estrutural, apresentando impacto epidemiológico muito mais intenso em países de renda baixa e média (HOOI *et al.*, 2017).

Em locais que não há saneamento básico, ou que haja de maneira muito precária, a população tende a adquirir a bactéria logo na infância, e persiste com a mesma até a fase adulta. Logo, em populações mais vulneráveis pela falta de saneamento, haverá maior prevalência do *H. pylori* em relação a regiões com uma melhor infraestrutura sanitária (MAGUILNIK, S.d.).

No contexto atual, a prevalência da resistência primária do *H. pylori*, definida como a resis-

tência detectada antes do início do primeiro tratamento de erradicação, atingiu níveis preocupantes em escala global. Em uma extensa revisão sistemática e meta-análise que incluiu 178 estudos e 66.142 isolados de 65 países, demonstraram que as taxas de resistência primária à claritromicina, metronidazol e levofloxacina foram iguais ou superiores a 15% na maioria das regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa taxa já propõe desafios visto que recomenda-se alterações de tratamento empírico segundo o patamar internacional. Especificamente, a resistência primária à claritromicina foi superior a 15% nas regiões Europeia (18%), Mediterrâneo Oriental (33%) e Pacífico Ocidental (34%). A resistência ao metronidazol foi $\geq 15\%$ em todas as regiões da OMS, com taxas variando de 23% nas Américas a 56% no Mediterrâneo Oriental. A resistência à levofloxacina também foi $\geq 15\%$ em quase todas as regiões, com exceção da Região Europeia (11%). Em contrapartida, a resistência primária à amoxicilina e tetraciclina permaneceu baixa ($\leq 10\%$) na maioria das áreas geográficas analisadas (SAVOLDI *et al.*, 2018).

Atualmente, o principal obstáculo para o sucesso do tratamento contra o *H. pylori* vem sendo a resistência ao tratamento antimicrobiano. A elevada resistência do *H. pylori* aos antibióticos requer atenção urgente em escala global (GONZÁLEZ-HORMAZÁBAL *et al.*, 2021). Independente da terapia indicada ao paciente, o profissional deve dedicar enfatizar o uso adequado da medicação: o paciente deve ser esclarecido acerca da importância da adesão correta para a erradicação ideal da bactéria. Isso é de suma importância em regiões onde a regulamentação sobre o uso de antibióticos é escassa ou nula, e onde os antibióticos são adquiridos sem receitas, ilegalmente. Entretanto, os pacientes acabam comprando medicações em quantidades incompatíveis com a terapia necessária

(KATELARIS *et al.*, 2021). Com o uso difuso e crescente de antibióticos, a eficiência desse regime decresceu nos últimos anos e com isso a resistência geral aos antibióticos tem crescido drasticamente ao longo dos anos, seguida de uma redução na taxa de erradicação antimicrobiana de *H. pylori* em todo o mundo (SHRESTHA *et al.*, 2023). Contudo, a resistência a antibióticos em *H. pylori* parece oscilar conforme a localidade e ser determinada para cada variedade de antibiótico. Considerando que existem regiões no mundo com alta, média e baixa prevalência da bactéria, o Brasil está dentro da prevalência média, embora haja diferenças regionais significativas.

A resistência do *H. pylori* aos principais fármacos de escolha

Para avaliar os mecanismos de resistência é fundamental entender as principais medidas de tratamentos iniciais em infecções de *H. pylori*. Ressalta-se que a escolha do esquema terapêutico deve ser individualizada, conforme o quadro clínico, histórico medicamentoso e prevalência, uma vez que o tratamento inicial é instituído antes da confirmação laboratorial de resistência bacteriana. Em novos pacientes, sem tratamento prévio para *H. pylori*, a terapia quádrupla otimizada com bismuto (BQT — *Bismuth Quadruple Therapy*) é recomendada como primeira linha de tratamento, segundo diretrizes internacionais. Esse esquema combina um inibidor de bomba de prótons (IBP), bismuto, tetraciclina e metronidazol por 14 dias, sendo especialmente indicado em contextos onde não há dados sobre resistências bacterianas. Nos casos em que a BQT não é recomendada ou disponível, pode-se optar pela terapia tripla padrão, composta por IBP, claritromicina e amoxicilina (ou metronidazol, em casos de alergia à penicilina), administrada pelo mesmo período (VAKIL, 2025).

Para o *H. pylori* as principais e mais preocupantes resistências são metronidazol, amoxicilina e claritromicina, visto que impactam diretamente os tratamentos iniciais. Existe uma pluralidade de fatores que causam resistência bacteriana. Entre eles, o uso indiscriminado de antibióticos é um dos mais relevantes, pois pode induzir resistência em quase todos os casos. Essa prática expõe a bactéria a ambientes hostis, favorecendo a seleção natural de cepas resistentes. Quando essa população bacteriana não é corretamente erradicada, ocorre sua proliferação, dificultando, no futuro, o sucesso terapêutico e aumentando as taxas de falha no tratamento. Além disso, a baixa adesão dos pacientes aos esquemas terapêuticos contribui ainda mais para o aumento dessa resistência (SHRESTHA *et al.*, 2023).

Entre os antibióticos, o metronidazol apresenta as maiores taxas de resistência, esse cenário está relacionado ao seu uso disseminado e de baixo custo em infecções parasitárias, ginecológicas e odontológicas, além de ser frequentemente empregado como primeira linha no manejo do *H. pylori*. Já a resistência à amoxicilina ocorre, principalmente, devido à ampla disponibilidade do antibiótico, ao uso excessivo e desnecessário em doenças não infecciosas e à preferência dos pacientes por recorrer a antibióticos em qualquer quadro clínico (SHRESTHA *et al.*, 2023).

Ademais, a resistência à claritromicina advém, principalmente, de uma mutação no DNA transmitida verticalmente, ou seja, mutações de cromossomos independente de plasmídeos. Em estudos, 89% das culturas analisadas foram devido a uma substituição de adenina por guanina no gene 23s rRNA. Essa mutação diminui a afinidade do fármaco com os sítios ativos da bactéria, comprometendo sua capacidade de se li-

gar ao ribossomo que, consequentemente, resulta em resistência ao antibiótico (CHEY *et al.*, 2024).

Perspectivas futuras e estratégias de erradicação que se adaptem às novas resistências do *H. pylori*

A crescente resistência antimicrobiana relacionada ao *H. pylori* compõe um dos principais desafios na elevada taxa de erradicação; medicamentos como claritromicina e levofloxacino têm reduzido expressivamente a eficácia dos esquemas tradicionais (SCHULZ *et al.*, 2025). Diante desse cenário, é necessário constituir novas estratégias terapêuticas com o objetivo de adaptar-se à evolução de resistência bacteriana.

Dentre as novas possibilidades farmacológicas, destaca-se o vonoprazan, que pertence à classe dos bloqueadores competitivos de ácido de potássio (P-CABs) e é administrado em associação com a amoxicilina e claritromicina. Esse novo fármaco atua bloqueando a bomba de prótons gástrica (H^+/K^+ -ATPase) de forma mais prolongada e sem necessidade de ativação em meio ácido. Diferentemente dos inibidores da bomba de prótons tradicionais (como omeprazol, pantoprazol e outros), amplamente utilizados no tratamento da infecção por *H. pylori*, os IBPs necessitam de meio ácido para ativação e possuem ação limitada devido à curta meia-vida plasmática (SCOTT *et al.*, 2015). Dessa forma, a terapia tripla de vonoprazan, amoxicilina e claritromicina se mostrou mais eficaz e demonstrou maior adesão em relação a terapias farmacológicas já utilizadas em pacientes com infecção por *H. pylori* (LYU *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Os achados reunidos neste estudo evidenciam o modo que a infecção por *H. pylori* permanece um importante problema global de saúde pública, capaz de gerar amplo espectro de alterações patológicas que incluem desde gastrite crônica até neoplasias como adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT. Observou-se que a capacidade do *H. pylori* de aderir, persistir e modular a resposta inflamatória do hospedeiro é determinante para a progressão da doença, e que a desigual distribuição da infecção, mais prevalente em regiões pobres e com saneamento básico precário, reforça seu caráter socialmente condicionado. Além disso, a resistência natimicrobiana primária, especialmente aos fármacos de primeira escolha como claritromici-

na, metronidazol e levofloxacino, apresenta crescimento expressivo e ameaça diretamente o sucesso terapêutico, reduzindo as taxas de erradicação em diversos países.

Diante desse cenário, torna-se indispensável o investimento em estratégias terapêuticas mais eficazes e adaptadas às novas resistências, como o uso de vonoprazan e esquemas alternativos baseados em evidências locais de susceptibilidade. Novos estudos são necessários para aprimorar o entendimento dos mecanismos de resistência, otimizar protocolos terapêuticos, reduzir o impacto das desigualdades sanitárias e, sobretudo, ampliar a eficácia das medidas de prevenção e controle da infecção em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHENG, H.C. *et al.* Evolution of the Correa's cascade steps: a long-term endoscopic surveillance among non-ulcer dyspepsia and gastric ulcer after *H. pylori* eradication. *Journal of the Formosa Medical Association*, v. 122, p. 400, 2023. doi: 10.1016/j.jfma.2022.11.008.
- CHEY, W.D. *et al.* ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 119, p. 1730, 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002968.
- COSTA, A.C.M.S.F. *et al.* Estudo epidemiológico da *Helicobacter pylori* resistente à antibióticos no Brasil: uma revisão sistemática com meta-análise. *Revista Caderno Pedagógico*, v. 21, p. 1, 2024. 10.54033/cadpedv21n5-210
- DOMÍNGUEZ-MARTÍNEZ, D.A. *et al.* IL-8 Secreted by gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori* CagA positive strains Is a chemoattractant for Epstein-Barr virus infected B lymphocytes. *Viruses*, v. 28, p. 651, 2023. doi: 10.3390/v15030651.
- DUAN, Y. *et al.* *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives. *Journal of Hematology and Oncology*, v. 18, p. 10, 2025. doi: 10.1186/s13045-024-01654-2.
- GONZÁLEZ-HORMAZÁBAL, P. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance among chilean patients. *Archives of Medical Research*, v. 52, p. 529, 2021. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.01.011.
- HOOI, J.K.Y. *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: sistemático review and meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 153, p. 420, 2017. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- KATELARIS, P. *et al.* Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterologia *Helicobacter pylori*. [S.l.]: World Gastroenterology Organisation, 2021.
- LAORUANGROJ, C. *et al.* Should all patients with stage IE gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma receive antibiotic eradication therapy for *Helicobacter pylori*? *JCO Oncology Practice*, v. 20, p. 1103, 2024. doi: 10.1200/OP.23.00624.
- LEE, Y.C. *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, v. 150, p. 1113, 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
- LEE, Y. *et al.* Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Annual Review of Medicine*, v. 73, p. 183, 2023. doi: 10.1146/annurev-med-042220-020814.
- LEMOES, F.F.B. *et al.* Erradicação de *Helicobacter pylori* no tratamento do linfoma do tecido linfóide associado à mucosa gástrica em estágio inicial: uma meta-análise atualizada. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 27, p. 184, 2023. doi: 10.1016/j.bjid.2023.103162.
- LIU, J.M. *et al.* Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: Taipei Global Consensus II. *Gut*, v. 74, p. 1768, 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2025-336027.
- LYU, Q.J. *et al.* Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trial. *BioMed Research International*, v. 2019, 2019. doi: 10.1155/2019/9781212.
- MAGUILNIK, I. *Helicobacter Pylori*. Federação Brasileira de Gastroenterologia, S.d. Disponível em <https://campanhas.fbg.org.br/fbg-publico/helicobacter-pylori/>. Acesso em: 31 out. 2025.
- MU, T. *et al.* *Helicobacter pylori* intragastric colonization and migration: endoscopic manifestations and potential mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, p. 4616, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i30.4616.
- SAVOLDI, A. *et al.* Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*, v. 155, p. 1372, 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
- SCHULZ, C. *et al.* *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions. *Gut*, v. 74, p. 1561, 2025. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335523.
- SCOTT, R. *et al.* The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H⁺,K⁺-ATPase. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 42, p. 1315, 2015. doi: 10.1111/apt.13414.
- SHARNDAMA, H.C. & MBA, I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, p. 33, 2022. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
- SHRESTHA, A.B. *et al.* Drug resistance patterns of commonly used antibiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection among south asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 8, p. 172, 2023. doi: 10.3390/tropicalmed8030172.

THAI, T.D. *et al.* Helicobacter pylori extract induces purified neutrophils to produce reactive oxygen species only in the presence of plasma. Biomedical Reports, v. 19, p. 89, 2023. doi: 10.3892/br.2023.1671.

VAKIL, N. Infecção por Helicobacter pylori. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde, 2025.

WIZENTY, J. & SIGAL, M. Helicobacter pylori, microbiota and gastric cancer: principles of microorganism-driven carcinogenesis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 22, p. 296, 2025. doi: 10.1038/s41575-025-01042-2.

ZHANG, Y. *et al.* Innate immunity in Helicobacter pylori infection and gastric oncogenesis. Helicobacter, v. 30, 2025. doi: 10.1111/hel.70015.

ZHANG, Z. *et al.* Association of Helicobacter pylori related chronic atrophic gastritis and gastric cancer risk: a literature review. Frontiers in Medicine, v. 12, 2025. doi: 10.3389/fmed.2025.1504749.

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Índice Remissivo

AINEs, 37
Antibiótico, 131
Aprendizado de Máquina, 1

Câncer Gástrico, 57
Cirrose Alcoólica, 81
Crêterios de Seleção, 89

Diagnóstico, 43
Doença de Crohn, 12
Doença do Refluxo Gastroesofágico, 43
Doença Hepática Crônica, 19
Doença Inflamatória Intestinal, 1, 12

Elastografia, 19

Fármacos, 95
Ferramentas Digitais em Saúde, 1
Fisiopatologia, 72

Helicobacter Pylori, 57, 131
Hemorragia, 109
Hemorragia Digestiva, 109
Hepatotoxicidade, 37

Imunossupressão, 89
Inteligência Artificial, 19

Lesão Hepática, 37

Manejo, 72
Manejo Clínico, 81
Monitoramento Terapêutico, 95

Neuromodulação, 123

Pancreatite, 72
Polipose Adenomatosa do Colo, 27
Prevenção, 57

Resistência Antimicrobiana, 131
Retocolite Ulcerativa, 12
Revisão de Literatura, 81
Roma IV, 123

Segurança Medicamentosa, 95
Síndrome de Gardner, 27
Síndrome do Intestino Irritável, 123

Transplante Hepático, 89
Tratamento, 43, 109
Tumores Desmóides, 27